



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Estudio de asociación de  
dos polimorfismos de riesgo en  
trastornos neuropsiquiátricos Rs. 2248632  
y 8084280, y estrabismo en una población  
pediátrica de Colombia,  
2023**

**Paola Milena Gómez Flórez**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias  
Bogotá D.C., Colombia  
2025**

**Estudio de asociación de  
dos polimorfismos de riesgo en  
trastornos neuropsiquiátricos Rs. 2248632  
y 8084280, y estrabismo en una población  
pediátrica de Colombia,  
2023**

**Paola Milena Gómez Flórez**

**Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
Magister en Neurociencias**

**Director:  
Dr. Humberto Arboleda Granados**

**Línea de Investigación:  
Neurociencias**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias  
Bogotá D.C., Colombia**

**2025**

**Dedicatoria:**

**A las mujeres que me han construido, a las mujeres que lo son todo: Luisa, Lucia, Ximena, Aleyda y Amanda con profundo amor y gratitud les ofrezco esta línea de mi vida.**

## Resumen

### **Asociación entre los polimorfismos rs2248632 y rs8084280 y los trastornos neuropsiquiátricos en población pediátrica con estrabismo en Colombia en 2023**

El estrabismo ha sido descrito en la literatura como un posible marcador temprano de alteraciones en el neurodesarrollo, y su asociación con trastornos mentales como la esquizofrenia, el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), la ansiedad y la depresión ha cobrado relevancia en los últimos años. Este estudio de tipo caso-control tuvo como objetivo identificar si existe asociación entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs2248632 y rs8084280, y la presencia de estrabismo, además de analizar antecedentes clínicos familiares y personales en niños con y sin diagnóstico de estrabismo.

Se incluyeron 77 niños entre 5 y 12 años, de los cuales 24 presentaban estrabismo y 53 correspondían al grupo control. Se recolectaron datos a partir de la historia clínica institucional, incluyendo antecedentes familiares, datos perinatales, funciones visuales sensoriales y alineación motora ocular. El análisis estadístico no mostró asociación significativa entre los polimorfismos evaluados y el diagnóstico de estrabismo, ni con antecedentes familiares de depresión u otros trastornos psiquiátricos. Se observó una relación exploratoria entre el polimorfismo rs8084280 y el desempeño en el test DEM. Estos hallazgos resaltan la necesidad de realizar estudios con muestras más amplias que permitan evaluar con mayor precisión posibles vínculos entre genética, función visual y neurodesarrollo.

**Palabras clave:** Estrabismo, neurodesarrollo, genética, trastornos psiquiátricos, población pediátrica..

## **Abstract**

### **Association between polymorphisms rs2248632 and rs8084280 and neuropsychiatric disorders in a pediatric population with strabismus in Colombia (2023)**

Strabismus has been described in the literature as a potential early marker of neurodevelopmental alterations, and its association with mental disorders such as schizophrenia, autism spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, and depression has gained growing attention in recent years. This case-control study aimed to identify whether there is an association between the single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs2248632 and rs8084280 and the presence of strabismus, as well as to analyze personal and family clinical history in children with and without strabismus.

A total of 77 children aged 5 to 12 years were included, of whom 24 were diagnosed with strabismus and 53 served as controls. Clinical data were collected from medical records, including family history, perinatal background, sensory visual function, and ocular motor alignment. Statistical analysis did not show any significant association between the evaluated SNPs and the diagnosis of strabismus, nor with family history of depression or other psychiatric disorders. An exploratory relationship was observed between rs8084280 and performance on the DEM test. These findings highlight the need for studies with larger samples to further explore potential links between genetic factors, visual function, and neurodevelopment.

**Keywords:** Strabismus, neurodevelopment, genetics, psychiatric disorders, pediatric population.



# Contenido

	<b>Pág.</b>
<b>1. Marco Referencial</b>	<b>3</b>
1.1 Planteamiento del Problema	3
1.2 Pregunta de Investigación	6
1.3 Hipótesis	6
1.4 Objetivos	6
1.4.1 Objetivo General	6
1.4.2 Objetivos Específicos	6
1.5 Justificación	7
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>11</b>
2.1 Desarrollo del Ojo y Músculos Extraoculares	11
2.2 Estrabismo	14
2.2.1 Epidemiología del Estrabismo	18
2.3 Trastornos Neuropsiquiátricos	19
2.3.1 Esquizofrenia	19
2.3.2 Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad	21
2.3.3 Trastorno del Espectro Autista	22
2.4 Estrabismo y Trastornos Neuropsiquiátricos	22
2.5 Fisiopatología de la Esquizofrenia	24
2.6 Identificación de Genes Candidatos	25
2.6.1 Gen SLC6A9	25
2.6.2 Gen DCC	26
<b>3. Metodología</b>	<b>29</b>
3.1 Selección de la Muestra	33
3.1.1 Criterios Grupo Casos	33
3.1.2 Criterios Grupo Controles	34
3.2 Control de sesgos	35
3.3 Operacionalización de Variables	36
3.4 Análisis Estadístico	37
3.5 Consideraciones Éticas	38
3.5.1 Conflictos de Interés	39

3.5.2	Posibles Dilemas Éticos	39
3.5.3	Impacto Ambiental	39
3.5.4	Propiedad Intelectual	39
<b>4.</b>	<b>Resultados</b>	<b>41</b>
4.1	Análisis sociodemográfico	41
4.1.1	Caracterización Sociodemográfica de la Población	42
4.1.1.1	Distribución por Género	42
4.1.1.2	Distribución por Edad	43
4.2	Resultados Antecedentes	43
4.2.1	Antecedentes Perinatales	43
4.2.1.1	Semanas de Gestación al Nacer	44
4.2.1.2	Peso al Nacer	44
4.2.1.3	Tipo de Parto	44
4.2.1.4	Edad de la Madre y del Padre al Momento del Parto	45
4.2.1.5	Presencia de Depresión de la Madre Durante el Embarazo	46
4.2.2	Antecedentes Psiquiátricos	47
4.2.3	Antecedentes de Estrabismo	48
4.2.3.1	Antecedentes de Estrabismo y Consanguinidad	50
4.2.3.2	Comparación entre Casos y Controles	50
4.2.4	Diagnóstico motor ocular	51
4.2.4.1	Edad de Aparición del Estrabismo	53
4.3	Resultados Variables Clínicas	54
4.3.1	Perfil Motor Ocular	54
4.3.1.1	Diagnóstico motor ocular general	54
4.3.1.2	Caracterización de los Casos de Estrabismo	55
4.3.1.3	Estadísticas del Ángulo en el grupo Casos	56
4.3.2	Tipo de Defecto Refractivo	58
4.3.2.1	Grado del Defecto Refractivo	59
4.3.3	Estereopsis (Agudeza Visual Estereoscópica)	59
4.3.4	Sensorialidad Visual	60
4.3.2.1	Distribución General de la Sensorialidad	60
4.3.2.2	Sensorialidad en el Grupo de Casos (Estrabismo)	61
4.3.5	Análisis de Resultados del DEM	62
4.3.5.1	Comparación del desempeño en la prueba DEM entre el grupo con estrabismo y el Grupo Controles	63
4.3.6	Asociación SNPs y Estrabismo	68
4.3.6.1	Distribución Genotípica y Alélica de los SNPs: rs8084280 y rs2248632	68
4.3.6.2	Comparación de las Frecuencias Alélicas del Presente Estudio con otras Poblaciones	69
4.3.7	Asociación de Polimorfismos con Estrabismo	72
4.3.7.1	Asociación entre genotipo y estrabismo: análisis crudo del odds ratio	72

---

4.3.8	Evaluación por Modelo Genético	73
4.3.8.1	Equilibrio Hardy-Weinberg (HWE)	74
4.3.8.2	Comparación de Heterocigotos Observados vs. Esperados	76
4.3.8.3	Asociación alélica de polimorfismos en casos vs controles	77
4.3.8.4	Modelo de Supervivencia de COX para el Análisis de Riesgo Según Edad	78
<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	<b>83</b>
5.1	Resultados Genéticos Primarios	84
5.2	Distribución Poblacional de los SNP	86
5.3	Hallazgos Clínico-Funcionales	87
5.4	Perfil Funcional DEM	91
5.5	Limitaciones	92
<b>6.</b>	<b>Conclusiones y Recomendaciones</b>	<b>95</b>
6.1	Conclusiones	95
6.2	Recomendaciones	98
<b>7.</b>	<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>100</b>
<b>8.</b>	<b>Anexos</b>	<b>117</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 2-1.</b> Origen embrionario de estructuras oculares	11
<b>Figura 2-2.</b> Orígenes centrales y periféricos del estrabismo	16
<b>Figura 2-3.</b> Identificación de la estructura del gen SLC6A9	26
<b>Figura 2-4.</b> Identificación de la estructura del gen DCC	26
<b>Figura 4-1.</b> Distribución del género por grupos (Casos y Controles)	40
<b>Figura 4-2.</b> Distribución de frecuencias del trimestre de aparición de la depresión en el embarazo por grupo (Casos y Controles)	44
<b>Figura 4-3.</b> Distribución de antecedentes de estrabismo por tipo de diagnóstico motor	49
<b>Figura 4-4.</b> Diagnóstico motor ocular en la población	50
<b>Figura 4-5.</b> Distribución de frecuencias de la edad de aparición del estrabismo por grupo (Casos y Controles)	51
<b>Figura 4-6.</b> Distribución de frecuencias del grado de defecto refractivo	52
<b>Figura 4-7.</b> Distribución de frecuencia del tipo de estrabismo, según su grado, en cada tipo de perfil de lateralidad	55
<b>Figura 4-8.</b> Distribución de la frecuencia del estrabismo según la lateralidad y los distintos grados de severidad	56
<b>Figura 4-9.</b> Distribución de la sensorialidad en el grupo casos	59
<b>Figura 4-10.</b> Distribución de frecuencias de la clasificación del DEM según grupo diagnóstico	61
<b>Figura 4-11.</b> Distribución de frecuencias de la clasificación del DEM según grupo diagnóstico	62
<b>Figura 4-12.</b> Efecto del género sobre el tipo de DEM (Modelo 1)	63
<b>Figura 4-13.</b> Probabilidades pronosticadas por edad para Rs8084380	64
<b>Figura 4-14.</b> Probabilidades pronosticadas por edad para Rs8084380.	65
<b>Figura 4-15.</b> Frecuencia genotípica del SNP rs2248632 en poblaciones de otras regiones del mundo y en el presente estudio	70
<b>Figura 4-16.</b> Comparación del porcentaje de heterocigotos observados vs. esperados por SNP y por grupo	75
<b>Figura 4-17.</b> Curva de supervivencia rs8084280	77
<b>Figura 4-18.</b> Curva de supervivencia Rs2248632	78

---

<b>Figura 4-19.</b> Curva de supervivencia para los antecedentes de depresión durante el embarazo	
79	
<b>Figura 4-20.</b> Curva de supervivencia para antecedentes de estrabismo	80

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 2-1.</b> Identificación molecular en el desarrollo del ojo	12
<b>Tabla 3-1.</b> Evaluación fenotípica: pruebas clínicas, condiciones de aplicación y variables observadas	32
<b>Tabla 4-1.</b> Características sociodemográficas de la población del estudio	39
<b>Tabla 4-2.</b> Distribución por grupos (Casos y Controles) del género	40
<b>Tabla 4-3.</b> Distribución por grupos (Casos y Controles) de la edad	41
<b>Tabla 4-4.</b> Distribución de frecuencias por grupo (Casos y Controles) de las semanas de gestación al nacer	42
<b>Tabla 4-5.</b> Distribución de frecuencias por grupo (Casos y Controles) del peso al nacer	42
<b>Tabla 4-6.</b> Distribución de frecuencias por grupo (Casos y Controles) del tipo de parto	42
<b>Tabla 4-7.</b> Distribución de frecuencias por grupo (Casos y Controles) de la edad de la madre al momento del parto	43
<b>Tabla 4-8.</b> Distribución de frecuencias por grupo (Casos y Controles) de la edad del padre al momento del nacimiento	43
<b>Tabla 4-9.</b> Distribución de frecuencias por grupo (Casos y Controles) sobre la presencia de depresión en el embarazo	44
<b>Tabla 4-10.</b> Distribución de frecuencias por grupo (Casos y Controles) según el trimestre de aparición de la depresión en el embarazo	45
<b>Tabla 4-11.</b> Distribución de frecuencias de los antecedentes psiquiátricos	45
<b>Tabla 4-12.</b> Distribución de frecuencias de los antecedentes de estrabismo en la muestra total	46
<b>Tabla 4-13.</b> Frecuencia de variables relacionadas con la consanguinidad en el estrabismo según el grupo (Casos y Controles)	48
<b>Tabla 4-14.</b> Distribución de frecuencia del diagnóstico motor ocular	52
<b>Tabla 4-15.</b> Distribución de frecuencia del estrabismo en el grupo Casos	53
<b>Tabla 4-16.</b> Distribución de frecuencia del grado del estrabismo en el grupo casos	53
<b>Tabla 4-17.</b> Distribución de frecuencias sobre la lateralidad del estrabismo en el grupo casos	54
<b>Tabla 4-18.</b> Medidas descriptivas del ángulo en dioptrías prismáticas casos	54

---

<b>Tabla 4-19.</b> Distribución de frecuencia del tipo de defecto refractivo	56
<b>Tabla 4-20.</b> Distribución de frecuencia del grado del defecto refractivo	57
<b>Tabla 4-21.</b> Distribución de frecuencia de la agudeza estereoscópica (en segundos de arco)	58
<b>Tabla 4-22.</b> Distribución de las características sensoriales en el total de la muestra	59
<b>Tabla 4-23.</b> Distribución de la Sensorialidad en el Grupo Casos	60
<b>Tabla 4-24.</b> Frecuencia alélica en la población de estudio	66
<b>Tabla 4-25.</b> Frecuencia genotípica en la población de estudio	66
<b>Tabla 4-26.</b> Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs8084280 entre poblaciones de referencia internacionales y la muestra del presente estudio	67
<b>Tabla 4-27.</b> Comparación de la frecuencia genotípica del SNP rs8084280 reportada en otras poblaciones y en el presente estudio	68
<b>Tabla 4-28.</b> Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs2248632 entre otras poblaciones y el presente estudio	68
<b>Tabla 4-29.</b> Comparación de la frecuencia genotípica del SNP rs2248632 entre otras poblaciones y el estudio actual	69
<b>Tabla 4-30.</b> Comparación entre genotipos AA y AT	70
<b>Tabla 4-31.</b> Comparación entre el genotipo AA y los portadores del alelo G (AG + GG)	71
<b>Tabla 4-32.</b> Asociación clínica de antecedentes familiares de estrabismo	72
<b>Tabla 4-33.</b> Equilibrio Hardy-Weinberg para los SNPs rs2248632 (gen SLC6A9) y rs8084280 (gen DCC)	72
<b>Tabla 4-34.</b> Resultados del análisis de asociación genética por alelo de riesgo en estrabismo. OR = odds ratio para el alelo menor (A1) en comparación con el alelo alternativo, calculado en casos vs. controles	76



## **Introducción**

El estrabismo es una condición visual que, además de afectar la alineación ocular, puede incidir negativamente en el desarrollo sensorial y psicosocial del individuo desde etapas tempranas de la vida. Aunque tradicionalmente se ha abordado desde una perspectiva oftalmológica, estudios recientes han sugerido su posible asociación con diversos trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión. Estos trastornos, al igual que el estrabismo, parecen compartir una etiología poligénica, en la que interactúan múltiples factores genéticos y ambientales que contribuyen a su aparición y evolución.

La identificación temprana de factores de riesgo en población pediátrica representa una estrategia crucial para promover intervenciones integrales desde el enfoque de la salud visual y mental. En este contexto, la posibilidad de establecer una relación entre variantes genéticas específicas, como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs2248632 y rs8084280, y la presencia de estrabismo, puede aportar evidencia relevante para la comprensión de mecanismos neurobiológicos compartidos con los trastornos del neurodesarrollo. A pesar de que en otros países se han realizado investigaciones que exploran esta relación, en Colombia no se dispone de estudios que integren el análisis genético del estrabismo con los factores de riesgo asociados a enfermedades mentales.

Este estudio busca cubrir dicho vacío, contribuyendo al conocimiento científico nacional mediante la caracterización de una muestra pediátrica con estrabismo y la comparación de su perfil clínico, sensorial y genético con un grupo control. Se espera que los hallazgos permitan establecer si existe una asociación significativa entre los SNP seleccionados y el

estrabismo en la población colombiana, lo cual podría favorecer la implementación de estrategias de detección temprana e intervención oportuna en salud mental y visual.

# **1. Marco Referencial**

## **1.1 Planteamiento del Problema**

El estrabismo es una condición que, al igual que otros trastornos neuropsiquiátricos -como el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), la esquizofrenia, la depresión y la ansiedad-, está más asociado a un riesgo poligénico que a un gen particular (1-2). En este sentido, tanto el estrabismo como los trastornos neuropsiquiátricos comparten una causalidad compleja, en la que interactúan factores genéticos y ambientales que provocan la manifestación de las condiciones clínicas (3-5). Si bien el origen del estrabismo y de los trastornos neuropsiquiátricos no está completamente esclarecido, un punto de partida pertinente consiste en explorar variantes genéticas de riesgo asociadas a dichas condiciones en una población específica, como la pediátrica con diagnóstico de estrabismo, tal como se propone en la presente investigación.

El impacto psicosocial del estrabismo, por otra parte, ha sido estudiado principalmente en Estados Unidos al identificar que las personas con esta condición presentan dificultades en su sociabilidad (6), así como una actitud negativa hacia su padecimiento desde una temprana edad (7), afectando su autoestima y confianza a nivel psicológico (8-9).

Igualmente, estudios en países como Corea del Sur, Finlandia, Japón, Israel y Estado Unidos que han explorado la asociación entre el estrabismo y los trastornos neuropsiquiátricos, incluidos los de neurodesarrollo, evalúan el impacto psicosocial del estrabismo y su asociación con diferentes trastornos neuropsiquiátricos en los que se incluye la esquizofrenia, estableciendo relaciones entre esta y las anomalías de los movimientos óculo motores, principalmente los movimientos anti sacádicos y de seguimiento (10).

En Dinamarca, durante el año 2005, el estudio que explora las anomalías premórbidas de la alineación ocular infantil y el desarrollo del espectro de esquizofrenia en adultos, delimita su relación desde la infancia, antes de la manifestación de la esquizofrenia (11).

El estudio de Mohny et al. (12) de 2008, adicionalmente, identifica que los niños con estrabismos tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades mentales en la adultez temprana; y otro estudio de 2009 logra establecer el riesgo de prevalencia de trastornos psiquiátricos en población pediátrica con estrabismo, particularmente exotropía (13); posteriormente, en 2012, la investigación realizada en población con endotropía congénita determina que los niños con esta condición e insuficiencia de convergencia presentan 2,6 veces más de riesgo de desarrollar trastornos mentales que los que no tienen estrabismo (14).

La información presentada en el estudio sobre fobia social y otros trastornos psiquiátricos en pacientes con estrabismo, muestra la conexión entre las niñas y niños con estrabismo y la fobia, la ansiedad y la depresión (15); el estudio realizado en Taiwán en 2021, de cohorte nacional, sobre el riesgo de TDAH en infantes con estrabismo, encuentra un mayor riesgo de TDAH en los pacientes con estrabismo, particularmente endotropía, frente a los que no presentaron tal condición (16).

Un estudio realizado en Estados Unidos sobre la asociación entre el estrabismo y trastornos del estado de ánimo en niños y adolescentes, encuentra información relevante que sugiere que el estrabismo aparece con mayor frecuencia en la población que desarrolla trastornos mentales como TEA, TDAH y otros como esquizofrenia, ansiedad y depresión que aparecen en la adolescencia y la adultez (17-18).

Todo lo anteriormente señalado, supone, entre otras consecuencias, un deterioro en la calidad de vida de la población en estudio, al afectar su integración social y laboral, además de representar una carga económica significativa para la sociedad. Estas condiciones muestran una tendencia creciente a nivel mundial, incluida Colombia, como lo evidencia la Encuesta Nacional de Salud Mental [ENSM] (19) realizada en 2015.

---

Como se puede observar, de otro lado, el estrabismo aparece, generalmente, como una manifestación en la infancia donde el diagnóstico de trastornos mentales aun no es concluyente; sin embargo, en esta etapa la manifestación clínica del estrabismo ya supone un manejo terapéutico desde las diferentes disciplinas encargadas del cuidado primario ocular. Solo el estudio realizado en China en 2023 que analiza los hallazgos oculares y refractivos en pacientes pediátricos y adolescentes con diagnósticos de trastornos psiquiátricos ofrece evidencia de mayor susceptibilidad de esta población al estrabismo (20). Por lo cual, poder identificar si existe riesgo de desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos en la población estrábica puede favorecer la intervención temprana por las disciplinas encargadas del cuidado de la salud mental dado el impacto que supone en la vida de un individuo.

En Colombia no se cuenta con información que relacione al estrabismo con los trastornos neuropsiquiátricos, este vacío supone un riesgo mayor para los infantes con estrabismo dada la evidencia a nivel mundial sobre esta asociación, así como el aumento de trastornos mentales en el mundo; por lo cual, este proyecto supone el primer acercamiento hacia esta importante temática que afecta a la población pediátrica estrábica del país.

No está claro, finalmente, el por qué el estrabismo aparece con mayor prevalencia en la población con trastornos neuropsiquiátricos, pero explorar algunos factores genéticos asociados a trastornos mentales como TDAH, TEA, ansiedad y esquizofrenia podría abrir el espacio que permita entender y definir si el estrabismo recorre vías paralelas durante el neurodesarrollo y si este podría ser una manifestación clínica temprana del trastorno mental. En esta investigación se buscó entender algunos de los mecanismos neurobiológicos subyacentes en estos trastornos y del estrabismo, así como la posible identificación de actores genéticos que puedan aportar al entendimiento y manejo de la condición clínica como las dos variantes de un solo nucleótido propuestos en la investigación.

## 1.2 Pregunta de Investigación

¿Existe relación entre el estrabismo y trastornos neuropsiquiátricos a partir del análisis de los polimorfismos rs2248632 y rs8084280 en una población pediátrica con estrabismo en Colombia?

## 1.3 Hipótesis

¿ Hay relación entre el estrabismo y los polimorfismos: Rs2248632 y Rs8084280 en una población pediátrica con estrabismo en Colombia?

**Nula:** No hay asociación estadísticamente significativa entre el estrabismo y la frecuencia de los polimorfismos de riesgo para trastornos neuropsiquiátricos Rs 2248632 y 8084280 entre la muestra pediátrica y el grupo control.

**Alternativa:** Hay diferencias estadísticamente significativas entre el estrabismo y la frecuencia de los polimorfismos de riesgo para trastornos neuropsiquiátricos Rs 2248632 y 8084280 entre la muestra pediátrica y el grupo control.

## 1.4 Objetivos

### 1.4.1 Objetivo General

Estudiar la relación del estrabismo con dos polimorfismos de riesgo asociados a trastornos neuropsiquiátricos (rs2248632 y rs8084280) en una población pediátrica con diagnóstico de estrabismo en Colombia durante el año 2023.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar el perfil clínico, psicosocial y sensoriomotor de la muestra pediátrica con estrabismo y de la muestra control.

- Analizar el grupo familiar de la muestra de estudio pediátrico y del grupo control en términos de antecedentes clínicos.
- Establecer la frecuencia alélica y genotipo para los SNP: Rs2248632 y Rs8084280
- Establecer si existe asociación estadísticamente significativa entre los polimorfismos de riesgo para trastornos neuropsiquiátricos en la muestra pediátrica con estrabismo.
- Realizar la comparación de los resultados con relación a grupos poblacionales europeos.

## **1.5 Justificación**

El estrabismo es una condición compleja que afecta el correcto desarrollo de la percepción visual generando adaptaciones sensoriales que, en algunos casos, son irreversibles con su consecuente impacto en la calidad de vida. Si bien no se ha establecido una relación de causalidad, esta condición puede estar presente en diversos trastornos como la depresión, el TDAH, el TEA y la esquizofrenia.

Teniendo en cuenta que el estrabismo congénito muestra una aparición temprana en la vida y que los trastornos mentales, como la esquizofrenia, se manifiestan principalmente en la adolescencia, el poder establecer factores de riesgo tempranos representa una herramienta valiosa tanto para un manejo adecuado previo, y un abordaje integral desde las diferentes disciplinas, así como la posibilidad de un análisis más amplio desde los diferentes manejos terapéuticos integrativos, llevando a una comprensión cada vez mayor de la condiciones mentales.

Si bien en otros países se han reportado estudios que abordan la relación entre el estrabismo en la infancia y la enfermedad mental, en Colombia el manejo actual del estrabismo no contempla dicha asociación. En particular, no se han realizado investigaciones orientadas a explorar si esta relación se presenta en la población

colombiana, por lo que divulgar información al respecto podría fomentar una discusión científica entre las disciplinas vinculadas al cuidado de la salud visual y mental.

En Colombia, según los datos reportados por la ENSM de 2015 (19), se estima una prevalencia del 4,7 % de algún trastorno mental en niños y niñas entre 7 y 11 años, y del 7,2 % en el grupo de 12 a 17 años. Para este grupo, la encuesta reportó una prevalencia del 3 % para el trastorno por déficit de atención general, 1,8 % para el trastorno de ansiedad por separación, 0,4 % para la ansiedad generalizada y 0,1 % para cualquier trastorno depresivo. Sin embargo, la encuesta señala la necesidad de aplicar metodologías más completas, que incluyan diversas escalas y/o cuestionarios validados, con el fin de mejorar la precisión de los diagnósticos. Esto permitiría incluir trastornos como el espectro autista y generar datos actualizados sobre sus prevalencias.

Por otro lado, según los datos reportados en el informe sobre esquizofrenia presentado por el Ministerio de Salud y Protección Social en su boletín de prensa No. 481 de 2022 (21), y con base en los registros del Sistema Integrado de Información de la Protección Social [SISPRO], el Observatorio Nacional de Convivencia y el Sistema de Vigilancia en Salud Pública [SIVIGILA], la ansiedad es la condición mental más frecuente en la adolescencia, con una prevalencia del 6,6 %. Asimismo, en el boletín No. 335 de 2013 (22) se informa que aproximadamente el 1 % de la población colombiana presenta esquizofrenia.

Otros estudios, como el realizado por Vélez et al. (23) sobre el TDAH en estudiantes de Bogotá, reportaron una prevalencia del 5,7 % en niños entre 5 y 12 años. Igualmente, el estudio de Llanos et al. (24), realizado en menores escolarizados de 6 a 17 años en Barranquilla, encontró una prevalencia del 15 % para este trastorno. Según los autores mencionados, estos hallazgos suponen un marco de alto riesgo para la salud mental de la población escolar en Colombia.

Aunque el origen del estrabismo no está del todo comprendido en la actualidad, se sabe que puede aparecer debido a la interacción entre factores genéticos y medioambientales, como ocurre en los trastornos del neurodesarrollo como el TDAH y TEA. Con el creciente

aumento de dichos trastornos en la población pediátrica es relevante abordar y profundizar en el análisis de estas condiciones y su interacción, de tal manera que puedan aportarse datos que enriquezcan su comprensión y que permitan promover abordajes terapéuticos cada vez más integrales.

Las variantes seleccionadas en esta investigación incluyen GLYT1, del gen *SLC6A9*, que corresponde a uno de los transportadores de glicina, un neurotransmisor inhibitorio de la neurotransmisión rápida. Entre muchas otras funciones, la glicina está relacionada con el procesamiento de la información visual, especialmente en las neuronas glicinérgicas implicadas en la modulación de los campos receptivos de la retina. En condiciones patológicas, podría estar asociada con trastornos como la esquizofrenia (25).

Por otra parte, el gen *DCC*, que codifica el receptor de netrina-1 —una molécula de adhesión celular implicada en la guía axonal hacia fuentes de ligando de netrina, muy activa durante el neurodesarrollo—, ha sido relacionado con diversos trastornos. Las variantes del *DCC* se han asociado con trastornos del estado de ánimo, déficit de atención, comportamiento disruptivo, síntomas depresivos y neuroticismo (26-27).

Es por ello que este estudio busca aproximarse al entendimiento del estrabismo en relación con factores genéticos, así como explorar los factores medioambientales presentes en la población de estudio con esta condición. Para ello, se toma como guía el análisis de variantes genéticas previamente reportadas en la literatura científica y asociadas con el riesgo de desarrollar trastornos del neurodesarrollo y estrabismo, como los polimorfismos de un solo nucleótido abordados en esta investigación.

1 Asociación entre los polimorfismos rs2248632 y rs8084280 y los trastornos  
0 neuropsiquiátricos en población pediátrica con estrabismo en Colombia en 2023

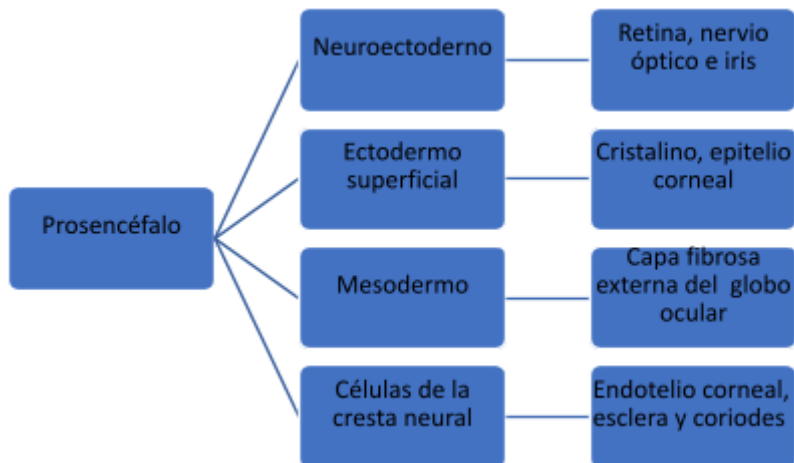
---

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Desarrollo del Ojo y Músculos Extraoculares

El desarrollo ocular inicia en el día 22 del periodo embrionario; a partir del neuroectodermo, factores inductores en el tubo neural promueven la diferenciación de las futuras estructuras oculares iniciando por los surcos ópticos a nivel del prosencéfalo. Este proceso, complejo y escalonado, es común en los vertebrados y en él factores moleculares y genéticos se acoplan para dar lugar a dichas estructuras (Fig. 1), tal y como lo indican los estudios de Sinn y Wittbrodt (28), así como Graw (29), en relación con la regulación genética y los hitos durante el desarrollo del ojo.

**Figura 2-1.** Origen embrionario de estructuras oculares



Fuente: Sadler y Langman (30) y Zagozewski et al. (31)

El desarrollo del ojo inicia con la especificación primaria de dos campos oculares que son regulados por el gen *PAX6*, incluido en la familia de los Paired box (*PAX*); un proceso que es mediado por el gen Sonic Hedhog (*SHH*) a nivel de la placa precordial que regula positivamente al gen *PAX2* y negativamente al gen *PAX6* (30) tras permitir que este se

exprese en la copa óptica y el ectodermo superficial que formará el cristalino, mientras que el gen *PAX2* se expresa en los tallos ópticos que posteriormente se diferenciarán en el nervio óptico (31).

Investigaciones en diferentes modelos animales como los estudios de Wilson y Houart (32) en peces cebra, Seimiya y Gehring (33) –al igual que Cheyette et al. (34)- en drosophila y Liu et al. (35) en ratones, han identificado una clara regulación de los factores moleculares en el desarrollo ocular. Los principales partícipes de esta regulación molecular son los genes *PAX6*, *PAX2* y *SHH*. Asimismo, otros factores relacionados con la anatomía molecular del ojo conciernen al factor de crecimiento de fibroblastos (TGF) -que direcciona la formación de la capa interna o retina neural- y al factor de crecimiento transformante beta (TGF-B) -que dirige al epitelio pigmentario de la retina- que su vez expresan los factores de transcripción MITF y CHX10, Sinn y Wittbrodt (28), así como Graw (29), como se indica en la Tabla 1.

**Tabla 2-1.** Identificación molecular en el desarrollo del ojo

Gen/Factor de transcripción	Expresión	Función	Estructura que regula
PAX6	Placa neural	Formación del campo óptico	Copa óptica
SHH	Placa precordial	Separación del campo óptico	Globo ocular
PAX2	Centro del campo óptico y tallos ópticos	Regulación positiva en estructura	Nervio óptico
FGF	Ectodermo superficial	Diferenciación retina neural	Retina
TGF-B	Mesénquima circundante	Diferenciación retina pigmentaria	Retina
MITF y CHX10	Ectodermo superficial	Diferenciación retina pigmentaria y neural	Retina
SOX2 y LMAF	Ectodermo superficial	Regula la expresión de <i>PAX6</i> en el ectodermo	Cristalino

Gen/Factor de transcripción	Expresión	Función	Estructura que regula
BMP4	Vesícula óptica	Regula SOX2 y LMAF	Cristalino
PROX1 y SIX3	Ectodermo superficial	Formación del cristalino	Cristalino
FOX3	Cristalino	Proliferación celular en el cristalino	Cristalino

Fuente: Vivian (36), Pattyn et al. (37), Sadler y Langman (30).

Por otro lado, los núcleos motores -de origen embrionario- que inervan los músculos extraoculares (MEO) a partir de las placas basales del mesencéfalo corresponden a los nervios craneales oculomotor común III y troclear IV; mientras que, el núcleo craneal abducens VI comienza en el metencéfalo del rombencéfalo, en las neuronas motoras de tipo eferente somático de su placa basal y que se encuentran perfectamente diferenciadas a las cuatro semanas de la embriogénesis (30).

La regulación molecular involucrada en el desarrollo de los nervios craneales mencionados implica la expresión de genes en el rombencéfalo, como los de homeosecuencia *HOXB1*, *HOXAA2*, *HOXAB2*, *HOXAA3*, *B3* y *D3*, incluidos los genes *HOXA4*, *B4* y *D4*; igualmente, otros genes que participan son *LIM* y *OTX2*, así como los factores de crecimiento *FGF8*, *WNT1*, *SHH*, *BPM4* y 7, en el mesencéfalo y el prosencéfalo (36-37).

Los nervios craneales inervan seis músculos extraoculares implicados en el movimiento del globo ocular, así como otro implicado en el movimiento del parpado. El núcleo motor ocular común inerva a los músculos recto medio, recto superior, recto inferior y oblicuo inferior, en tanto el núcleo troclear IV inerva al musculo oblicuo superior y, finalmente, el núcleo abducens o motor ocular externo VI inerva al musculo recto lateral (38).

Los músculos extraoculares ejecutan los movimientos voluntarios e involuntarios -reflejos- de los ojos; asimismo, permiten la foveación, es decir, la fijación foveolar de

objetos, el seguimiento de estímulos móviles y los movimientos de vergencia o desconjugados necesarios para la ejecución adecuada y precisa de tareas guiadas visualmente (39). Su origen embrionario corresponde al mesodermo paraxial -como indican, entre otros, Spencer y Porter (40), así como Noden y Francis (41)- que corresponde, particularmente, a los somitómeros 1 y 2 (procedente de los músculos recto medio, inferior y oblicuo inferior), al somitómero 3 (del músculo oblicuo superior) y al somitómero 5 (del músculo recto lateral) los cuales se clasifican dentro del grupo de músculo esquelético de tipo estriado (42). Sin embargo, pese a su clasificación, sus características hacen que los MEO sean músculos con diferencias significativas en relación con otros músculos estriados (43).

Molecularmente, se encuentra comprometida la proteína morfogenética ósea 4 (BPM4) implicada en los factores de crecimiento de fibroblastos originados en el mesodermo, las proteínas WNT del ectodermo que permiten la regulación del gen *MyoD* específico para músculo, así como las proteínas BPM4 y SHH que promueven la expresión de MYF5 que, en conjunto con *MyoD*, codifican los factores de transcripción que participan en la vía del desarrollo muscular (30,43).

## 2.2 Estrabismo

El estrabismo es definido como una desalineación de los ejes visuales, de aparición y ángulo variable, que afecta entre el 2% y 4% de la población alrededor del mundo (44-45). Esta condición genera un impacto significativo en el desempeño visual a largo plazo del individuo al promover adaptaciones sensoriales visuales como la ambliopía<sup>1</sup> (46), en condiciones particulares (47); por lo cual, su aparición temprana en el desarrollo post

---

<sup>1</sup> Alteración sensorial de la visión relacionada con una experiencia visual anómala producida por estrabismo, defectos refractivos altos o la privación visual, en uno o ambos ojos, que se presenta durante el periodo de desarrollo de la visión y que supone una falla en el desarrollo neural en el sistema visual inmaduro que se traduce en una disminución de la agudeza visual mono o binocular no corregible con la mejor corrección óptica (46).

natal, es particularmente sensible para la coexistencia de la entidad sensorial resultante (48).

En relación con los efectos sensoriales del estrabismo, los estudios de Ramírez-Sibaja et al. (49), así como Henao y Camacho (50) indican que es recurrente en los pacientes con estrabismo las alteraciones visomotoras. Estas alteraciones están asociadas a las tareas de coordinación visual y motora manual para lograr movimientos ordenados y precisos; asimismo, dichas alteraciones se correlacionan con bajos niveles de inteligencia, trastornos depresivos y alteraciones perceptuales asociados a los fallos en estereopsis<sup>2</sup> (51-54).

La clasificación del estrabismo, por otra parte, se basa en la edad de aparición, la dirección de la desviación, su constancia, su lateralidad, la constancia en las diferentes posiciones de mirada y su relación con el estado acomodativo; sin embargo, esta clasificación se queda corta ante la gran cantidad de posibles orígenes del estrabismo. Diferentes autores, tanto de la escuela americana como de la europea, proponen una clasificación basada en la localización, y establece un origen periférico y un origen central para el estrabismo (55), como se muestra en la Figura 2.

El estrabismo más frecuente es aquel que afecta al eje horizontal y es definido como exo o endo desviación, según su dirección (45). De igual manera, la endotropía infantil es la forma más habitual relacionada con el desarrollo del individuo, como sostienen Tychsen et al. (56); dicha forma de estrabismo inicia antes de los 6 meses de vida (57) y puede relacionarse con alteraciones del desarrollo por causas tan variables como lesiones en la corteza parieto occipital y la sustancia blanca subyacente, bajo peso al nacer y hemorragias peri e intra ventriculares (56).

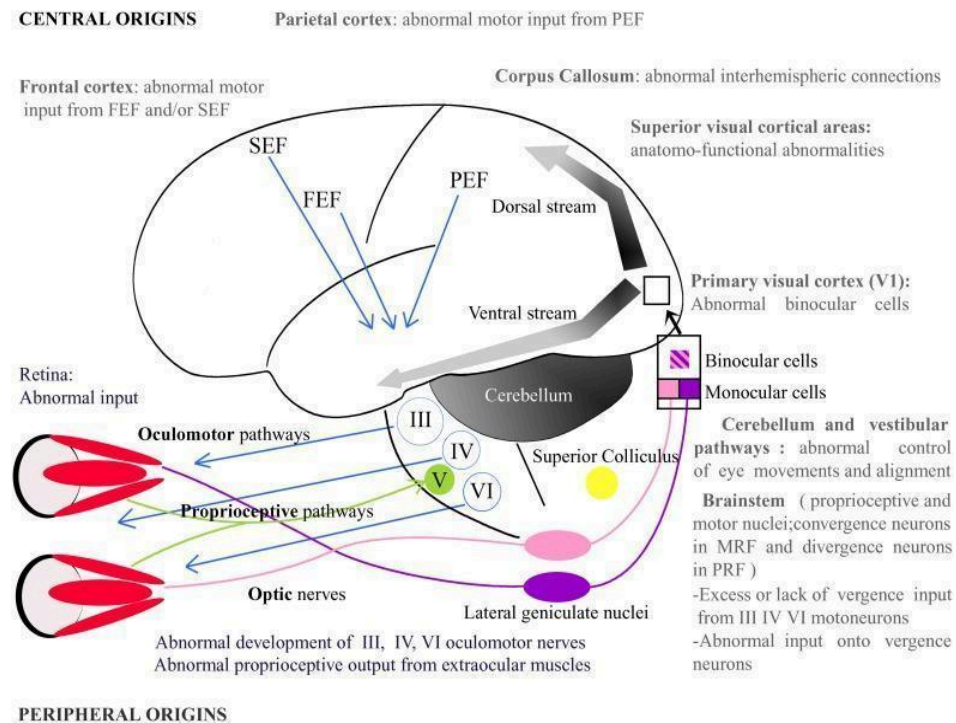
Sobre la etiología del estrabismo, se ha identificado que es una condición compleja en la que coexisten tanto componentes genéticos como factores ambientales asociados,

---

<sup>2</sup> La estereopsis es el grado más fino de la visión binocular y corresponde a la visión de profundidad que ocurre en respuesta a la estimulación de elementos dispares de la retina; es definida como el ordenamiento relativo de objetos visuales en profundidad, es decir, en tercera dimensión.

generalmente, con otros trastornos del neurodesarrollo que interactúan para generar su manifestación clínica (58). En otras palabras, aunque no es totalmente comprendida su etiología, los factores genéticos incluyen a la herencia mendeliana y a múltiples genes que por una expresión genética anómala, asociada tanto a la confluencia de genes ligados a riesgos como a factores ambientales, pueden influir durante el desarrollo del individuo ocasionando alteraciones a nivel de los músculos extraoculares, del tejido conectivo, de los nervios craneales, de los centros de control motor o de la corteza visual que propician el estrabismo (47).

**Figura 2-2.** Orígenes centrales y periféricos del estrabismo



Fuente: Bui Quoc y Milleret (47).

En este contexto, ciertas clases de estrabismo pueden estar asociadas a condiciones genéticas como en el síndrome de retracción de Duane y el síndrome de Moebius, pues las

investigaciones evidencian mecanismos neuro biológicos para explicar la dinámica subyacente del desarrollo del estrabismo, desde la visión del neurodesarrollo (59-60).

Estudios genéticos sobre estrabismo en Finlandia (61) determinan que el polimorfismo rs2244352 en el gen identificado como la entrada guiada del factor 1 de proteínas ancladas a la cola WRB, también designado como *GET1* en el cromosoma 21 brazo largo, se asocia a todos los subtipos de estrabismo, excepto el convergente. Por su parte, el polimorfismo rs6420484 en el gen tetraspanina 10 (*TSPAN10*) del cromosoma 17 brazo largo, tiene conexión con los tres fenotipos de estrabismo:

En todos los subtipos, el riesgo atribuible a la población para el *TSPAN10* el polimorfismo fue del 6,0 % para cualquier estrabismo, con ello la investigación concluyó que, sin presencia de otros factores de riesgo, estos dos polimorfismos podrían ser responsables de hasta el 13 al 19% de los casos aislados de estrabismo en Finlandia (61).

La investigación de Asakawa y Kawakami (60) destinada a comprender la función de las proteínas de adhesión trans membranas protocadherinas en la formación y conexión de la neurona motora del núcleo abducen del pez cebra, refiere que las alteraciones de la protocadherina 17 (*PCDH17*), por la desactivación del gen, generan la acumulación de somas y axones de las neuronas motoras de este núcleo, llevando, entre otros, a un crecimiento inadecuado del axón; asimismo, establece que la *PCDH17* está presente en el núcleo motor ocular externo desde 1,5 a 1,7 horas post fertilización y que las mutaciones en la expresión del gen para la *PCDH17* muestran defectos tempranos en el desarrollo.

La investigación de Miyake et al. (59). sobre la proteína denominada  $\alpha 2$ -Chimaerin que explora la hiper-activación de esta proteína asociada a mutaciones en el gen de la quimerina 1 (*CHN1*), evidencia su participación en la regulación de los mecanismos implicados en la dinámica de la formación y la estructura del citoesqueleto, mostrando que las mutaciones del gen *CHN1* afectan la actividad de la actina y ello genera el defecto del cono en crecimiento axonal promoviendo un desarrollo anómalo o ausencia del núcleo motor ocular externo; un postulado que concuerda con el propuesto por Barry et al. (62) en su estudio sobre síndrome de retracción de Duane (DRS) y las mutaciones en este gen.

Brodsky, Fray, y Glasier (63) identifican que los estrabismos pueden estar asociados a condiciones del neurodesarrollo como la encefalopatía crónica no progresiva causada, entre otras razones, por la leucomalacia peri ventricular; según los autores, la lesión de la vía retino-geniculo-estriada afectaría a los axones de esta vía y a su capa de mielina, ocasionando defectos en la conducción y la calidad de la vergencia, tal y como lo proponen Tychsen et al. (56) en el estudio sobre los mecanismos neurales para el nistagmo latente y Khanna et al.(64) en la investigación sobre estrabismo infantil que sugiere que una alteración en el desarrollo de la disparidad sería la causa probable del estrabismo temprano.

### **2.2.1 Epidemiología del Estrabismo**

Se estima que la prevalencia de estrabismo se encuentra entre en 2 y 4% a nivel mundial; mientras que, en los Estados Unidos está entre el 2 y 5% de la población, lo que supone que existen entre 10 y 15 millones de pacientes estadounidenses con esta condición (65); particularmente, el *Estudio multiétnico de prevalencia de ambliopía y estrabismo* (66) realizado en 2008 en la población pediátrica latina y afrodescendiente del país del norte, descubre una prevalencia del estrabismo en la primera, la latina, del 2,4 % y en la segunda, la afrodescendiente, del 2,5%. Los datos anteriormente expuestos no pueden contrastarse fidedignamente con los reportados en Colombia; puesto que, los estudios epidemiológicos sobre el tema en el país son escasos.

A diferencia de los anteriores resultados, el estudio sobre la frecuencia del estrabismo y la ambliopía en niñas y niños de escuelas primarias de Japón, realizado por Matsuo y Matsuo (67), establece que la prevalencia del estrabismo es del 1,2% entre los infantes de 6 y 12 años, datos que muestran el aumento del estrabismo con la edad, pues informes posteriores de los mismos autores (68) indican resultados del 0,12% en bebés de año y medio y de 0,34% en niñas y niños de tres años.

Respecto a Colombia, aunque no hay datos precisos reportados, existen algunas investigaciones sobre las condiciones visuales de la población infantil que arrojan

información de interés. El estudio descriptivo realizado en 1998 en pacientes pediátricos del municipio de Santo Domingo, Antioquia, establece la existencia de una prevalencia de condiciones ple ópticas<sup>3</sup> del 0,42% con la aclaración, por parte del investigador, de que dichos datos pueden estar influenciados por las estrategias de tamizaje utilizadas y la asociación a defectos refractivos, por lo cual se registraron (70).

Adicionalmente, el estudio de tipo retrospectivo realizado entre los años 2014 y 2015 con niñas y niños de dos Centros de Desarrollo Infantil [CDI] de la ciudad de Pereira, Risaralda, pone de manifiesto que el 1.1% de la población presenta estrabismo (71). En contraste con lo reportado en otro estudio de 2014 -de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal- destinado a la evaluación de pacientes de una institución oftalmológica pediátrica de la ciudad de Medellín, Antioquia, que halla una prevalencia del 17.2% de estrabismo, un resultado que refleja, según Hernández et al. (72), la especialización del servicio oftalmológico en estrabismo de la institución, lo que explica el valor representativamente mayor reportado frente a otros estudios.

## **2.3 Trastornos Neuropsiquiátricos**

### **2.3.1 Esquizofrenia**

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales [DMS-5] (73) la esquizofrenia hace parte del grupo denominado espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos caracterizados por anomalías en uno o más de los siguientes cinco dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado o anómalo (incluida la catatonía) y síntomas negativos como la expresión emotiva disminuida, la abulia, la alogia la anhedonia y la asocialidad que persisten por lo menos por un periodo de 6 meses en la vida del paciente.

---

<sup>3</sup> Ple óptico es el término que designa al método para el diagnóstico y entrenamiento empleado en el tratamiento de ambliopía y fijación excéntrica (69).

En este sentido, la esquizofrenia es considerada un trastorno del neurodesarrollo definido como las condiciones debilitantes relacionadas a una maduración anómala del cerebro en una etapa temprana de la vida (73); estos trastornos del neurodesarrollo incluyen múltiples tipos de deficiencias, déficits tanto en las funciones ejecutivas, de aprendizaje y de cognición social que, en términos generales, pueden ocasionar un desempeño deficiente en la persona que se ve afectada y obstaculizada en los diferentes dominios de la vida: personal social y laboral (73).

La esquizofrenia presenta una afectación por sexo de 1,4 a 1 siendo mayor en los hombres, este trastorno inicia, usualmente entre los 15 y 25 años de edad, con un retardo en mujeres de en promedio 4 años; dichas diferencias entre sexos ocurren por causas como la asimetría cerebral, la influencia del cromosoma X, las hormonas sexuales, la activación inmune materna, la neurotransmisión anormal y la expresión génica alterada (74). Llama la atención la hipótesis del desequilibrio de excitación/inhibición como causa latente que, para el caso de la esquizofrenia, exhibe una expresión aberrante de la proteína de FERM y FRMPD4, esta última responsable de la sinaptogénesis, entre otras, a través de HOMER1 y la PSD95 (75).

La prevalencia de la esquizofrenia en todo el mundo se estima en 0,5 - 0,7%, alrededor de 45 millones de personas (76-78). Más recientemente, el estudio de Charlson et al. (79) reporta para el año 2016 una prevalencia puntual global estandarizada por edad del trastorno de 0,28%, sin diferencias entre sexos, ni variación significativa por país; se anota que, los casos mundiales de esquizofrenia pasan de 13,1 en 1990 a 20,9 millones en 2016 (80). En Colombia, puntualmente, la prevalencia de la esquizofrenia es del 1%, con una estimación aproximada de 471.052 personas, según el Ministerio de Salud y Protección Social (22).

### **2.3.2 Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad**

Corresponde a un trastorno neuropsiquiátrico común asociado al neurodesarrollo, con una heredabilidad importante con alrededor del 76%, de etiología multifactorial asociada al

efecto global de muchos genes y como otros trastornos del neurodesarrollo a factores medioambientales que interactúan produciendo la aparición de la condición. En este sentido, los genes candidatos que se han identificado mediante diferentes estudios de asociación a SLC6A3, DAT1 indicando que la edad podría estar relacionada con la asociación entre estos dos genes en el TDAH (80).

Los trastornos mentales, incluyendo los del neurodesarrollo, representan una de las principales cargas para la salud a nivel global, (81). Los actuales enfoques en fisiopatología del TDAH se orientan a entender cómo la epigenética está estrechamente relacionada con el trastorno a través de mecanismos que regulan la expresión de los genes, como la metilación del ADN. Los primeros estudios de epigenética en el TDAH se centraron en genes candidatos específicos, como los relacionados con la dopamina, pero los resultados fueron inconsistentes. Sin embargo, gracias a la disponibilidad y el menor costo de los arrays de metilación, se ha adoptado un enfoque sin hipótesis previas, lo que ha llevado a la identificación de objetivos prometedores, como la metilación del gen VIPR2 (82).

Aunque los estudios de asociación a nivel epigenético han comparado patrones de ADNm en muestras periféricas entre individuos con TDAH y controles, la limitada disponibilidad y el tamaño reducido de las muestras han limitado el poder estadístico para detectar efectos individuales de sitios de ADNm (82). Por lo tanto, se requieren métodos para reducir la carga de pruebas múltiples en el análisis de asociación a nivel epigenético.

Por ejemplo, se ha encontrado que los patrones de ADNm al nacer difieren entre los niños que presentan una trayectoria crónica alta o baja de síntomas de TDAH desde los 7 hasta los 15 años, “Sin embargo, esta señal ya no es detectable cuando se utiliza la DNAm a los 7 años” (82). Además, uno de los genes implicados en estos patrones de ADNm al nacer, ST3GAL3, se asocia con el TDAH en el estudio de asociación a nivel del genoma más grande realizado hasta la fecha (83).

### 2.3.3 Trastorno del Espectro Autista

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo que afecta alrededor del 1% de la población, caracterizado por una interacción y comunicación social deficientes, conductas repetitivas así como intereses restringidos (73); presenta una heredabilidad de entre el 64-91% en los reportes de estudios de gemelos así como de genoma completo, así mismo al igual que en el TDAH y la esquizofrenia se asocia a un efecto aditivo de diferentes variables que interactúan y que atribuyen cerca del 50% de riesgo genético en el TEA (84), variantes de bajo efecto que confluyen en la presentación de la condición en un contexto de interacción con factores medioambientales (85). En este sentido, el estudio de asociación pudo identificar genes de riesgo *CDH8*, *SCN2A*, *SYNGAP1* Y *GRIN2B* así como *EXT1*, *ASTN2*, *MACROD2* y *HDAC4*, que además estaban relacionados con otras condiciones neuropsiquiátricas como la esquizofrenia.

El crecimiento de los casos anuales de TEA en todo el mundo ha llevado a estudiar otras posibles causas subyacentes a su patogénesis, como el estudio de las transcripciones dependientes de metilaciones en el ADN tanto específicas como en todo el genoma que se pueden presentar a lo largo de todo el ciclo de vida del ser humano (86-87); particularmente, se ha mostrado evidencia de hipermetilaciones de islas CpG promotoras en el TEA, tal como en el promotor *MECP2* y *UBE3A* asociados con TEA sindrómico (87).

## 2.4 Estrabismo y Trastornos Neuropsiquiátricos

Toyota et al. (88) condujo en el estudio sobre la relación entre la esquizofrenia con desalineación ocular y la variación de la longitud de la polialanina en *PMX2B*, particularmente la exotropía constante. En este caso, se estableció que dicha anomalía menor muestra una alta asociación con la esquizofrenia y sugiere la interrupción del neuro-desarrollo en la etiología de la esquizofrenia; demostrando la correlación con una anomalía física menor específica: la exotropía constante con esquizofrenia junto con variaciones moleculares en un posible gen causante dado que se pudo establecer una

relación en la identificación de polimorfismos de delección/inserción frecuentes en el tramo de homopolímero de 20 alanina en PMX2B.

De otro lado, según datos reportados en estudios de estrabismo -como los conducidos por Yoshitsugu et al. (89), Ndlovu et al. (90) y Green-Simms y Mohny (44)-, el odds ratio para esquizofrenia hallado fue de 3,9 para exotropía constante y de 2,3 para exotropía intermitente, lo que supone que 186 mil personas de los 31 millones de personas con exotropía constante desarrollarán esquizofrenia y que está en consonancia con un aumento de la exotropía en los países asiáticos, la prevalencia de la esquizofrenia casi se ha duplicado en China entre 1990 y 2010 (91); mientras que, se mantiene relativamente estable en EE. UU. y el Reino Unido donde la prevalencia de exotropía no ha variado (92-93).

Así mismo, el estudio de Kilgore et al. (94) examina el impacto de la cirugía de estrabismo de acuerdo a la edad de los pacientes y si ello tiene algún efecto sobre el desarrollo posterior de la esquizofrenia, conclusión es que los resultados pueden ser subestimados ya que en la investigación se muestra que la cirugía se realizó en niños y niñas de entre 3 y 6 años de edad con exotropía intermitente (no constante), una cirugía posiblemente tardía; de igual manera, los pacientes fueron evaluados por enfermedad mental solo hasta la edad adulta temprana, en promedio de 21 años, cuando la esquizofrenia en su mayoría aún no se habría manifestado.

La esquizofrenia, la ansiedad y los desórdenes del estado de ánimo, como el desorden bipolar y depresión, trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad también están asociadas a estrabismo; en efecto, los estudios sugieren que los pacientes que presentan esta condición se asocian con mayor frecuencia a diagnósticos psiquiátricos en relación con los que no presentan la enfermedad ocular (17). En este contexto, los pacientes pediátricos con estrabismos presentan mayor riesgo de desarrollar alguna enfermedad mental (17), entre las cuales la esquizofrenia es el único trastorno mental asociado a estrabismo por mutación en el gen pPMX2B (12).

En relación al TDAH, el estudio de asociación de problemas visuales y TDAH muestran el estrabismo presenta una asociación de riesgo con el trastorno, así mismo presenta información meta analítica asociada con alteraciones del control oculomotor en esta condición (95) especialmente en relación a la inhibición del control de los movimientos sacádicos y la memoria visoespacial (96).

## **2.5 Fisiopatología de la Esquizofrenia**

En relación con la fisiopatología, se han identificado distintas teorías. En primer lugar, se ha descrito que esta condición es el resultado entre la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales que modifican el desarrollo temprano del cerebro; puesto que, a nivel molecular pueden afectar la comunicación entre células, dentro de grupos celulares particulares, involucrando células específicas con la subsecuente alteración en el neurodesarrollo del cerebro. Otras teorías, previamente reconocidas, establecen alteraciones particulares en la neuronas dopaminérgicas así como en los mecanismos entre los neurotransmisores y sus receptores, en este caso la dopamina y el glutamato que están descritos en los estudios post mortem donde se ha encontrado anormalidades en la población neuronal glutamatérgica (97) bien en su arborización dendrítica, así como en su densidad de espinas; sin embargo, aún se requieren más estudios de acuerdo a lo reportado por (98).

Recientemente, se ha fortalecido la teoría asociada a los factores de riesgo genéticos al contribuir, en parte, a justificar las bases subyacentes de la esquizofrenia; en este marco, se han identificado en los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) el efecto del tamaño y la frecuencia de alelos asociados a la esquizofrenia, donde se han establecido varios locus en diferentes poblaciones con variantes comunes con significancia importante en el trastorno; así, en el estudio de genoma completo se encuentra, entre otros, genes *DRD2*, *GRM3* para receptores de dopamina, glutamato y *SSR* asociado a la biosíntesis de receptores NMDA (99), si bien la evidencia indica que aunque cada variante puede tener un pequeño impacto en el riesgo individual de la condición, son las frecuencias de todos

estos genes de riesgo lo que podría mostrar un mayor impacto en el desarrollo de la esquizofrenia.

A pesar de que la identificación de variantes genéticas de riesgo toma fuerza en la teoría de la fisiopatología de la esquizofrenia, mucha información todavía no es concluyente; sin embargo, estudios genéticos de células únicas han mostrado células cerebrales específicas enriquecidas con muchas de las variantes genéticas de riesgo identificadas previamente para la esquizofrenia, lo cual permite tener una comprensión cada vez más precisa sobre la base subyacente de la patología (100); de esta manera, se han reportado la identificación de variantes genéticas de riesgo en la esquizofrenia en células particulares del cerebro como las neuronas espinosas medianas que presenta uno de los sitios con mayor número de variantes como el caso de DRD2, seguida de las células piramidales del hipocampo, haciendo posible ahora estudios más precisos enfocados en estas poblaciones celulares donde se ha evidenciado un mayor riesgo genético para el desarrollo de la condición y, según esta investigación, se concluye que si bien los riesgos genéticos en cada grupo celular es diferente, las mismas células prestan papeles biológicamente distintos en la patogénesis de la esquizofrenia (100).

## **2.6 Identificación de Genes Candidatos**

### **2.6.1 Gen SLC6A9**

Identificado como familia de portadores de solito 6 miembro 9, este gen codifica para la proteína correspondiente a uno de los dos transportadores que detiene la señalización de la glicina al eliminarla de la hendidura sináptica, la glicina es uno neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, este gen además presenta una amplia expresión en diferentes tejidos como piel, adrenal, cerebro (101).

En relación a su contexto genómico presenta una ubicación dentro del cromosoma 1 brazo corto p región 3 banda 4, subbanda 1 1p34.1 con un recuento de 19 exones, con una

ubicación identificada como coordenada genómica Cromosoma 1: 43,991,500-44,031,467 reportada por O'Leary et al. (101). El mismo presenta doce 12 transcritos correspondientes a variantes de empalme para los cuales nueve corresponden a biotipos de codificación de proteínas y su longitud de transcripción corresponde a 38980 nucleótidos (101).

El polimorfismo rs2248632 es una variante intrónica del gen SLC6A9, que codifica el transportador de glicina tipo 1 (GLYT1), implicado en la modulación del receptor NMDA y en la neurotransmisión glutamatérgica. Aunque esta variante no altera directamente la secuencia codificante, ha sido estudiada por su posible influencia en la regulación génica y su relación con trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia y la psicosis inducida por metanfetaminas (104) (105). Su inclusión en este estudio permite explorar su posible rol en trayectorias del neurodesarrollo con impacto visual.

**Figura 2-3.** Identificación de la estructura del gen SLC6A9



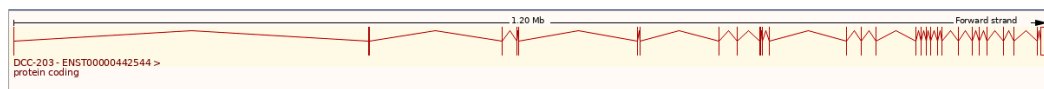
Fuente: O'Leary et al. (101).

## 2.6.2 Gen DCC

Identificado como el receptor DCC de Netrina-1, este gen codifica una proteína de adhesión celular implicada en la orientación axonal durante el neurodesarrollo. Su función está asociada a la atracción de los axones hacia las fuentes del ligando Netrina-1, mediante un proceso que involucra la activación de proteínas clave como la quinasa de adhesión focal (FAK) y las tirosina quinasas de la familia Src (Li et al., 2004, como se cita en O'Leary et al., 101). Este mecanismo permite una guía precisa de los axones, mediada por señales extracelulares difusibles que actúan como quimioatrayentes o quimiorepulsivas en el entorno donde los axones se desarrollan (102-103).

En relación con su contexto genómico, presenta una ubicación dentro del cromosoma 18 brazo largo q región 2, banda 1 sub banda 2; 18q21.2 con un recuento de 31 exones, con una ubicación identificada como coordinada genómica Cromosoma 18: 52,340,197-53,535,899 reportada por O'Leary et al. (101). El mismo presenta 18 transcritos correspondientes a variantes de empalme para los cuales corresponden a 7 biotipos de codificación de proteínas.

**Figura 2-4.** Identificación de la estructura del gen DCC



Fuente: O'Leary et al. (101).

El polimorfismo rs8084280 es una variante intrónica ubicada en el cromosoma 18 (posición chr18:53200379), con alelos A>T. Esta variante se localiza en una región no codificante, pero ha sido reportada en estudios de asociación genética multivariada relacionados con trastorno depresivo mayor, ansiedad y esquizofrenia, especialmente en grandes cohortes poblacionales como el UK Biobank (106). Aunque su mecanismo funcional específico no ha sido completamente establecido, se ha planteado que podría influir en la regulación de genes vinculados al eje glutamatérgico y dopaminérgico. Su inclusión en este estudio se justifica por su potencial rol en trayectorias neuropsiquiátricas que podrían intersectar con procesos de desarrollo visual y función oculomotora.

### 3. Metodología

El presente trabajo correspondió a un estudio observacional, analítico de tipo caso-control, diseñado para estudiar la relación del estrabismo con dos polimorfismos de riesgo asociados a trastornos neuropsiquiátricos (rs2248632 y rs8084280) en una población pediátrica con diagnóstico de estrabismo en Colombia durante el año 2023. Este diseño resultó adecuado dada la naturaleza genética del fenómeno a estudiar y la baja prevalencia de la condición clínica en la población general, lo que dificultó implementar estudios de cohortes prospectivas de gran escala.

La elección del enfoque caso-control permitió comparar la frecuencia de los polimorfismos de riesgo entre un grupo de pacientes con estrabismo (casos) y un grupo sin esta condición (controles), identificando así posibles asociaciones significativas a nivel genético.

Se seleccionó una muestra total de **77 participantes**, divididas en dos grupos:

- **Casos (n=24):** pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de estrabismo manifiesto o intermitente.
- **Controles (n=53):** pacientes pediátricos sin evidencia clínica de estrabismo a la evaluación optométrica.

El rango de edad de los participantes fue de 4 a 17 años, todos ellos atendidos en la Clínica Oftalmológica de Palmira, Valle del Cauca (Colombia). La distribución por sexo, edad, procedencia, tipo de afiliación al sistema de salud y otras variables sociodemográficas se presenta en el análisis descriptivo que se desarrolla más adelante.

La genotipificación de los polimorfismos rs2248632 (gen *SLC6A9*) y rs8084280 (gen *DCC* Genotipado de SNP con sondas) se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), utilizando sondas TaqMan™ SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, USA), específicas para cada variante genética: Assay ID C\_\_16250037\_20 para rs2248632 y C\_\_29176207\_20 para rs8084280.

El proceso de amplificación se llevó a cabo en un **termociclador Bio-Rad C1000 Touch Thermal** Cycler, equipado con un sistema de detección fluorescente para discriminación alélica. Las placas de reacción se prepararon según las instrucciones del fabricante, y la lectura de resultados se realizó directamente en el software del equipo, permitiendo la asignación automática de genotipos (AA, AG, GG) en función de la señal fluorescente emitida por cada muestra.

La extracción y purificación del ADN genómico se efectuó a partir de muestras de saliva recolectadas por hisopado bucal, utilizando el kit **High Pure Viral NA Large Volume Kit** (Roche Diagnostics), de acuerdo con el protocolo estandarizado del fabricante. Las muestras se almacenaron a -70 °C hasta su procesamiento. La concentración y pureza del ADN se evaluaron mediante espectrofotometría UV (relación A260/280), aceptando como válidos valores mayores a 1.6 y concentraciones superiores a 5 ng/μl.

Dado que el presente estudio se enfocó únicamente en dos SNPs, el análisis genotípico no requirió el uso de software de bioinformática especializado. La clasificación de los alelos fue directa a partir del informe emitido por el equipo, y posteriormente se codificó para el análisis estadístico.

La genotipificación se realizó, con firma previa del consentimiento informado y debidamente aprobado por el comité de ética de la clínica Oftalmológica de Palmira.

La caracterización fenotípica de la población (casos y controles) se realizó mediante un conjunto de pruebas clínicas ampliamente reconocidas en la literatura científica especializada para la evaluación binocular, refracción y función visual en población pediátrica. Las pruebas seleccionadas fueron implementadas con base en las

recomendaciones descritas por Von Noorden y Campos (54), Scheiman y Wick (107), Birch et al. (108) y Garzia et al. (109), garantizando una evaluación estructurada y clínicamente relevante.

Todas las pruebas fueron aplicadas por una optómetra especialista en ortóptica y terapia visual, con experiencia clínica certificada en el abordaje de pacientes pediátricos. Su formación incluye entrenamiento avanzado en pruebas de alineación ocular, refracción ciclopléjica, estereopsis y evaluación funcional sacádica, aplicadas con criterios uniformes y condiciones controladas soportadas por los protocolos de los fabricantes de los test aplicados

Las pruebas clínicas realizadas fueron las siguientes:

- **Motilidad ocular y alineación ocular:** la misma fue evaluada mediante *Cover Test*, *Cover-Uncover*, *Cover alternante* y *Prisma Cover Test*, a 3 metros y 40 cm, con y sin la mejor corrección óptica. Con estas pruebas se logró identificar tipo, dirección (exo-endo-hier-hipo), magnitud (ángulo), constancia (manifiesta-intermitente) y lateralidad (ojo derecho, ojo izquierdo -alternante) del estrabismo manifiesto o intermitente (110-112).
- **Sensorialidad binocular:** evaluada mediante la prueba de *Cuatro Luces de Worth*, con gafas rojo-verde, a distancias de 3 metros y 33 cm. Se clasificó la percepción binocular en fusión, supresión o diplopía, según la respuesta subjetiva del paciente con la mejor corrección óptica.
- **Estereopsis:** se aplicó el *Random Dot-S Stereo Acuity Test* (Vision Assessment Corporation, USA), conforme a las instrucciones oficiales del fabricante (Manual P/N 1005S). Esta prueba vectográfica utiliza estímulos geométricos con disparidad horizontal para identificar alteraciones en la percepción de profundidad mediante uso de puntos aleatorios (107-108, 113). Esta fue realizada a una distancia de 40 cm, con gafas polarizadas, registrando el último nivel identificado correctamente como el umbral de estereopsis en segundos de arco.

- **Refracción:** realizada bajo cicloplejía con ciclopentolato al 1% (dos instilaciones con 5 minutos de intervalo), y evaluación retinoscópica 30 minutos después de la última dosis. Se registrará el equivalente esférico para cada ojo (52-53).
- **Agudeza visual:** evaluada y medida con cartilla *LogMAR* a 3 metros, de forma monocular, con y sin corrección óptica, para determinar la agudeza visual central.
- **Evaluación funcional visoperceptual (sacádicos y atención visual):** se aplicó el *Test tamiz DEM (Developmental Eye Movement Test)*, de acuerdo con las instrucciones y tablas normativas del manual de usuario proporcionado del fabricante. Se clasificó el perfil del paciente en Tipo 1 (normal), Tipo 2 (oculomotor), Tipo 3 (atencional) o Tipo 4 (mixto), según la velocidad de lectura y la relación ajustada.

El *Random Dot-S* como el *Test DEM* fueron aplicados conforme a las guías oficiales de los fabricantes, citados en las referencias.

**Tabla 3-1.** Evaluación fenotípica: pruebas clínicas, condiciones de aplicación y variables observadas

<b>Prueba aplicada</b>	<b>Qué evalúa</b>	<b>Condiciones de aplicación</b>	<b>Resultado registrado</b>	<b>Fuente</b>
Cover Test + Cover alternante	Alineación ocular	3 m y 40 cm, con y sin corrección óptica	Tipo, dirección y constancia del estrabismo	Von Noorden y Campos (54)
Prisma Cover Test	Magnitud de desviación	Uso de prisma de medida	Valor en dioptrías prismáticas	Von Noorden y Campos (54)
Cuatro luces de Worth	Sensorialidad binocular	3 m y 33 cm con gafas rojo-verde	Fusión, supresión o diplopía	Scheiman y Wick (107)

<b>Prueba aplicada</b>	<b>Qué evalúa</b>	<b>Condiciones de aplicación</b>	<b>Resultado registrado</b>	<b>Fuente</b>
Random Dot-S Stereoacuity Test	Estereopsis global	40 cm con gafas polarizadas	Umbral en segundos de arco	Manual del fabricante visual assaisment corporation
Refracción cicloplejica	Defecto de refracción	Ciclopentolato al 1%, retinoscopía a los 30 min	Equivalente esférico	Wright (53)
Cartilla LogMAR	Agudeza visual central	3 m monocular con/sin corrección	AV en escala logarítmica	Scheiman y Wick (107)
Test DEM	Sacádicos y atención visual	Según manual oficial	Tipo funcional DEM (1 a 4)	Garzia et al. (109)

Nota: Elaboración propia.

### **3.1 Selección de la Muestra**

El muestreo se realizó por conveniencia, dado que el acceso a pacientes pediátricos con estrabismo es limitado y depende de su asistencia a consulta especializada durante el período de recolección. Esta decisión metodológica se justifica por la baja prevalencia del estrabismo en la población general pediátrica (1 a 4%) y la necesidad de realizar la genotipificación en un contexto clínico realista. Pese a estas limitaciones, se garantizó la validez interna del estudio a través del uso de los criterios de inclusión y exclusión estrictos, las pruebas clínicas y método genético que fue usado.

#### **3.1.1 Criterios Grupo Casos**

**Criterios de inclusión:**

1. Niños y niñas entre 4 y 17 años.
2. Diagnóstico clínico confirmado de estrabismo manifiesto o intermitente (cualquier tipo, dirección, lateralidad o comitancia), determinado por pruebas clínicas estandarizadas.
3. Agudeza visual monocular corregida igual o superior a 0.6 LogMAR (equiv. 20/80) en cada ojo, con diferencia interocular máxima de dos líneas.
4. Consentimiento informado del acudiente y asentimiento del menor cuando se aplica.

**Criterios de Exclusión:**

1. Ambliopía por privación visual (ptosis, catarata, opacidad corneal u otra causa orgánica).
2. Alteraciones estructurales oculares mayores (coloboma, microftalmia, aniridia).
3. Presencia de síndromes genéticos con malformaciones craneofaciales (Crouzon, Apert, Down con estigmas orbitarios).
4. Parálisis oculomotoras (III, IV o VI pares craneales).
5. Enfermedades retinianas o del nervio óptico diagnosticadas clínicamente.
6. Trastornos neurológicos o malformaciones cerebrales mayores que impiden la realización confiable de las pruebas clínicas o cooperan significativamente con el fenotipo visual.

**3.1.2 Criterios Grupo Controles****Criterios de inclusión:**

1. Edad entre 4 y 17 años.
2. Ausencia de estrabismo manifiesto o intermitente (evaluado por Cover Test, Cover alternante y Prisma Cover Test).

3. Agudeza visual corregida igual o superior a **0.9 LogMAR** (20/25 o mejor) en ambos ojos.
4. Estereopsis funcional igual o inferior a **63 arc sec**, medida con **Random Dot-Stereoacuity Test**.
5. Consentimiento informado del acudiente y asentimiento del menor.

**Criterios de exclusión:**

1. Presencia actual o previa de estrabismo.
2. Diagnóstico de ambliopía funcional o por privación.
3. Cirugía o trauma ocular con secuelas.
4. Malformaciones estructurales oculares (coloboma, aniridia, microftalmia).
5. Enfermedades sistémicas o neurológicas con impacto visual directo.

### **3.2 Control de sesgos**

En este estudio de caso-control, se implementaron diversas estrategias para minimizar los principales sesgos que podrían afectar la validez interna de los resultados. Para reducir el sesgo de selección, se definieron criterios de inclusión y exclusión equivalentes tanto para el grupo de casos (niños con diagnóstico de estrabismo) como para el grupo control (niños sin estrabismo), todos provenientes de contextos clínicos o escolares comparables. Aunque el grupo de casos presentó una edad promedio ligeramente mayor que el grupo control, se mantuvo un equilibrio sustancial en la variable sexo, y demás condiciones sociodemográficas con una distribución muy similar entre ambos grupos, lo que refuerza la comparabilidad de base.

En cuanto al sesgo de información, todas las evaluaciones clínicas fueron realizadas directamente por la investigadora durante las consultas ortópticas realizadas en la clínica, empleando pruebas estandarizadas y validadas en la literatura científica, como el test

DEM, estereopsis, pruebas de sensorialidad, y demás descritas en la metodología. Los hallazgos clínicos y antecedentes médicos se registraron sistemáticamente en la historia clínica. Posteriormente, esta fuente se utilizó para la extracción estructurada de datos, asegurando uniformidad en la información recolectada y reduciendo la posibilidad de errores sistemáticos o de medición subjetiva. Además, la genotipificación de los polimorfismos rs2248632 y rs8084280 se llevó a cabo mediante sondas TaqMan™, por la investigadora, siguiendo el protocolo técnico establecido por el fabricante; Aunque no se aplicó ciego al grupo diagnóstico, el procedimiento fue automatizado, altamente específico y no dependió de interpretación subjetiva, lo que minimiza el riesgo de sesgo del observador en el análisis genético.

Desde el análisis estadístico, se tomaron medidas para abordar el sesgo de confusión. Inicialmente, se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre los genotipos y el diagnóstico de estrabismo, junto con el cálculo de odds ratios e intervalos de confianza al 95% para estimar el riesgo relativo. Además, se exploraron modelos genéticos (dominante, recesivo y aditivo) para comprender mejor los patrones de asociación. Se aplicaron modelos de supervivencia de Cox con curvas de Kaplan-Meier para analizar la influencia de variables clínicas a lo largo del tiempo, incluyendo edad de inicio del estrabismo y antecedentes perinatales. Asimismo, se utilizó regresión polinómica ordinal para estudiar la relación entre el desempeño en el test DEM, los genotipos y otras variables clínicas. Estas estrategias permitieron controlar posibles variables confusoras, lo que proporcionó una base metodológica sólida para la interpretación de los resultados.

### **3.3 Operacionalización de Variables**

<b>Tipo de variable</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Unidad de medida</b>	<b>Escala</b>
Independiente	Edad	Años	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años	Numérica
Independiente	Sexo	Sexo del participante	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Femenino/masculino	Nominal
Independiente	Estrabismo	Exotropía, endotropía, Eropía, hipertropía	Desalineación de los ejes visuales	Dioptrías prismática	Numérica
Independiente	Defecto De Refraccion	Míopia, hipermetropía, astigmatismo	Incapacidad para lograr un enfoque nítido en la retina	Dioptrías	Numérica
Dependiente	Estereopsis	Grado de la visión binocular	Percepción del cerebro de la profundidad al interpretar la entrada visual de ambos ojos	Segundos de arco	Numérica
Dependiente	Presencia de rs2248632	Variante genética	Variante genómica en la posición de una base única en el ADN	Frecuencia	Numérica
Dependiente	Presencia de rs8084280	Variante genética	Variante genómica en la posición de una base única en el ADN	Frecuencia	Numérica

Nota. Elaboración propia.

### 3.4 Análisis Estadístico

Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) fueron procesados mediante el software PLINK v1.9, versión libre (114), con el cual se calcularon frecuencias alélicas, frecuencias genotípicas y se evaluó el cumplimiento del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) en el grupo control.

Se aplicaron pruebas de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para evaluar la asociación entre genotipos y diagnóstico de estrabismo, y se calcularon odds ratio (OR) para estimar la magnitud asociación de los SNPs y el estrabismo en la muestra pediátrica.

Posteriormente, el análisis estadístico se complementó en el entorno R (versión 4.3.1) (115), utilizando los paquetes *stats* y *epitools* para la estimación de odds ratio ajustados, intervalos de confianza al 95% así como la interpretación de modelos genéticos tanto dominante, recesivo y aditivo cuando aplicaba a cada SNP.

adicional, se empleó el paquete *Survival* de R para aplicar modelos de Cox de supervivencia, con la finalidad de explorar la relación entre los genotipos y la edad de aparición del estrabismo.

Finalmente, se realizó un análisis de regresión polinómica ordinal para evaluar el perfil funcional del test DEM. Esto se realizó como análisis adicional en la búsqueda de poder identificar predictores clínicos asociados a la clasificación DEM (tipo 1, 2 y 3, 4), esto se logró integrando estas con variables clínicas generales, estereopsis, y características visuales cuantificables en este modelo de regresión.

### 3.5 Consideraciones Éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de Colombia al cumplir con la normativa nacional e internacional vigente, incluyendo la Declaración de Helsinki (116), el Código de Núremberg (117), el Informe Belmont (118), y las Declaraciones de la UNESCO (119) sobre bioética y datos genéticos humanos.

Dentro del marco legal nacional, se acogió la Constitución Política de Colombia (120) (arts. 25, 26, 27, 69) y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social (121), ya esta investigación estuvo enmarcada dentro del riesgo mínimo, debido al uso de procedimientos no invasivos como la recolección de saliva.

Los representantes legales, por otro lado, firmaron un consentimiento informado para autorizar la recolección de datos clínicos, personales y genéticos. Se garantizó el derecho al disenso, confidencialidad de los datos y el manejo adecuado de la información conforme a la Ley 1581 de 2012 (122).

Las muestras biológicas fueron custodiadas por el Instituto de Genética y el Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional. Toda la información fue registrada por personal idóneo y tratada con confidencialidad y objetividad.

### **3.5.1 Conflictos de Interés**

No se presentaron conflictos de interés ni existió patrocinio externo. Los procedimientos no fueron experimentales, no generaron costos para los participantes ni afectaron su calidad de vida.

### **3.5.2 Posibles Dilemas Éticos**

Aunque se analizaron variantes genéticas, los resultados no se individualizaron. Su uso clínico aún es debatido, por lo que se requiere más evidencia. Los resultados se publicaron respetando la privacidad de los participantes.

### **3.5.3 Impacto Ambiental**

El manejo de residuos se ajustó a la Ley 1252 de 2008 (123) y al Sistema de Gestión Integral de Residuos Peligrosos de la Universidad Nacional, garantizando un manejo seguro y responsable de sustancias químicas y residuos contaminantes.

### **3.5.4 Propiedad Intelectual**

La autora reconoce la normatividad sobre propiedad intelectual de la Universidad Nacional (124) (Acuerdo 035 de 2003) y declara ser autora original de la obra, respetando los derechos de terceros y utilizando las herramientas de integridad académica.

## 4. Resultados

### 4.1 Análisis sociodemográfico

**Tabla 4-1.** Características sociodemográficas de la población de estudio

Variable	Categoría	Casos (n=24)	Controles (n=53)
Edad (años)	Media $\pm$ DE	8.33 $\pm$ 1.88	6.43 $\pm$ 1.20
	Rango	6 – 12	6 – 12
Sexo	Femenino	12 (50.0%)	32 (60.4%)
	Masculino	10 (41.7%)	21 (39.6%)
	Femenino	1 (4.2%)	0 (0.0%)
	Masculino	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Procedencia	Rural	0 (0.0%)	5 (9.4%)
	Rural	1 (4.2%)	0 (0.0%)
	Urbano	23 (95.8%)	48 (90.6%)
Estrato Socioeconómico	1	5 (20.8%)	2 (3.8%)
	2	14 (58.3%)	20 (37.7%)
	3	5 (20.8%)	29 (54.7%)
	4	0 (0.0%)	2 (3.8%)
Servicio de salud Actual	EPS-Contributivo	19 (79.2%)	30 (56.6%)
	EPS-Subsidiado	5 (20.8%)	23 (43.4%)
Grado escolar Que se encuentra El paciente	1	10 (41.7%)	48 (90.6%)
	2	6 (25.0%)	1 (1.9%)
	3	6 (25.0%)	3 (5.7%)
	4	2 (8.3%)	1 (1.9%)
Rendimiento Académico	Bueno	0 (0.0%)	19 (35.8%)
	Deficiente	2 (8.3%)	2 (3.8%)
	Promedio	22 (91.7%)	24 (45.3%)
	Sobresaliente	0 (0.0%)	8 (15.1%)
Lugar de Residencia actual	Tuluá	1 (4.2%)	0 (0.0%)
	Andalucía	1 (4.2%)	0 (0.0%)
	Buga	1 (4.2%)	0 (0.0%)
	Cali	1 (4.2%)	42 (79.2%)
	Candelaria	1 (4.2%)	1 (1.9%)
	Ginebra	1 (4.2%)	0 (0.0%)
	Palmira	16 (66.7%)	9 (17.0%)
	Santa elena	0 (0.0%)	1 (1.9%)

Variable	Categoría	Casos (n=24)	Controles (n=53)
	Tuluá	1 (4.2%)	0 (0.0%)
	Zarzal	1 (4.2%)	0 (0.0%)

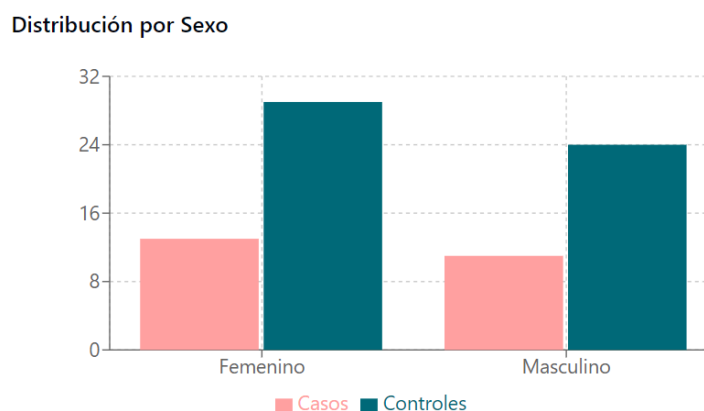
Nota. Elaboración propia.

## 4.1.1 Caracterización Sociodemográfica de la Población

### 4.1.1.1 Distribución por Género

La muestra total, de 77 participantes, está distribuida según el género de la siguiente manera:

**Figura 4-1.** Distribución del género por grupos (Casos y Controles)



Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 4-2.** Distribución del género por grupos (Casos y Controles)

Grupo	Femenino		Masculino		Total
	N	%	N	%	N
Casos	13	54.2%	11	45.8%	24
Controles	29	54.7%	24	45.3%	53
Total	42	54.5%	35	45.5%	77

Nota: Elaboración propia.

La distribución por género es relativamente equilibrada en ambos grupos, con una ligera predominancia del género femenino tanto en el grupo Casos (54.2%) como en el grupo Control (54.7%).

#### 4.1.1.2 Distribución por Edad

La edad de los participantes tiene la siguiente distribución:

**Tabla 4-3.** Distribución de la edad por grupos (Casos y Controles)

<b>Grupo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>
Casos	8.4	1.8	6	12	8
Controles	6.8	1.5	6	12	6
Total	7.3	1.8	6	12	6

Nota: Elaboración propia.

El análisis de la edad delimitó que el grupo Casos tiene una media de edad ligeramente mayor (8.4 años) en comparación con el grupo Control (6.8 años).

## 4.2 Resultados Antecedentes

### 4.2.1 Antecedentes Perinatales

En este estudio se buscó conocer las condiciones perinatales asociadas al estrabismo y a los trastornos neuropsiquiátricos en esta población, dado que dicha información representa un importante indicador del neurodesarrollo (125). En particular, se consideró relevante el desarrollo visual, ya que se han reportado condiciones visuales vinculadas a la edad gestacional, como la retinopatía de la prematuridad, que tiene un impacto duradero en muchos niños nacidos de forma prematura (126).

#### 4.2.1.1 Semanas de Gestación al Nacer

**Tabla 4-4.** Distribución de frecuencias de las semanas de gestación al nacer por grupo (Casos y Controles)

<b>Semanas de gestación al nacer</b>	<b>Casos (n, %)</b>	<b>Controles (n, %)</b>	<b>Total (n, %)</b>
36 a 37	6 (25.0%)	4 (7.5%)	10 (50.0%)
38 a 39	8 (33.3%)	29 (54.7%)	37 (50.0%)
39 a 40	9 (37.5%)	14 (26.4%)	23 (50.0%)
41 o mas	1 (4.2%)	6 (11.3%)	7 (50.0%)

Nota: Elaboración propia

#### 4.2.1.2 Peso al Nacer

**Tabla 4-5.** Distribución de frecuencias del peso al nacer por grupo (Casos y Controles)

<b>Peso al nacer(g)</b>	<b>Casos (n, %)</b>	<b>Controles (n, %)</b>	<b>Total (n, %)</b>
2500 a 2799	6 (25.0%)	6 (11.3%)	12 (50.0%)
2800 a 2999	1 (4.2%)	2 (3.8%)	3 (50.0%)
3000 o mas	17 (70.8%)	45 (84.9%)	62 (50.0%)

Nota: Elaboración propia.

#### 4.2.1.3 Tipo de Parto

**Tabla 4-6.** Distribución de frecuencias del tipo de parto

<b>Tipo de parto</b>	<b>Casos (n, %)</b>	<b>Controles (n, %)</b>	<b>Total (n, %)</b>
Cesárea	13 (54.2%)	12 (22.6%)	25 (50.0%)

4 Asociación entre los polimorfismos rs2248632 y rs8084280 y los trastornos  
4 neuropsiquiátricos en población pediátrica con estrabismo en Colombia en 2023

Natural	11 (45.8%)	41 (77.4%)	52 (50.0%)
---------	------------	------------	------------

Nota: Realización propia.

#### 4.2.1.4 Edad de la Madre y del Padre al Momento del Parto

**Tabla 4-7.** Distribución de frecuencias de la edad de la madre al momento del parto por grupo (Casos y Controles)

Edad madre	casos (n, %)	controles (n, %)	total (n, %)
21 a 30	12 (50.0%)	34 (64.2%)	46 (50.0%)
31 a 40	5 (20.8%)	10 (18.9%)	15 (50.0%)
41 o mas	2 (8.3%)	1 (1.9%)	3 (50.0%)
menor a 20	5 (20.8%)	8 (15.1%)	13 (50.0%)

Nota: Realización Propia

Se encontró que el 50% de las madres en el grupo Casos y el 64,2% en el grupo Controles tenían entre 21 y 30 años de edad al momento del parto.

**Tabla 4-8.** Distribución de frecuencias de la edad del padre al momento del nacimiento por grupo (Casos y Controles)

Edad del padre	Casos (n, %)	Controles (n, %)	Total (n, %)
21 a 30	10 (41.7%)	32 (60.4%)	42 (50.0%)
31 a 40	11 (45.8%)	13 (24.5%)	24 (50.0%)
41 o mas	1 (4.2%)	6 (11.3%)	7 (50.0%)
menor a 20	2 (8.3%)	2 (3.8%)	4 (50.0%)

Nota: Elaboración Propia

En el presente estudio, se encontró que el 50% de los padres tenían más de 31 años al momento del nacimiento de su hijo o hija.

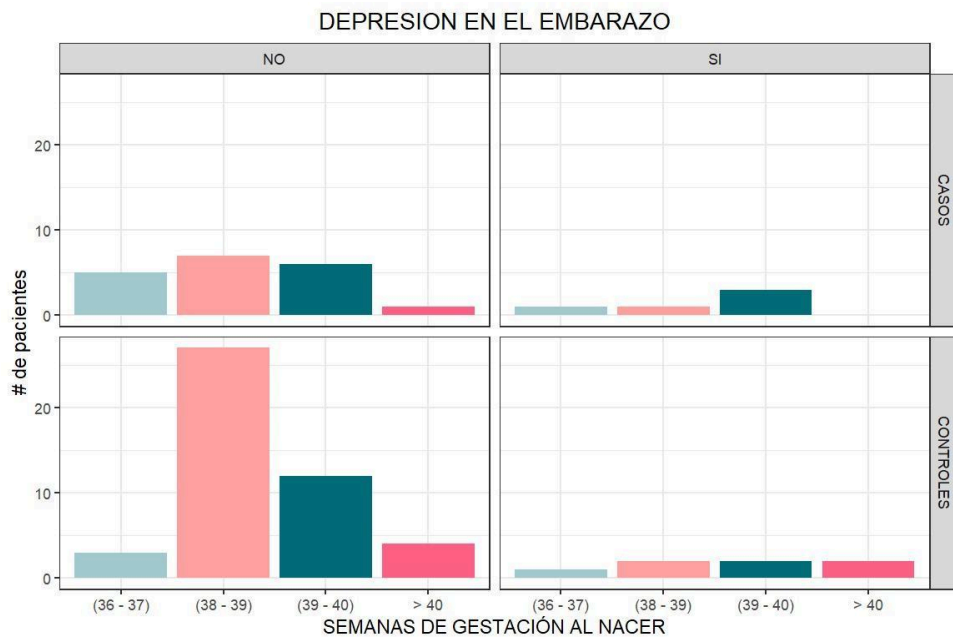
**4.2.1.5. Presencia de Depresión de la Madre Durante el Embarazo**

**Tabla 4-9.** Distribución de frecuencias sobre la presencia de depresión en el embarazo por grupo (Casos y Controles)

Presencia de depresión materna	Casos (n, %)	Controles (n, %)	Total (n, %)
No	19 (79.2%)	46 (86.8%)	65 (50.0%)
Sí	5 (20.8%)	7 (13.2%)	12 (50.0%)

Nota: Realización propia.

**Figura 4-2.** Distribución de frecuencias del trimestre de aparición de la depresión en el embarazo por grupo (Casos y Controles)



Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 4-10.** Distribución de frecuencias del trimestre de aparición de la depresión en el embarazo por grupo (Casos y Controles)

<u>Trimestre de aparición</u>	<u>Casos (n, %)</u>	<u>Controles (n, %)</u>	<u>Total (n, %)</u>
1	1 (4.2%)	2 (3.8%)	3 (50.0%)
3	4 (16.7%)	5 (9.4%)	9 (50.0%)
Sin depresión en el embarazo	19 (79.2%)	46 (86.8%)	65 50.0%)

Nota: Elaboración propia.

La presente investigación muestra que el trimestre de aparición de la depresión materna estuvo distribuido según la edad gestacional (semanas de gestación al momento del parto). Se encontró que, en el grupo Casos, la depresión fue más frecuente en mujeres con una edad gestacional entre las 39 y 40 semanas.

#### 4.2.2 Antecedentes Psiquiátricos

**Tabla 4-11.** Distribución de frecuencias de los antecedentes psiquiátricos

<u>Variable</u>	<u>Frecuencia a Caso</u>	<u>Porcentaje Caso (%)</u>	<u>Frecuencia Control</u>	<u>Porcentaje Control (%)</u>
Depresión durante el embarazo	5	20,83	7	13,21

---

Consumo de sustancias padres durante el embarazo	0	0	6	11,32
Alzheimer en la familia	7	29,17	0	0
Depresión en la familia	6	25	3	5,66
Epilepsia en la familia	2	8,33	1	1,89
Ansiedad	2	8,33	1	1,89
Déficit cognitivo	1	4,17	0	0
Esquizofrenia	2	8,33	4	7,55
Síndrome de Down	1	4,17	0	0
TDAH	0	0	2	3,77

---

Nota: Elaboración propia.

### 4.2.3 Antecedentes de Estrabismo

Se analizaron los datos de 77 niños y niñas, de los cuales 24 correspondían al grupo Casos (pacientes con diagnóstico de estrabismo) y 53 al grupo Controles (sin diagnóstico de estrabismo). A continuación, se presenta una tabla descriptiva con las variables registradas en el estudio, incluyendo su distribución de frecuencias en la muestra total (n=77).

**Tabla 4-12.** Distribución de frecuencias de los antecedentes de estrabismo en la muestra total

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>N (% del total)</b>
<b>Grupo (identificación)</b>	Caso (estrabismo)	24 (31,2%)
	Control (sin estrabismo)	53 (68,8%)
<b>Diagnóstico motor ocular</b>	Exotropía (desviación hacia fuera)	17 (22,1%)
	Endotropía (desviación hacia adentro)	7 (9,1%)
	Ortoforia (alineación normal)	53 (68,8%)
<b>Antecedentes familiares de diagnóstico de estrabismo</b> <i>(algún familiar con estrabismo)</i>	Si	10 (13,0%)
	No	67 (87,0%)
<b>Estrabismo en familiar de 1er grado</b> <i>(padres, hermanos o hijos)</i>	Si	10 (13,0%)
	No	67 (87,0%)
<b>Estrabismo en familiar de 2do grado</b> <i>(abuelos, tíos)</i>	Si	4 (5,2%)
	No	73 (94,8%)
<b>Estrabismo en familiar de 3er grado</b> <i>(primos y bisabuelos.)</i>	Si	7 (9,1%)
	No	70 (90,9%)
<b>Edad de aparición del estrabismo</b>	0 a 2,9 años	11 (14,3%)
	3 a 4,9 años	8 (10,4%)

Variable	Categoría	N (% del total)
	5 o más años	5 (6,5%)
	No presenta ( <i>no tiene estrabismo</i> )	53 (68,8%)

Nota: Elaboración propia.

Según la tabla anterior, aproximadamente un tercio de los participantes correspondía al grupo Casos con estrabismo (31,2 %), mientras que el 68,8 % restante pertenecía al grupo Controles, sin diagnóstico de estrabismo.

Por otro lado, los tipos de estrabismo presentes en la muestra (exotropía y endotropía) conformaron en conjunto el 31,2% de la muestra (24 pacientes).

Respecto a los antecedentes familiares de estrabismo, el 13,0 % del total de participantes reportó tener al menos un familiar con esta condición, mientras que el 87,0 % no refirió antecedentes familiares conocidos. Específicamente, un 13,0 % indicó tener un familiar de primer grado (padres, hijos o hermanos) con estrabismo; un 5,2 %, un familiar de segundo grado (abuelos o tíos); y un 9,1 %, un familiar de tercer grado (por ejemplo: primos).

#### 4.2.3.1 Antecedentes de Estrabismo y Consanguinidad

El 33,3% de los participantes del grupo Casos reportó antecedentes de estrabismo en familiares de primer grado, en contraste con el 3,8% del grupo Controles. Para los antecedentes en familiares de segundo grado, la diferencia fue de 16,7% en los casos frente al 0% en los controles; y en tercer grado, 25,0% frente a 1,9%, respectivamente.

#### 4.2.3.2. Comparación entre Casos y Controles

A continuación, se presenta una tabla comparativa que resume las diferencias en las principales variables entre el grupo Casos (n = 24) y el grupo Controles (n = 53).

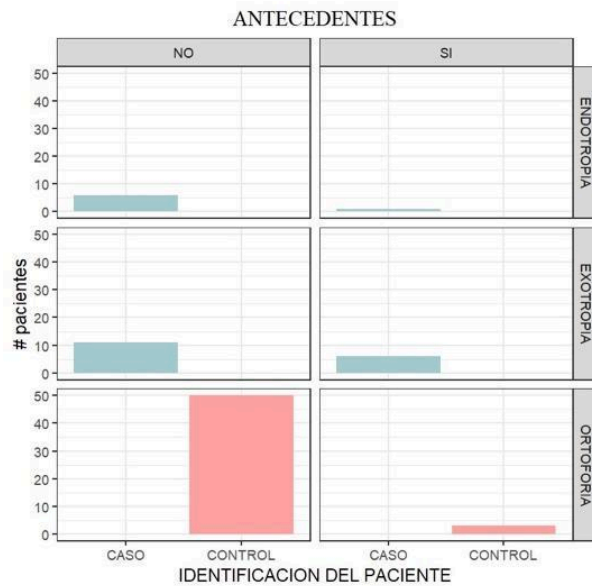
**Tabla 4-13.** Frecuencia de variables relacionadas con la consanguinidad en el estrabismo según el grupo (Casos y Controles)

Variable	Categoría	Casos (n=24)	Controles (n=53)
Familiar de 1er grado con Estrabismo	Sí	8 (33,3%)	2 (3,8%)
Familiar de 1er grado con Estrabismo	No	16 (66,7%)	51 (96,2%)
Familiar de 2do grado con Estrabismo	Sí	4 (16,7%)	0 (0%)
Familiar de 2do grado con Estrabismo	No	20 (83,3%)	53 (100%)
Familiar de 3er grado con Estrabismo	Sí	6 (25,0%)	1 (1,9%)
Familiar de 3er grado con Estrabismo	No	18 (75,0%)	52 (98,1%)
Diagnóstico ocular	Exotropía	17 (70,8%)	0 (0%)
	Endotropía	7 (29,2%)	0 (0%)
	Ortoforia ( <i>sin estrabismo</i> )	0 (0%)	53 (100%)
Edad de aparición del Estrabismo	0–2,9 años	11 (45,8%)	0 (0%)
	3–4,9 años	8 (33,3%)	0 (0%)
	≥5 años	5 (20,8%)	0 (0%)
	No presente ( <i>sin estrabismo</i> )	0 (0%)	53 (100%)

Nota: Elaboración propia.

#### 4.2.4 Diagnóstico motor ocular

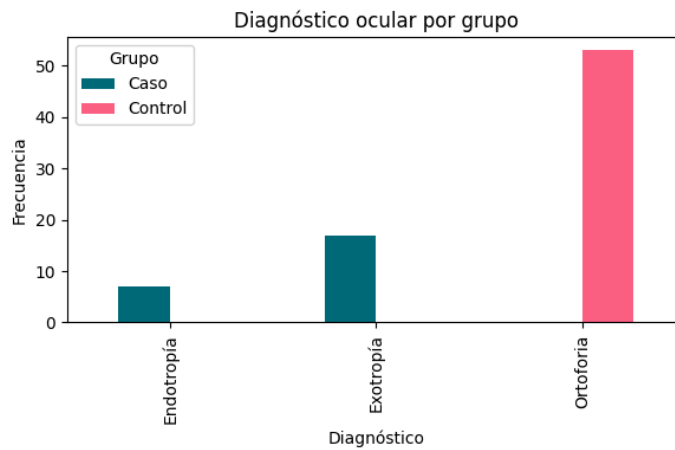
**Figura 4-3.** Distribución de antecedentes de estrabismo por tipo de diagnóstico motor



Fuente: Elaboración Propia

Por definición, todos los Controles (100%) presentaron ortoforia (alineación normal de los ojos), mientras que ninguno de los Casos era ortofórico. Entre los Casos, el tipo de estrabismo se dividió en 70,8% de exotropía (desviación divergente) y 29,2% de endotropía (desviación convergente). Ningún control presentó exotropía ni endotropía, dado que por selección del estudio los Controles no tenían estrabismo.

**Figura 4-4.** Diagnóstico motor ocular en la población

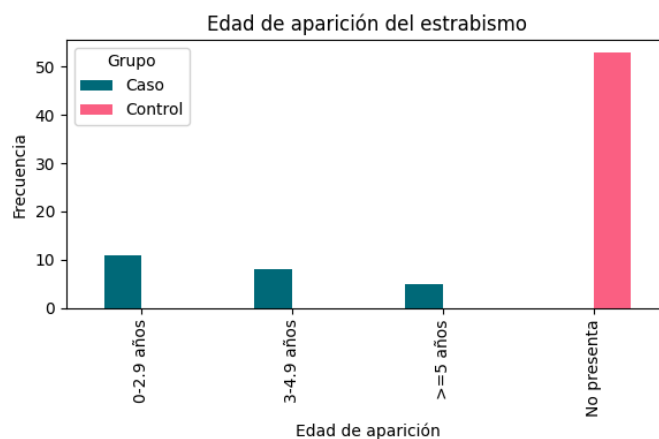


Fuente: Realización propia.

La gráfica ilustra que todos los pacientes con diagnóstico de exotropía o endotropía pertenecían al grupo de casos. Dentro de este grupo, el 70,8 % presentaba exotropía y el 29,2 % endotropía.

#### 4.2.4.1 Edad de Aparición del Estrabismo

**Figura 4-5.** Distribución de frecuencias de la edad de aparición del estrabismo por grupo (Casos y Controles)



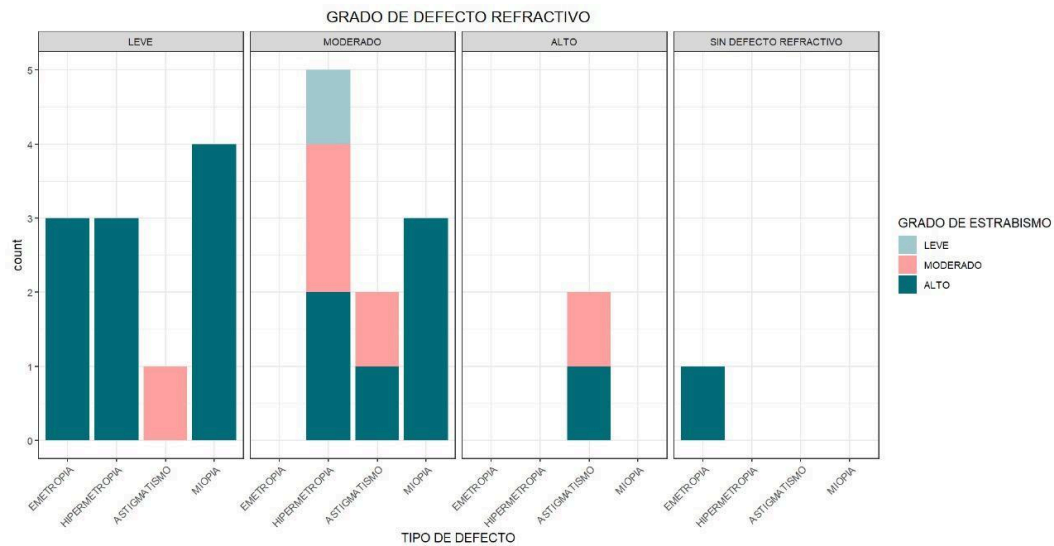
Fuente: Elaboración propia.

---

En el grupo de Casos, la mayoría presentó estrabismo a una edad temprana: 19 de los 24 participantes ( $\approx 79\%$ ) manifestaron la condición antes de los 5 años (45,8 % antes de los 3 años y 33,3 % entre los 3 y 4,9 años). Solo el 20,8 % desarrolló estrabismo a partir de los 5 años. Estos hallazgos indican que, en esta muestra, el estrabismo se manifestó principalmente durante la primera infancia. En el grupo de Controles esta variable no aplica, ya que ninguno de los participantes presentó estrabismo.

En la edad de aparición del estrabismo, se aprecia que 11 personas (14,3% de la muestra, correspondiente solo a casos) iniciaron el estrabismo antes de los 3 años de edad, 8 casos (10,4%) entre los 3 y 4,9 años, y 5 casos (6,5%) a los 5 años o más.

**Figura 4-6.** Distribución de frecuencias del grado de defecto refractivo



Fuente: Elaboración propia

### 4.3 Resultados Variables Clínicas

#### 4.3.1 Perfil Motor Ocular

El perfil motor ocular de una muestra mixta de niños con y sin estrabismo, permitió visibilizar patrones fundamentales en la organización funcional de la motricidad ocular y su impacto en la visión binocular.

##### 4.3.1.1 Diagnóstico motor ocular general

**Tabla 4-14.** Distribución de frecuencia del diagnóstico motor ocular

Diagnóstico motor ocular	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Ortoforia	53.0	68.83
Exotropía	17.0	22.08
Endotropía	7.0	9.09

Nota: Realización propia.

En el estudio se halló que el 31,2 % de los participantes presentó tropía manifiesta, siendo más frecuente la exotropía (22,1 %), seguida de la endotropía (9,1 %). En términos absolutos, 17 niños fueron diagnosticados con exotropía (71 % de los estrábicos), 7 con endotropía (29 %), mientras que 53 (68,8 %) no presentaron desviación (ortoforia), todos ellos pertenecientes al grupo Controles.

#### 4.3.1.2 Caracterización de los Casos de Estrabismo

**Tabla 4-15.** Distribución de frecuencia del estrabismo en el grupo Casos

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa (%)</b>
Manifiesta	22	28,6%
Intermitente	2	2,6%
No presenta estrabismo	53	68,8%

Nota: Elaboración propia.

En total, 22 menores (28,6 % de la muestra) presentaron estrabismo manifiesto constante, y 2 de ellos (2,6 %) estrabismo intermitente, mientras que 53 (68,8 %) no presentaron estrabismo. Considerando únicamente a los 24 pacientes con estrabismo, el 91,7 % correspondió a casos de estrabismo constante y el 8,3 % a casos intermitentes, lo que evidencia que la gran mayoría de los niños con estrabismo en la muestra presentaron una desviación ocular permanentemente manifiesta.

**Tabla 4-16.** Distribución de frecuencia del grado del estrabismo en el grupo casos

<b>Grado</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa (%)</b>
Alto (gran ángulo)	18	23,4%
Moderado	5	6,5%
Leve (ángulo pequeño)	1	1,3%
<i>No presenta estrabismo</i>	53	68,8%

Nota: Elaboración propia.

Respecto al grado de desviación, un paciente (1,3 % de la muestra) presentó un estrabismo de ángulo leve; cinco (6,5 %), ángulo moderado; y dieciocho (23,4 %), ángulo alto. Los 53 menores restantes (68,8 %) no presentaron estrabismo (ángulo nulo).

**Tabla 4-17.** Distribución de frecuencias sobre la lateralidad del estrabismo en el grupo casos

Lateralidad	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Alternante	21	27,3%
Unilateral (Ojo izquierdo)	2	2,6%
Unilateral (Ojo derecho)	1	1,3%
No presenta estrabismo	53	68,8%

Nota: Elaboración propia.

La investigación halló que 21 pacientes (27,3 % de la muestra total) presentaron estrabismo alternante, 2 (2,6 %) estrabismo unilateral izquierdo, y 1 paciente (1,3 %) estrabismo unilateral derecho. Los 53 restantes (68,8 %) no presentaban estrabismo (ortoforia).

Al analizar únicamente los 24 pacientes con estrabismo, el 87,5 % presentó estrabismo alternante y el 12,5 % estrabismo unilateral. Es decir, la gran mayoría de los niños con estrabismo alternaban la fijación entre ambos ojos, mientras que en solo tres casos un ojo permanecía constantemente desviado y el otro actuaba como dominante.

#### 4.3.1.3 Estadísticas del Ángulo en el grupo Casos

**Tabla 4-18.** Medidas descriptivas del ángulo en dioptrías prismáticas casos

Medida	Valor
Media	24.71

---

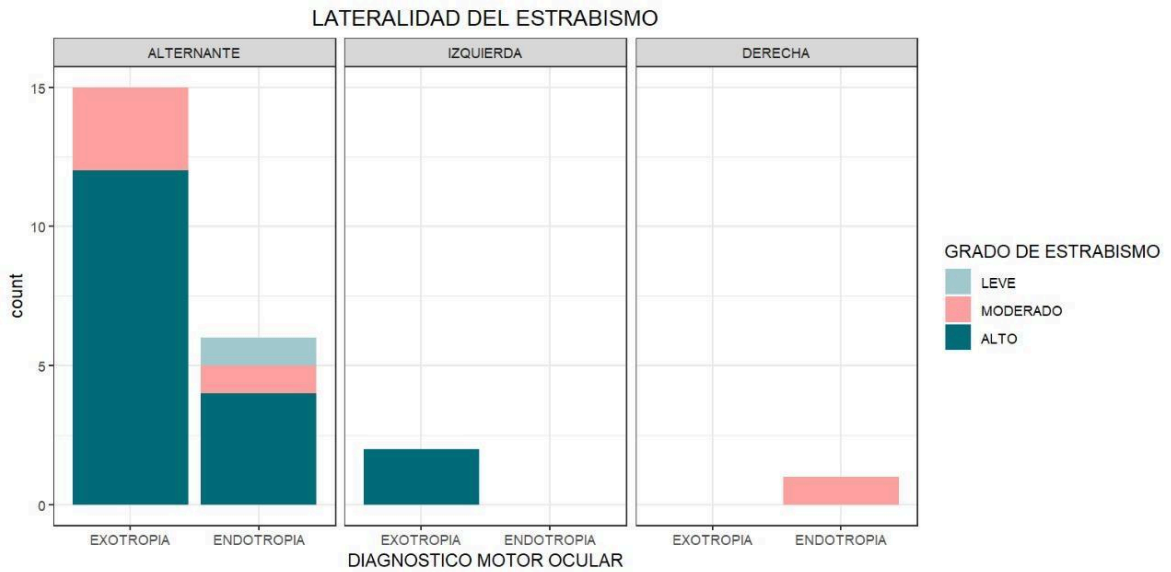
<b>Medida</b>	<b>Valor</b>
Mediana	25.0
Desviación estándar	8.48
Mínimo	4.0
Máximo	40.0
N válidos	24

---

Nota: Elaboración propia.

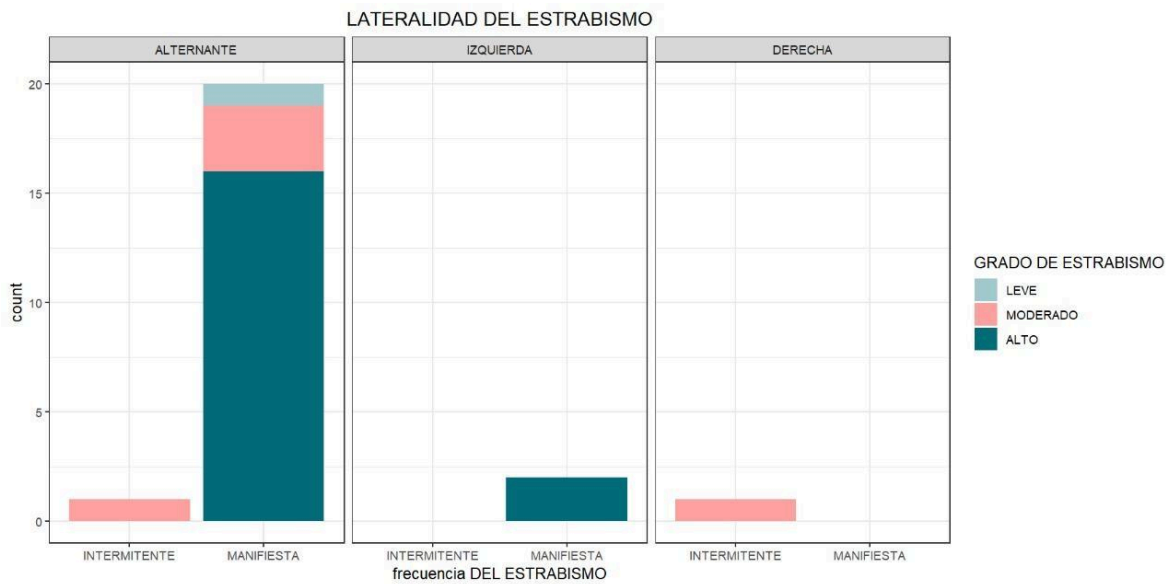
Se analizó el perfil clínico del estrabismo, para lo cual se exploró inicialmente el comportamiento de los tipos de estrabismo (exotropía y endotropía) según su severidad (leve, moderada, alta). Posteriormente, se examinó la relación entre la severidad del estrabismo y la frecuencia de los distintos patrones de lateralidad (alternante, derecho o izquierdo). Se encontró un mayor número de pacientes con un patrón exotrópico, de alta severidad, manifiesto y con desviación alternante. Estos hallazgos permitieron caracterizar con mayor detalle el perfil clínico del estrabismo en la población estudiada.

**Figura 4-7.** Distribución de frecuencia del tipo de estrabismo, según su grado, en cada tipo de perfil de lateralidad



Fuente: Elaboración propia.

**Figura 4-8.** Distribución de la frecuencia del estrabismo según la lateralidad y los distintos grados de severidad



Fuente: Elaboración propia.

### 4.3.2 Tipo de Defecto Refractivo

**Tabla 4-19.** Distribución de frecuencia del tipo de defecto refractivo

Tipo de defecto refractivo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Hipermetropía	25	32.47%
Emetropía	23	29.87%
Miopía	16	20.78%
Astigmatismo	13	16.88%

Nota: Elaboración propia.

Se identificó que la hipermetropía fue el defecto refractivo más prevalente en la muestra (32,5 %), seguida por la emetropía (29,9 %), la miopía (20,8 %) y el astigmatismo (16,9 %). Por otro lado, la presencia de astigmatismo clínicamente significativo se registró en el 17 % de la población.

#### 4.3.2.1. Grado del Defecto Refractivo

**Tabla 4-20.** Distribución de frecuencia del grado del defecto refractivo

Grado del defecto refractivo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Leve	40	51.95%
Moderado	13	16.88%
Alto	2	2.60%
Sin Defecto	22	28.57%

Nota: Elaboración propia.

El análisis del grado de defecto refractivo reveló que 40 pacientes (51,9 %) presentaron defectos refractivos leves, 13 (16,9 %) moderados, 2 (2,6 %) altos y 22 (28,6 %) eran emétopes. En otras palabras, aproximadamente el 71 % de los participantes tenía algún

grado de ametropía, mientras que el 29 % restante presentaba una visión refractivamente normal, sin necesidad de corrección óptica.

### 4.3.3 Estereopsis (Agudeza Visual Estereoscópica)

La estereopsis se mide en segundos de arco y refleja la agudeza en la percepción de profundidad a través de la visión binocular. En este estudio, se evaluó utilizando rangos de estereopsis establecidos: “20 a 63 segundos”, “64 a 125 segundos”, “126 a 600 segundos”, “601 a 7200 segundos”, y “sin estereopsis”, esta última categoría, aplicada cuando el niño no logró percibir profundidad binocular.

Por otro lado, los valores más bajos indican una estereopsis fina y, por tanto, una mayor precisión en la percepción de profundidad; por el contrario, los valores altos reflejan una estereopsis burda o incluso ausente.

**Tabla 4-21.** Distribución de frecuencia de la agudeza estereoscópica (en segundos de arco)

<b>Categoría (Segundos de arco)</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa %</b>
20–63" (muy fino)	59	76,6%
64–125" (fina)	6	7,8%
126–600" (moderada)	4	5,2%
601–7200" (gruesa)	6	7,8%
Sin estereopsis	2	2,6%

Nota: Elaboración propia.

El estudio halló que 59 pacientes (76,6 %) lograron estereopsis en el rango de 20 a 63 segundos de arco, 6 (7,8 %) en el rango de 64 a 125 segundos, 4 (5,2 %) entre 126 y 600

segundos, y 6 (7,8 %) entre 601 y 7200 segundos. Por otro lado, 2 participantes (2,6 %) no demostraron estereopsis.

#### 4.3.4 Sensorialidad Visual

Esta variable describió el estado sensorial binocular del paciente, evaluado mediante la prueba de las cuatro luces de Worth, con lo que se determina si el niño logró fusionar las imágenes de ambos ojos o si presentó fenómenos como supresión (inhibición cortical de la imagen de un ojo) o diplopía (visión doble). Las categorías que fueron establecidas son: Fusión (visión binocular sencilla y normal), Supresión OD (supresión del ojo derecho), Supresión OI (supresión del ojo izquierdo), Supresión alternante (supresión que cambia entre un ojo y otro, dependiendo de cuál desvía), y Diplopía (percepción simultánea de dos imágenes del mismo objeto, una con cada ojo, lo que indica ausencia de fusión y supresión manifiesta).

##### 4.3.2.1 Distribución General de la Sensorialidad

La mayoría de los participantes mostró fusión sensorial activa (75.3%), lo que indicó un funcionamiento cortical integrado de ambas retinas en su mayoría correspondiente a los controles. Sin embargo, un 24.7% presentó signos de disfunción cortical como supresiones y diplopía, reflejando un compromiso en la integración binocular.

**Tabla 4-22.** Distribución de las características sensoriales en el total de la muestra

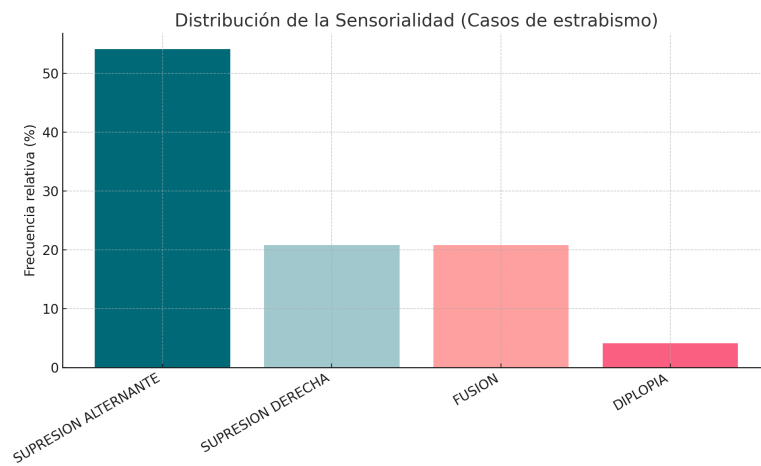
Sensorialidad	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Fusión (visión simple)	58	75.32%
Supresión alternante	13	16.9%
Supresión ojo derecho (OD)	5	6.5%
Supresión ojo izquierdo (OI)	0	0%
Diplopía	1.0	1.30

Nota: Elaboración propia.

La investigación encontró que 58 menores (75,3 %) presentaron fusión normal; cinco (6,5 %) supresión del ojo derecho; ninguno tuvo supresión exclusiva del ojo izquierdo; trece (16,9 %) presentaron supresión alternante; y un niño (1,3 %) manifestó diplopía.

#### 4.3.2.2. Sensorialidad en el Grupo de Casos (Estrabismo)

**Figura 4-9.** Distribución de la sensorialidad en el grupo casos



Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 4-23.** Distribución de la Sensorialidad en el Grupo Casos

Sensorialidad	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Supresión Alternante	13	54.17%
Supresión Derecha	5	20.83%
Fusión	5	20.83%
Diplopía	1	4.17%

Nota: Elaboración propia.

Se observó una disminución en la proporción de fusión y un aumento de las supresiones monoculares o alternantes, alcanzando un 54,1% en el grupo Casos.

### 4.3.5 Análisis de Resultados del DEM

Para profundizar en el perfil funcional visoperceptual de la muestra, se administró el Developmental Eye Movement Test (DEM). Esta prueba es una herramienta estandarizada y ampliamente reconocida en la literatura científica por su capacidad para evaluar la velocidad y precisión de los movimientos sacádicos horizontales. Su relevancia clínica radica en que permite diferenciar las disfunciones puramente oculomotoras de aquellas que involucran componentes de automaticidad y atención visual. El test clasifica a los participantes en cuatro perfiles funcionales (Tipo I: Normal, Tipo II: Oculomotor, Tipo III: Atencional y Tipo IV: Mixto), ofreciendo así una visión más matizada de la integración neuro-visual. A continuación, se presentan los resultados de la distribución de estos perfiles en los grupos de Casos y Controles, seguido de un análisis de regresión para intentar identificar los factores predictores asociados a cada clasificación.

**Tipo I: Normal.** Correspondió a niños con un procesamiento visual funcional, sin alteraciones evidentes en el control sacádico ni en los sistemas atencionales.

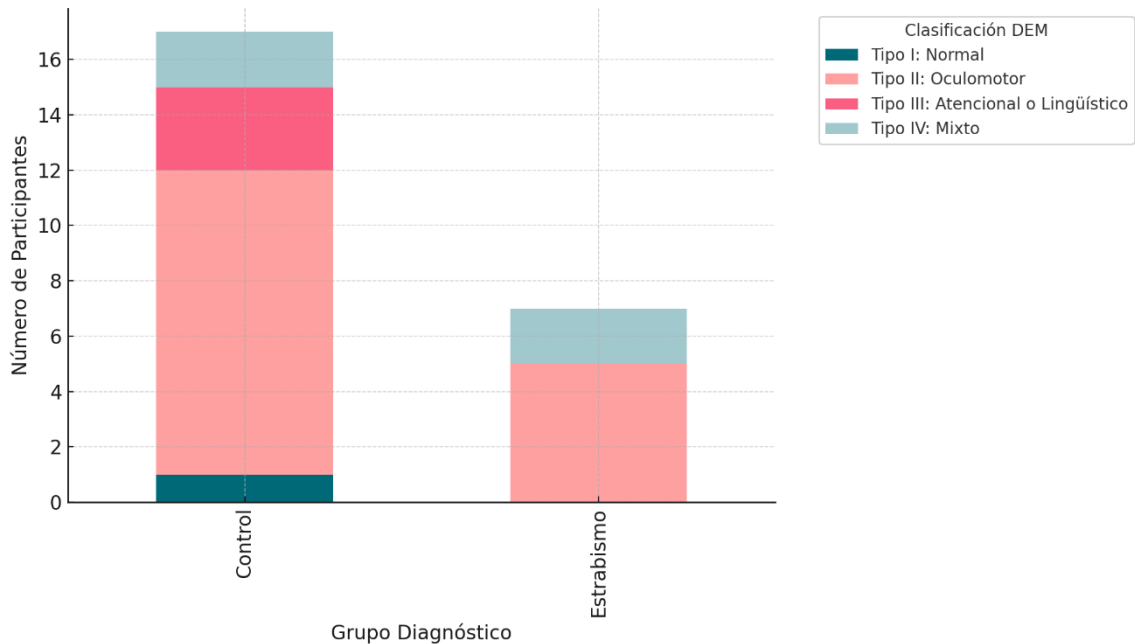
**Tipo II: Oculomotor.** Indicó la presencia de dificultades en los movimientos sacádicos horizontales, generalmente asociadas con disfunciones en estructuras neurológicas como el colículo superior o el vermis del cerebelo.

**Tipo III: Atencional o lingüístico.** Este patrón reflejó alteraciones en funciones como la atención visual sostenida, el control inhibitorio o la fluidez verbal.

**Tipo IV: Mixto.** Representó el subtipo más complejo y clínicamente relevante, al combinar características de los tipos oculomotor y atencional.

#### 4.3.5.1 Comparación del desempeño en la prueba DEM entre el grupo con estrabismo y el Grupo Controles

**Figura 4-10.** Distribución de frecuencias de la clasificación del DEM según grupo diagnóstico

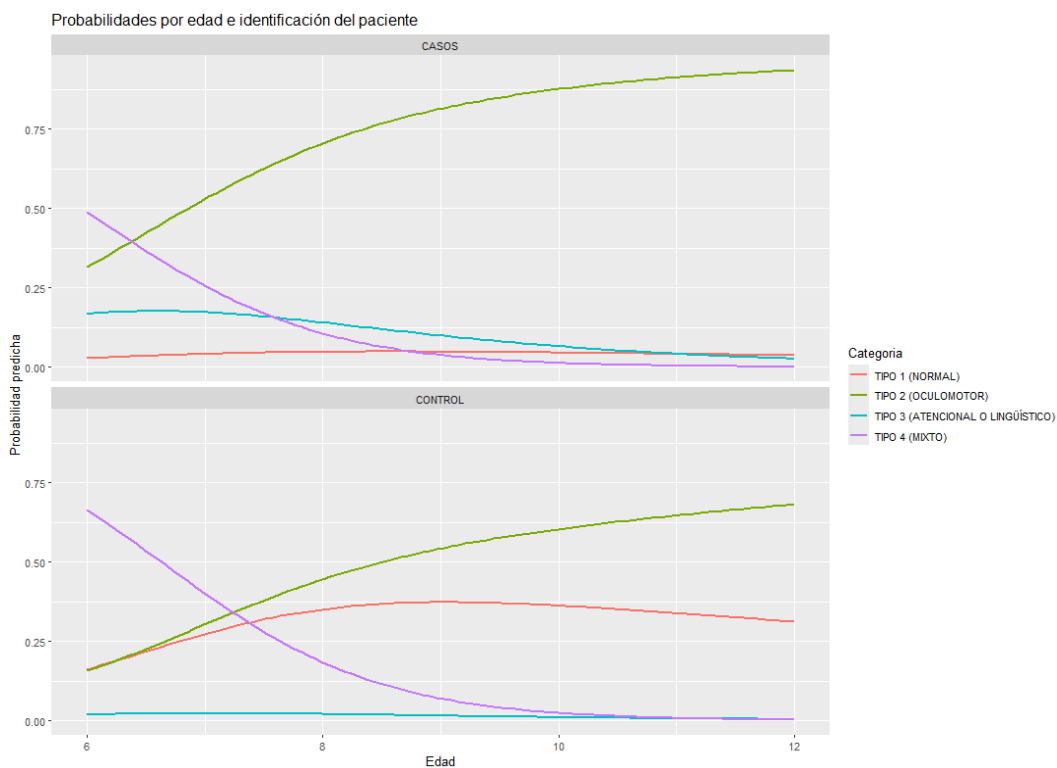


Fuente: Elaboración propia.

Se evidenció que el tipo más frecuente en el grupo caso fue el Tipo II (oculomotor), con 16 pacientes (66.7%), seguido por el Tipo IV (mixto) con 4 casos (16.7%). En contraste, en el grupo control predominó el Tipo IV (mixto), con 31 sujetos (58.5%), seguido por el Tipo II con 11 casos (20.8%) y el Tipo I (normal) con 10 (18.9%). Estos resultados revelan que una proporción importante de los controles también presentó perfiles alterados en el Test DEM, especialmente de tipo mixto, lo que sugiere la presencia de alteraciones visoperceptuales subclínicas no identificadas clínicamente.

De otro lado, con el fin de identificar los factores predictores del desempeño funcional visoperceptual, se realizó un análisis de regresión polinómica ordinal para la clasificación del Test DEM. Se evaluó un modelo inicial que consideró como variables predictoras la condición del paciente (si es caso o control), la edad, el sexo y los genotipos de los dos SNPs rs8084280 y rs2248632.

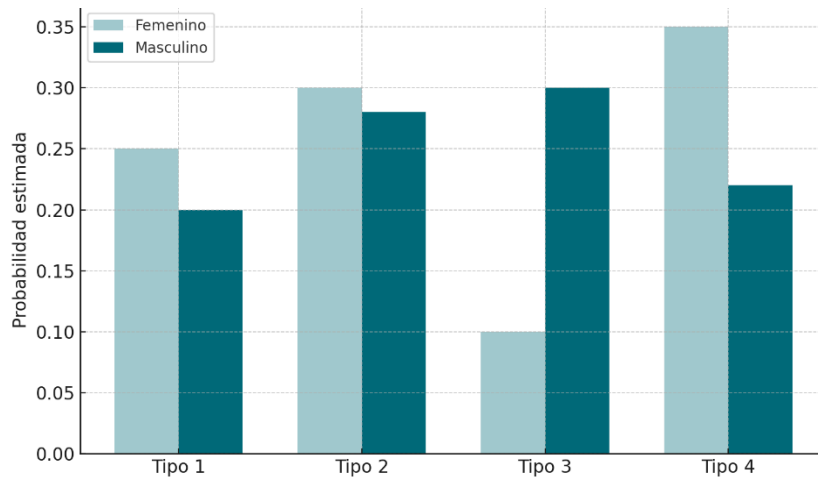
**Figura 4-11.** Distribución de frecuencias de la clasificación del DEM según grupo diagnóstico



Fuente: Elaboración propia.

En este punto, se evaluó la asociación entre grupo diagnóstico, edad, género y polimorfismos genéticos con el perfil en el Test DEM. (Anexo Tabla A.1) La edad fue un predictor significativo para el perfil tipo 2 (oculomotor) ( $p = 0.011$ ).

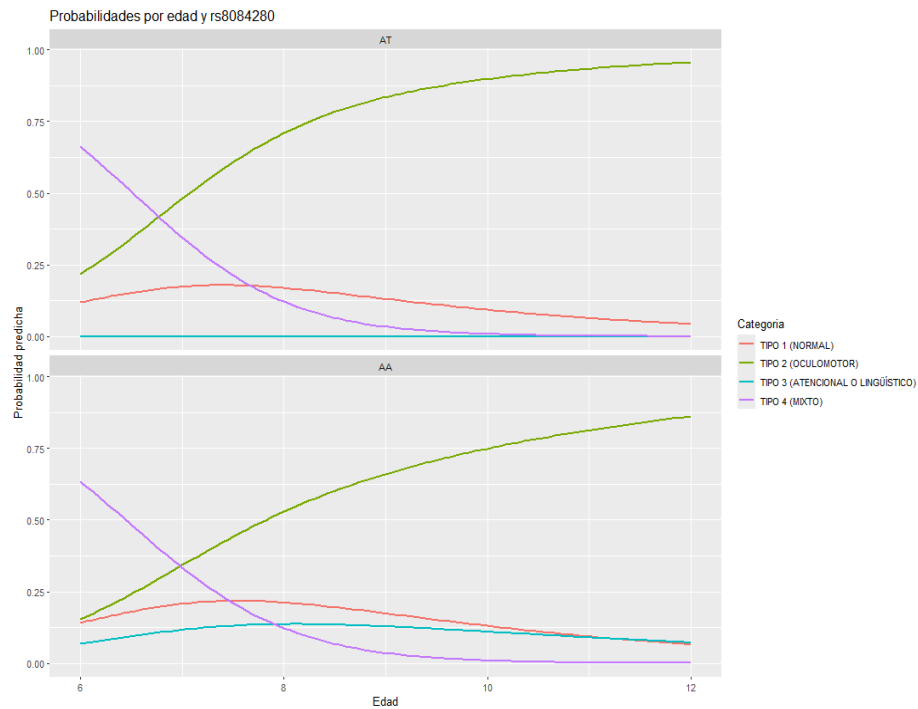
**Figura 4-12.** Efecto del género sobre el tipo de DEM (Modelo 1)



Fuente: Elaboración propia.

De otro lado, se encontró en este modelo que el género masculino se asoció con el tipo 3 (atencional) ( $p = 0.0017$ ). Ni el grupo clínico ni los polimorfismos mostraron asociación significativa con los tipos de DEM (Anexo. Tabla A.1)

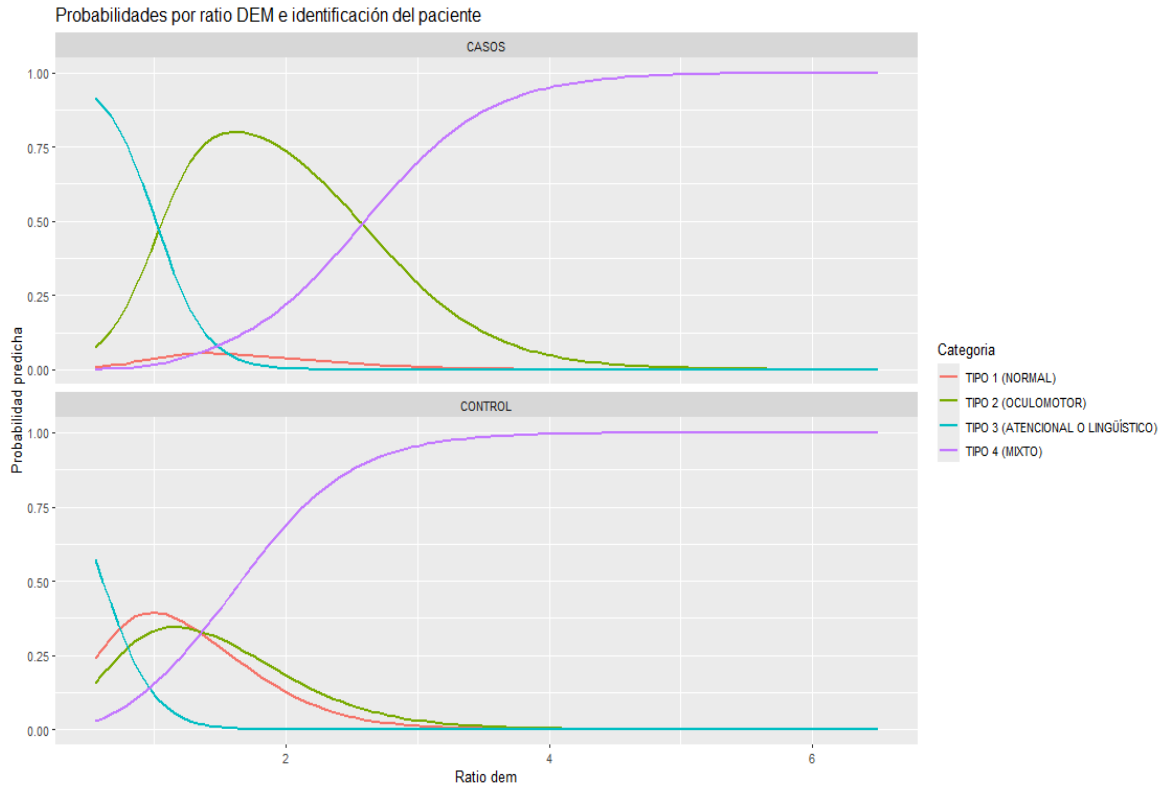
**Figura 4-13.** Probabilidades pronosticadas por edad para Rs8084380



Fuente: Elaboración propia.

Las demás variables, incluyendo los genotipos de los SNPs, no mostraron una asociación estadísticamente significativa con las diferentes clasificaciones del DEM ( $p > 0.05$  en todos los casos). El gráfico de probabilidades pronosticadas (Figura 4.13) muestra estas relaciones, presentando la influencia de la edad y la condición del paciente en el perfil DEM, como se mencionó previamente.

**Figura 4-14.** Probabilidades pronosticadas por edad para Rs8084380.



Fuente: Elaboración propia.

Al aplicar un modelo de regresión para analizar qué factores podían predecir el desempeño en la prueba DEM, se encontró -como se muestra en la Gráfica 4.14 (ver Tabla en el Anexo A.2)- que en el grupo control, la línea verde que representa un desempeño "Normal" se mantiene consistentemente alta, con una probabilidad cercana al 75 %, lo cual es esperable en una población con desarrollo visomotor típico.

En contraste, en el grupo de casos, la probabilidad de un desempeño "Normal" es casi nula. En su lugar, predominan perfiles que indican disfunción, principalmente de tipo oculomotor, atencional y mixto. Este hallazgo sugiere que el estrabismo no es únicamente una condición de desalineación ocular, sino que podría estar asociado a un perfil de desempeño neurofuncional diferente.

### 4.3.6 Asociación SNPs y Estrabismo

#### 4.3.6.1 Distribución Genotípica y Alélica de los SNPs: rs8084280 y rs2248632

A partir de los datos obtenidos, se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas de los SNPs rs8084280 y rs2248632, discriminadas por grupo (Casos y Controles). Se evaluaron los genotipos observados y la frecuencia del alelo de riesgo en cada uno de los grupos.

**Tabla 4-24.** Frecuencia alélica en la población de estudio

SNP	Grupo	Alelo	Frecuencia	Alelo de riesgo	Tamaño de muestra	Valor p (HWE)
rs2248632	Casos	G	0.4868	A	38	0.0038
		A	0.5132	A	38	0.0038
	Controles	G	0.2821	A	39	0.0012
		A	0.7179	A	39	0.0012
rs8084280	Casos	T	0.2742	T	31	0.0505
		A	0.7258	T	31	0.0505
rs8084280	Controles	T	0.1739	T	46	0.1108
		A	0.8261	T	46	0.1108

Nota: Elaboración propia.

**Tabla 4-25.** Frecuencia genotípica en la población de estudio

SNP	Grupo	Genotipo	Frecuencia	Tamaño de muestra	Valor p (HWE)
rs2248632	Casos	GG	0.3684	38	0.0038
		GA	0.2368	38	0.0038
		AA	0.3947	38	0.0038
rs2248632	Controles	GG	0.1795	39	0.0012
		GA	0.2051	39	0.0012
		AA	0.6154	39	0.0012
rs8084280	Casos	TT	0.0	31	0.0505
		TA	0.5484	31	0.0505
		AA	0.4516	31	0.0505
rs8084280	Controles	TT	0.0	46	0.1108
		TA	0.3478	46	0.1108
		AA	0.6522	46	0.1108

Nota: Elaboración propia.

#### 4.3.6.2 Comparación de las Frecuencias Alélicas del Presente Estudio con otras Poblaciones

**Tabla 4-26.** Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs8084280 entre poblaciones de referencia internacionales y la muestra del presente estudio

Población	Alelo A (ref)	Alelo T (alt)	Tamaño de muestra
Estudio actual	0,7857	0,2143	77
Latinoamérica 1	0,6230	0,3770	146
Latinoamérica 2	0,7000	0,3000	610
Europeo	0,4817	0,5183	14286
Afroamericano	0,5215	0,4785	2832
Africano	0,5207	0,4793	2946
Asia oriental	0,9900	0,0100	86
Sur de Asia	0,8200	0,1800	98
Otros africanos	0,5000	0,5000	114

Nota: Elaboración propia con base en la información proporcionada por National Center of Biotechnology Information [NCBI] (127).

Como se observa en la Tabla 4-26, en la muestra clínica analizada (n = 77) se encontraron diferencias significativas en las frecuencias alélicas de los SNPs rs2248632 y rs8084280, en comparación con las poblaciones de referencia internacionales reportadas en la base de datos NCBI (127).

**Tabla 4-27.** Comparación de la frecuencia genotípica del SNP rs8084280 reportada en otras poblaciones y en el presente estudio

<b>Población</b>	<b>AA</b>	<b>AT</b>	<b>TT</b>	<b>Tamaño de muestra</b>
Estudio actual	0,571	0,429	0	77
Europeo	0,236	0,492	0,272	14286
Latinoamérica 1	0,342	0,562	0,096	146
Latinoamérica 2	0,4	0,6	0	610
Afroamericano	0,279	0,493	0,229	2832
Africano	0,288	0,459	0,254	2946
Asia oriental	0,977	0,023	0	86
Sur de Asia	0,674	0,316	0,01	98
Otros africanos	0,35	0,3	0,35	114

Nota: Elaboración propia con base en la información reportada en la base de datos NCBI (127).

**Tabla 4-28.** Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs2248632 entre otras poblaciones y el presente estudio

<b>Población</b>	<b>Alelo G</b>	<b>Alelo A</b>	<b>Tamaño de muestra</b>
Estudio actual	0.675	0.3250	77
Global	0.88886	0.11114	33,858
Europeo	0.93320	0.0668	22,516
Africano	0.74930	0.2507	7,232

<b>Población</b>	<b>Alelo G</b>	<b>Alelo A</b>	<b>Tamaño de muestra</b>
Otros africanos	0.69900	0.3010	236
Afroamericano	0.75100	0.2490	6,996
Asiático	0.86900	0.1310	168
Asia oriental	0.83900	0.1610	112
Otros asiáticos	0.93000	0.0700	56
Latinoamérica 1	0.88400	0.1160	146
Latinoamérica 2	0.82500	0.1750	610
Sur de Asia	0.89000	0.1100	98
Otro	0.90640	0.0936	3,088

Nota: Elaboración propia con base en la información reportada en la base de datos NCBI (127).

**Tabla 4-29.** Comparación de la frecuencia genotípica del SNP rs2248632 entre otras poblaciones y el estudio actual

<b>Población</b>	<b>GG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>	<b>Tamaño de muestra</b>
Estudio actual	0.532	0.286	0.182	77
Global	0.8021	0.1735	0.0244	33,858
Europeo	0.8723	0.1219	0.0059	22,516
Africano	0.5830	0.3327	0.0843	7,232
Otros africanos	0.5085	0.3814	0.1102	236
Afroamericano	0.5855	0.3310	0.0835	6,996
Asiático	0.7857	0.1667	0.0476	168

<b>Población</b>	<b>GG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>	<b>Tamaño de muestra</b>
Asia oriental	0.7500	0.1786	0.0714	112
Otros asiáticos	0.8571	0.1429	0.0000	56
Latinoamérica 1	0.7808	0.2055	0.0137	146
Latinoamérica 2	0.7016	0.2459	0.0525	610
Sur de Asia	0.7959	0.1837	0.0204	98
Otro	0.8258	0.1613	0.0130	3,088

Nota: Fuente: Fuente: Elaboración propia con base en la información reportada en la base de datos NCBI (127).

**Figura 4-15.** Frecuencia genotípica del SNP rs2248632 en poblaciones de otras regiones del mundo y en el presente estudio

### 4.3.7 Asociación de Polimorfismos con Estrabismo

#### 4.3.7.1 Asociación entre genotipo y estrabismo: análisis crudo del odds ratio

**Tabla 4-30.** Comparación entre genotipos AA y AT

<b>Genotipo</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Total</b>
AA	13	31	44
AT	11	22	33

Nota: Elaboración propia

OR = 0,88; p = 0,81. No se encontró una relación estadísticamente significativa.

SNP rs2248632

**Tabla 4-31.** Comparación entre el genotipo AA y los portadores del alelo G (AG + GG)

<b>Genotipo</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Total</b>
AA	12	26	38
AG + GG	12	27	39

Nota: Elaboración propia

OR = 1,03; p = 0,94. No se encontró una relación estadísticamente significativa.

### **4.3.8 Evaluación por Modelo Genético**

En la evaluación de los polimorfismos SNPs también se aplicó el modelo de herencia genética (dominante, recesivo y aditivo) para analizar el efecto del alelo de riesgo en la probabilidad de desarrollar estrabismo.

#### **rs8084280 – Modelo dominante (AT vs AA)**

OR = 0.84; IC 95% = 0.32 – 2.22

#### **rs2248632 – Modelo dominante (AA + AG vs GG)**

OR = 1.02; IC 95% = 0.28 – 3.72

#### **rs2248632 – Modelo recesivo (AA vs AG + GG)**

OR = 1.04; IC 95% = 0.40 – 2.72

Para el SNP rs8084280, cuyo alelo de riesgo es T, se evaluó el modelo dominante (AT vs. AA). No se incluyó el genotipo TT, ya que no se identificaron individuos homocigotos TT en la muestra. Por esta razón, no se aplicó el modelo recesivo. Los resultados indicaron que no hubo una asociación estadísticamente significativa (OR = 0,84; IC 95%: 0,32–2,22).

De manera similar, se realizó el análisis para el SNP rs2248632, cuyo alelo de riesgo es A. En este caso, se evaluaron tanto el modelo dominante (AA + AG vs. GG) como el modelo recesivo (AA vs. AG + GG). Nuevamente, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de estrabismo.

Finalmente, se evaluó si existía una asociación entre los antecedentes familiares de estrabismo y la condición de caso (estrabismo). Para ello, se aplicó un análisis a partir de una tabla de contingencia 2x2.

**Tabla 4-32.** Asociación clínica de antecedentes familiares de estrabismo

<b>Grupo</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>
Con antecedentes	7	3
Sin antecedentes	17	50

Nota: Elaboración propia.

OR = 2,77; IC 95%: 1,59–29,56; p = 0,0045. Asociación estadísticamente significativa.

El análisis indicó que el 70 % de los pacientes con antecedentes familiares desarrollaron estrabismo; es decir, 7 de cada 10 niños con antecedentes fueron clasificados como casos, frente al 25,3 % de quienes no reportaban antecedentes.

El odds ratio (OR) fue de 2,77, con un intervalo de confianza del 95 % entre 1,59 y 29,56, y un valor de p = 0,0044, calculado mediante la prueba exacta de Fisher, lo que indica una asociación estadísticamente significativa. Estos resultados sugieren que tener antecedentes familiares de estrabismo se asocia con un riesgo aproximadamente tres veces mayor de desarrollar la condición en la muestra analizada en este estudio.

#### 4.3.8.1 Equilibrio Hardy-Weinberg (HWE)

**Tabla 4-33.** Equilibrio Hardy-Weinberg para los SNPs rs2248632 (gen SLC6A9) y rs8084280 (gen DCC)

SNP	Grupo	Genotipos Observados	f(HET) Observado	f(HET) Esperado	p (HWE)
rs2248632	Total	GG=21 / GA=17 / AA=39	0.2208	0.4727	0.000003
rs2248632	Casos	GG=14 / GA=9 / AA=15	0.25	0.4688	0.0286
rs8084280	Total	TT=0 / TA=33 / AA=44	0.4286	0.3367	0.0166
rs8084280	Casos	TT=0 / TA=17 / AA=14	0.4262	0.3354	0.0519

Nota: Elaboración propia.

Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) en la muestra total, así como en los grupos de casos y controles por separado, con el fin de asegurar la calidad de los genotipos y detectar posibles desviaciones.

La tabla presenta los resultados del análisis de HWE para los SNPs rs2248632 y rs8084280. Se incluyen casillas que identifican el cromosoma, el ID del SNP, el grupo analizado (casos o controles), y los conteos genotípicos observados para cada SNP: homocigoto G/G o T/T, heterocigoto G/A o T/A, y homocigoto A/A.

También se reportó la proporción de heterocigotos observada (O(HET)), la proporción de heterocigotos esperada bajo el equilibrio de Hardy-Weinberg (E(HET)), y el valor  $p$  obtenido mediante la prueba exacta de HWE (basada en la fórmula  $p^2 + 2pq + q^2$ ). Se consideran desviaciones significativas del equilibrio aquellas con valores de  $p < 0,05$ , como se resume en la tabla.

Con el *software* PLINK 1.9, se generaron los archivos. ped y map, con los cuales se construyó el archivo que arrojó los resultados para el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). Los resultados, tal como se muestra más arriba, indicaron una desviación significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg en los dos polimorfismos analizados.

Para rs2248632 (SLC6A9), se observó una marcada deficiencia de heterocigotos, con una frecuencia observada de heterocigotos (O(HET)) de 0,2500 (6 casos) frente a una frecuencia esperada (E(HET)) de 0,4688 (11 casos), con un valor  $p = 0,0286$ . En los controles, esta diferencia también fue significativa, con una O(HET) = 0,2075 (11 controles) y E(HET) = 0,4744 (25 controles), con  $p = 0,000041$ . En la muestra total, la deficiencia también fue evidente (O(HET) = 0,2208 [17 participantes] vs. E(HET) = 0,4727 [36 participantes]), con  $p = 0,000003$ .

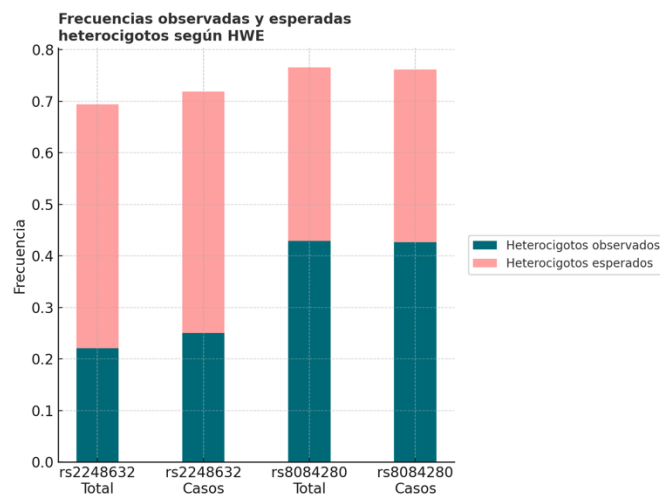
Estos resultados, que mostraron una escasez de heterocigotos, deben ser considerados para los análisis de asociación y su validez, ya que sugieren un posible sesgo de selección. Este sesgo podría estar relacionado con la elección de la muestra, su tamaño, un error de genotipado durante la recolección de datos (antes, durante o después del análisis qPCR en el laboratorio), o una estratificación poblacional relacionada con el área de origen de las muestras.

En el caso del SNP rs8084280 (DCC), se observó un exceso de heterocigotos. En la muestra total, la frecuencia observada fue O(HET) = 0,4286 (33 participantes), frente a una frecuencia esperada de 0,3367 (26 participantes), con  $p = 0,0166$ , lo que indica un desequilibrio estadísticamente significativo. En los casos, la O(HET) fue 0,4262 (22 casos) vs. E(HET) = 0,3354 (8 casos), con  $p = 0,0519$ , que se encuentra en el límite de significancia. En los controles, aunque también se observa un exceso (O(HET) = 0,4151 [22 participantes] vs. E(HET) = 0,3289 [17 participantes]), este no fue estadísticamente significativo ( $p = 0,0939$ ).

#### 4.3.8.2 Comparación de Heterocigotos Observados vs. Esperados

Las desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg encontradas se muestran gráficamente a continuación, donde se comparan las proporciones de heterocigotos observados frente a los esperados (según el equilibrio HWE) en cada grupo para ambos polimorfismos.

**Figura 4-16.** Comparación del porcentaje de heterocigotos observados vs. esperados por SNP y por grupo



Fuente: Elaboración propia.

Estas visualizaciones respaldan cuantitativamente las desviaciones: rs2248632 exhibe un déficit marcado de heterocigotos, mientras rs8084280 muestra un ligero exceso en los casos.

Para el análisis final se utilizó PLINK v1.9 con los archivos. ped y map ya corregidos, incluyendo los datos de 77 participantes. Al evaluar el equilibrio Hardy-Weinberg, se aplicó la prueba exacta descrita por Wigginton et al. (128), que está integrada en PLINK. Este enfoque calcula directamente la probabilidad de esta distribución genotípica

observada particular considerando todas las posibles combinaciones de genotipos que mantendrían la misma frecuencia alélica, lo que resulta muy útil con estudio de variantes poco comunes en una población de estudio, como la aquí estudiada.

#### 4.3.8.3 Asociación alélica de polimorfismos en casos vs controles

Se realizó un análisis de asociación caso-control con PLINK para determinar si estos SNPs están asociados con la presencia de estrabismo. La tabla presenta los resultados resumidos de la asociación alélica tanto rs2248632 como rs8084280.

**Tabla 4-34.** Resultados del análisis de asociación genética por alelo de riesgo en estrabismo. OR = odds ratio para el alelo menor (A1) en comparación con el alelo alternativo, calculado en casos vs. controles

SNP	Alelo menor (A1)	OR (A1 vs ref)	p-valor	Alelo de riesgo	de OR (A vs G o ref)
rs2248632	G	0.73	0.51	A	1.37
rs8084280	T	1.10	0.87	T	1.10

Nota: Elaboración Propia.

OR = odds ratio. En rs2248632, el alelo A fue definido como el alelo de riesgo, razón por la cual se invirtió el OR originalmente reportado para el alelo G.

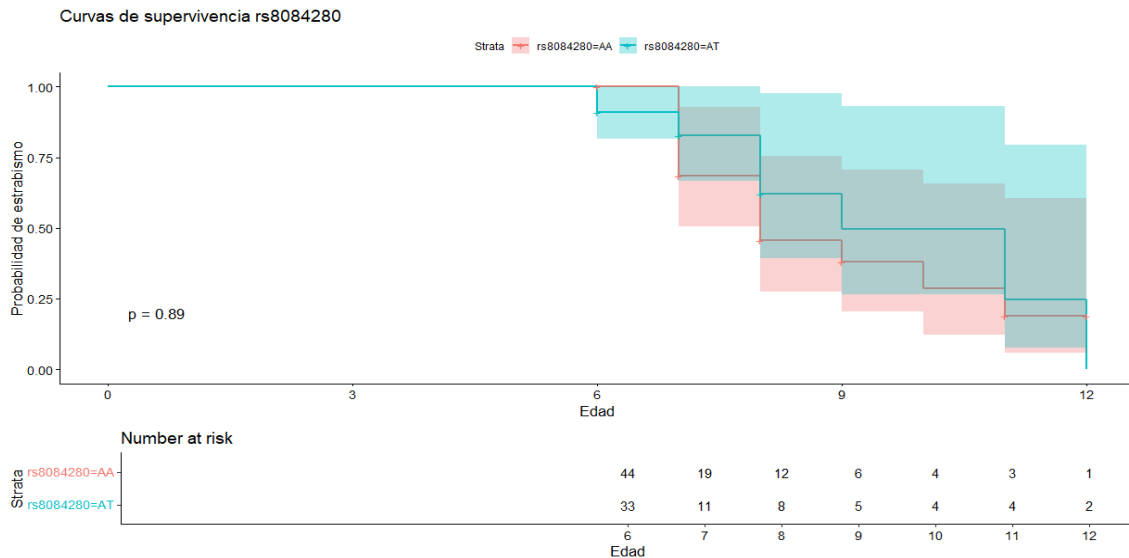
En el análisis alélico de asociación genética para los rs2248632 (SLC6A9) y rs8084280 (DCC) y el diagnóstico de estrabismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. Para rs2248632, el alelo A que es el identificado como el de riesgo, obtuvo un OR ajustado de 1.37 con  $p = 0.51$ , y para rs8084280, el alelo de riesgo T mostró un OR de 1.10 con  $p = 0.87$ , con estos resultados se puede indicar que ninguno de los alelos evaluados dio un riesgo significativamente mayor o menor de presentar estrabismo.

#### 4.3.8.4 Modelo de Supervivencia de COX para el Análisis de Riesgo Según Edad

Se aplicó un modelo de supervivencia de Cox para explorar el riesgo acumulado de aparición de estrabismo a lo largo del tiempo, utilizando la edad del paciente como variable de tiempo. Se graficaron curvas de Kaplan-Meier por genotipo, y se reportaron los valores de *hazard ratio* (HR) y sus p-valores para cada SNP.

El riesgo de desarrollar estrabismo es similar en ambos grupos y disminuye con la edad.

**Figura 4-17.** Curva de supervivencia rs8084280



Fuente: Elaboración propia.

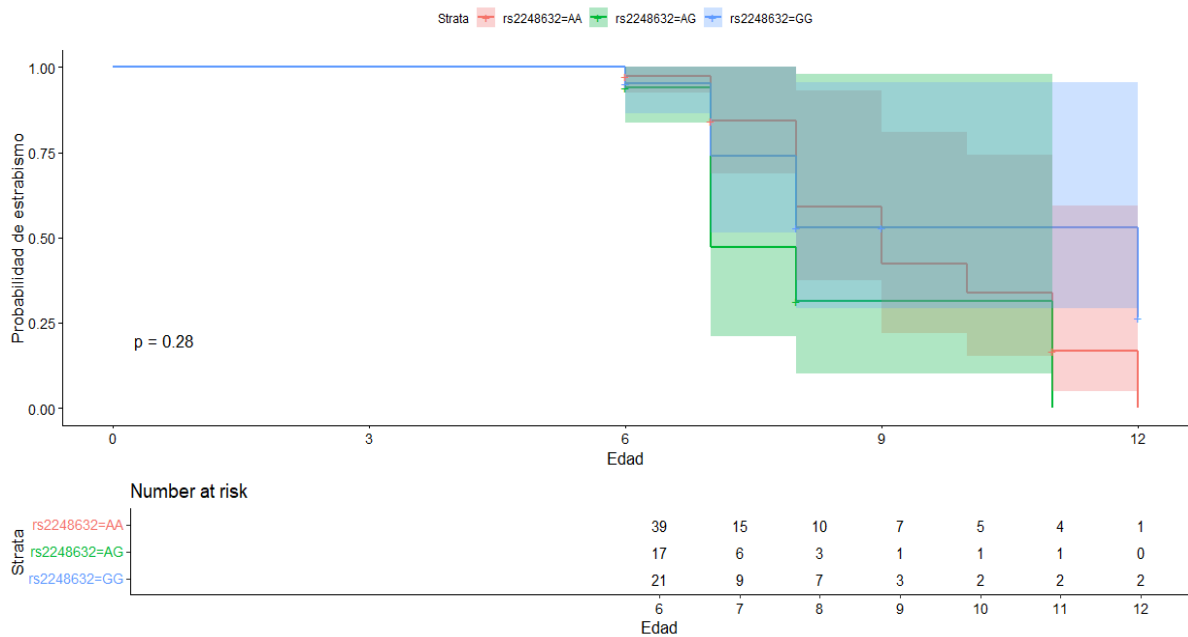
Se realizó un análisis de supervivencia de Cox para analizar la influencia del genotipo del SNP rs8084280 en la edad de inicio del estrabismo. La Figura 4-16 presenta las curvas de Kaplan-Meier para los genotipos observados en la muestra: AA y AT.

El análisis no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar estrabismo entre los portadores de ambos genotipos ( $p = 0.89$ ). La notable

superposición de las curvas de supervivencia y sus respectivos intervalos de confianza refuerza la conclusión de que el genotipo del SNP rs8084280 no actuó como un factor predictivo para la edad de aparición del estrabismo en la población estudiada.

Esta gráfica por tanto indica que el riesgo de desarrollar estrabismo no es diferente entre ambos grupos, y que el riesgo de desarrollar estrabismo disminuye con la edad (según los riesgos de Hazard).

**Figura 4-18.** Curva de supervivencia Rs2248632

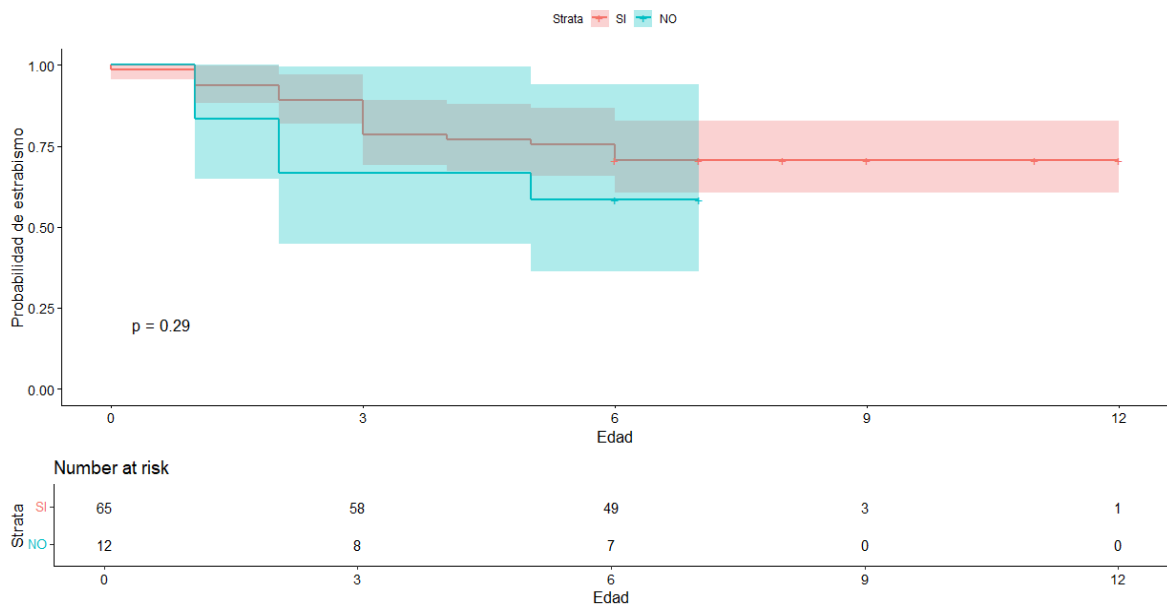


Fuente: Elaboración propia.

De forma análoga, se empleó el modelo de supervivencia de Cox para determinar si los diferentes genotipos del polimorfismo rs2248632 (AA, AG y GG) se asociaban con la edad de aparición del estrabismo. Las curvas de Kaplan-Meier (Figura 4-18) representan la probabilidad de permanecer sin estrabismo a lo largo del tiempo para cada uno de los tres genotipos.

El análisis estadístico no encontró diferencias significativas en el riesgo de desarrollar estrabismo entre los portadores de los distintos genotipos ( $p = 0.28$ ). La superposición de las curvas y sus intervalos de confianza sugiere que, en esta población de estudio, el genotipo del SNP rs2248632 no fue un predictor significativo para una manifestación más temprana de la condición.

**Figura 4-19.** Curva de supervivencia para los antecedentes de depresión durante el embarazo



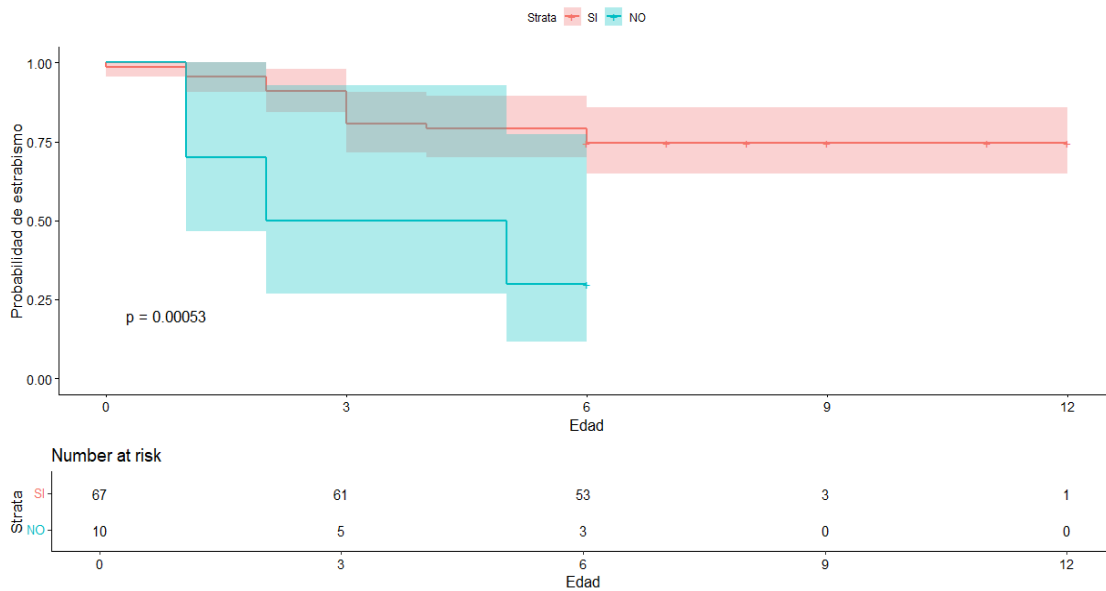
Fuente: Elaboración propia.

Se aplicó un modelo de supervivencia de Cox para evaluar si la presencia del antecedentes de diagnóstico de depresión materna durante el embarazo influía en la edad de aparición del estrabismo en la descendencia. Como se observa en la curva de Kaplan-Meier (Figura

4-27), se comparó la probabilidad acumulada de desarrollar estrabismo a lo largo del tiempo entre los niños cuyas madres reportaron haber sido diagnosticadas con depresión durante el embarazo (Strata=SI) y aquellos cuyas madres no reportaron dicho antecedente. (Strata=NO).

El análisis no reveló una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p = 0.29$ ). Esto sugiere que, en la muestra estudiada, el diagnóstico de depresión materna durante la gestación no se asoció significativamente con una aparición más temprana del estrabismo. Aunque visualmente la curva del grupo "SI" parece caer ligeramente antes, la superposición de los intervalos de confianza y el valor  $p$  indican que esta diferencia puede atribuirse al azar.

**Figura 4-20.** Curva de supervivencia para antecedentes de estrabismo



Fuente: Elaboración propia.

Para evaluar el impacto de la carga familiar, se realizó un análisis de supervivencia de Cox comparando la edad de aparición del estrabismo entre los participantes con y sin antecedentes familiares de la condición. La curva de Kaplan-Meier (Figura 4-20) muestra una divergencia clara y temprana entre los dos grupos.

El análisis arrojó un resultado significativo ( $p = 0.00053$ ), indicando que la presencia de antecedentes familiares de diagnóstico de estrabismo se asocia de manera robusta con una aparición más temprana de la condición. Como se observa, la probabilidad de mantenerse sin estrabismo disminuye drásticamente y a menor edad en el grupo con antecedentes (SI) en comparación con el grupo sin ellos (NO).

## 5. Discusión

El estrabismo es una condición visual compleja, en la que confluyen tanto predisposiciones genéticas (129) como influencias ambientales (130–131). Su aparición durante etapas tempranas del neurodesarrollo se ha asociado con diversas consecuencias estructurales y funcionales, entre ellas ambliopía, supresión ocular (132) y una reducción del espesor cortical en regiones visuales como V5/MT (133), una zona clave en la vía dorsal del procesamiento visual, involucrada en la percepción del movimiento, la estereopsis y la coordinación visoespacial (134–136). Más allá de las alteraciones visuales propiamente dichas, numerosos estudios han documentado el impacto psicosocial del estrabismo, incluyendo baja autoestima, fobia social y dificultades escolares (137), así como una asociación creciente con trastornos neuropsiquiátricos como depresión (138) y esquizofrenia (139).

Desde el punto de vista funcional, la visión binocular implica la integración de información procedente de ambos ojos para generar una imagen única y coherente del entorno (140). Este proceso depende de la sincronía entre componentes motores -que permiten la fijación conjunta de un objeto- y mecanismos sensoriales -que posibilitan la fusión de las disparidades retinianas- (141–142). Gracias a esta integración, el sistema visual logra funciones como la estereopsis, la percepción tridimensional, el cálculo de distancias y la coordinación óculo-manual, fundamentales en la actividad cotidiana y escolar (143).

En este estudio, se observa que la afectación visual en niños y niñas con estrabismo no se limita a la alineación ocular. A través del Test DEM, se evidencian perfiles alterados también en sujetos clínicamente sanos, con una alta proporción de controles mostrando un patrón Tipo IV (mixto). Este hallazgo refuerza lo planteado en la literatura reciente sobre

la existencia de alteraciones visoperceptuales, aun en ausencia de estrabismo, y coincide con investigaciones como las de Canu et al. (144) y Sherigar et al. (145) que describen déficits oculomotores y visoespaciales en condiciones del neurodesarrollo, como el TDAH y el TEA (146–149).

El presente estudio también analiza la relación entre el estrabismo y dos polimorfismos genéticos previamente reportados en asociación con condiciones neuropsiquiátricas: el rs8084280 en el gen *DCC* y el rs2248632 en el gen *SLC6A9*. Para ello, se calculó la razón de momios (*odds ratio*) y se llevó a cabo un análisis clínico de los aspectos relevantes para la caracterización del fenotipo del estrabismo, visualizado mediante el programa Genopro 2007, en su versión libre (150).

## 5.1 Resultados Genéticos Primarios

El análisis de asociación genética, ejecutado en los programas R (151) y PLINK (114), no evidencia relación entre los polimorfismos estudiados y la presencia de estrabismo en esta cohorte pediátrica. A nivel genotípico, el SNP rs8084280 (*DCC*) presentó una OR = 0,88 ( $p = 0,81$ ), mientras que rs2248632 (*SLC6A9*) mostró una OR = 1,03 ( $p = 0,94$ ), valores que descartan un efecto significativo sobre el riesgo de la condición. El análisis alélico condujo a conclusiones concordantes: el alelo A de rs2248632 registró una OR = 1,37 ( $p = 0,51$ ) y el alelo T de rs8084280 una OR = 1,10 ( $p = 0,87$ ). En conjunto, estos resultados indican que, con el tamaño de la muestra actual, ni los genotipos ni los alelos evaluados modifican de manera apreciable la probabilidad de desarrollar estrabismo, lo que sugiere que la contribución genética de estas variantes podría ser nula, muy pequeña o dependiente de interacciones que aún no hayan sido consideradas en esta población colombiana.

Debe aclararse que, para el análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas de los dos polimorfismos estudiados (rs2248632 y rs8084280), se evaluó el cumplimiento del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) utilizando el software PLINK. Este análisis permitió establecer si las frecuencias observadas en la población de estudio se ajustaban a las esperadas bajo el principio de Hardy-Weinberg, el cual postula que, en ausencia de

factores como mutación, migración, selección natural o deriva genética, las frecuencias alélicas y genotípicas de una población permanecerán constantes a lo largo de las generaciones.

En este contexto, los resultados obtenidos indican una desviación significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) en ambos polimorfismos analizados. Para el rs2248632, se evidencia una clara deficiencia de heterocigotos en el grupo de Casos, con una frecuencia observada de heterocigotos del 25,0 % (6 individuos), frente a una frecuencia esperada del 46,9 % (11 individuos), lo que arroja un valor de  $p = 0,0286$ . En el grupo Controles, esta diferencia también fue marcada, con una frecuencia observada de heterocigotos del 20,8 % (11 individuos) y una frecuencia esperada del 47,4 % (25 individuos), con un valor de  $p = 0,00041$ .

En el caso del SNP rs8084280, se observa un comportamiento opuesto al del rs2248632, evidenciándose un exceso de heterocigotos. En la muestra total, la frecuencia observada de heterocigotos es del 42,9 % (33 individuos), frente a una frecuencia esperada del 33,7 % (26 individuos), con un valor de  $p = 0,0166$ , lo que indica un desequilibrio estadísticamente significativo.

En el grupo Casos, la frecuencia observada es del 42,6 % (10 pacientes), mientras que la esperada era del 33,5 % (8 pacientes), con un valor de  $p = 0,0519$ , cercano al umbral de significancia. En los Controles, por su parte, también se observa un exceso de heterocigotos, con una frecuencia observada del 41,5 % (22 pacientes) frente a una frecuencia esperada del 32,9 % (17 pacientes), con un valor de  $p = 0,0939$ .

Estos resultados sugieren que los análisis de asociación genética podrían estar comprometidos, posiblemente debido a factores como el tamaño muestral reducido, la estratificación poblacional o errores en la genotipificación (128,152).

Tras analizar estos resultados, y considerando que los genotipos no se distribuyeron según las proporciones esperadas, se plantean varias posibles explicaciones. En primer lugar, desde el punto de vista biológico, podría existir una asociación entre los SNPs analizados

y el fenotipo de interés (estrabismo), lo que implicaría un posible patrón de selección natural. No obstante, el tamaño limitado de la muestra podría haber afectado la estabilidad del equilibrio genético esperado (153).

En segundo lugar, deben contemplarse posibles errores técnicos en el proceso de genotipado, que podrían haber influido en la identificación correcta de los genotipos en algunas muestras.

Por último, es necesario considerar un aspecto especialmente relevante en esta población: la dimensión demográfica. El Valle del Cauca, en particular las regiones de Palmira y Cali, presenta una historia marcada por procesos de colonización, esclavitud, mestizaje y migraciones internas, lo que ha contribuido a una estructura genética compleja en su población actual. Esta diversidad podría haber influido en la frecuencia y distribución de las variantes genéticas analizadas en este estudio: rs2248632 (SLC6A9) y rs8084280 (DCC).

Es importante reconocer, por otro lado, que no se incluyeron datos específicos sobre la ancestría genética de los participantes, lo cual representa una limitación del presente estudio, especialmente considerando las características demográficas de la población analizada. Incluir esta información en futuras investigaciones permitiría dilucidar con mayor precisión si las diferencias observadas están asociadas a una relación genética directa con la condición clínica, o si, por el contrario, responden a la mezcla y diversidad de orígenes poblacionales propios de esta región.

## **5.2 Distribución Poblacional de los SNP**

En el análisis de las frecuencias genotípicas, se observa que el polimorfismo rs8084280 del gen *DCC* presenta una distribución particular en la muestra pediátrica colombiana con estrabismo, con una frecuencia del alelo T superior a lo reportado en poblaciones europeas y asiáticas, y más cercana a la documentada en poblaciones latinoamericanas según los datos del repositorio dbSNP/NCBI. Esta similitud con grupos de ascendencia mestiza podría reflejar una susceptibilidad genética diferencial para este fenotipo en contextos

poblacionales específicos como el colombiano, donde aún existe una limitada representación en los estudios genéticos sobre neurodesarrollo y visión.

Así mismo, en la muestra pediátrica, el polimorfismo rs2248632 del gen *SLC6A9* muestra una distribución que contrasta a lo reportado en poblaciones europeas y asiáticas, y se nuevamente se asemeja más a lo observado en grupos latinoamericanos, lo que podría sugerir un posible efecto de la estructura genética local. A pesar de que no se encontró una asociación significativa con el diagnóstico de estrabismo (OR = 1,03;  $p = 0,94$ ), la desviación observada podría estar vinculada a fenómenos de mestizaje como se mencionó previamente o a procesos de selección aún no descritos que involucren al gen *SLC6A9*, relacionado con la neurotransmisión glicinérgica y potencialmente implicado en el neurodesarrollo visual, que deben ser analizados en futuras investigaciones con muestras más grandes, que incluyan con control de ancestría que puedan alcanzar una mayor potencia estadística.

### 5.3 Hallazgos Clínico-Funcionales

Desde la perspectiva clínica, se encuentra una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares de estrabismo y el diagnóstico de esta condición clínica. A través de la prueba de asociación mediante la razón de momios (Odds Ratio, OR), se obtiene un OR de 2,76 con un valor de  $p = 0,00448$ , lo que indica que los sujetos con antecedentes familiares de estrabismo tienen aproximadamente tres veces más riesgo de presentar esta condición en comparación con aquellos sin dichos antecedentes.

Adicionalmente, se evalúa el impacto de los antecedentes familiares de estrabismo sobre el tiempo hasta la aparición de la condición clínica mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, aplicado bajo el modelo de riesgos proporcionales de Cox (153). Este análisis arrojó un valor de  $p = 0,0023$ , lo que indica una relación estadísticamente significativa entre tener antecedentes familiares de estrabismo y la probabilidad de desarrollar la condición a lo largo del tiempo.

Este resultado respalda la hipótesis de un componente genético importante en la aparición del estrabismo en la población. Además, coincide con investigaciones previas que evidencian una alta heredabilidad de esta condición. Por ejemplo, Mvogo et al. (154) en 2001 reportó que el 28,7 % de los casos de estrabismo tenían antecedentes familiares, mientras que Engle (155) en 2007 mostró tasas de concordancia del 73 % en gemelos monocigóticos y del 35 % en gemelos dicigóticos, lo que refuerza la implicación hereditaria del estrabismo. De manera similar, en el presente estudio se observa que aproximadamente el 30 % del Grupo Casos presentaba antecedentes familiares de la condición.

Aunque no se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes neuropsiquiátricos y el estrabismo, se observa que el 29 % de los pacientes con esta condición tiene antecedentes familiares de alzhéimer, el 8,3 % de esquizofrenia y un 20 % de depresión materna durante el embarazo. Si bien se reconoce que el tamaño de la muestra representa una limitación para alcanzar una potencia estadística óptima, la relevancia clínica de estos hallazgos es considerable.

Actualmente, no se dispone de suficiente evidencia que relacione directamente los antecedentes familiares de alzhéimer con el estrabismo. Sin embargo, se ha documentado que esta enfermedad conlleva alteraciones en los movimientos oculares, las cuales se correlacionan con el deterioro visoespacial y cognitivo (156). Esto sugiere -tal como lo propone O'Brien, (157)- la necesidad de futuros estudios que permitan comprender mejor el patrón motor ocular en estos pacientes.

En relación con el 20 % de madres con antecedentes de depresión durante el embarazo en el Grupo Casos, Kling et al. (158) reportaron que la aparición de este trastorno del estado de ánimo en el primer trimestre puede tener un impacto negativo sobre la neurogénesis. Por otro lado, la presencia de depresión durante el segundo y tercer trimestre podría afectar procesos clave del desarrollo cerebral, como la mielinización y la sinaptogénesis (159). Esto supone un riesgo significativo durante el neurodesarrollo, como lo indicaron Gressier et al. (160), quienes también reportaron alteraciones en la orientación visual y la

coordinación visomotora desde los primeros meses de vida en niños expuestos a depresión materna durante la gestación.

De otro lado, los resultados de algunas investigaciones como las de Nwachukwu et al. (161) y Gallegos (162) podrían sugerir que el estrabismo constituye un indicador temprano de alteraciones durante el neurodesarrollo. Se destaca que el control de la alineación ocular depende de núcleos y vías cerebrales que se desarrollan en etapas muy tempranas, lo cual es respaldado por Cullen (163). En ese sentido, factores genéticos o epigenéticos que afecten el desarrollo cerebral podrían predisponer simultáneamente a desórdenes psiquiátricos y a problemas de alineación visual (164).

Adicionalmente, Schiffman et al. (11) reportaron, en un estudio longitudinal realizado en Dinamarca, que las anomalías en la alineación ocular durante la infancia premórbida se asociaban con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia u otros trastornos del espectro psicótico en la adultez. Estos hallazgos han sugerido que el estrabismo podría considerarse una señal preclínica de un neurodesarrollo alterado asociado a una futura vulnerabilidad psiquiátrica.

En esta misma línea, diversos estudios de cohortes y de casos y controles han documentado una mayor incidencia de trastornos mentales en niños y adolescentes con estrabismo en comparación con controles sanos. Ejemplo de ello es el metaanálisis de Qi et al (156), que presentó una sólida revisión de investigaciones que refuerzan esta hipótesis.

También se reportó en 2022 un análisis realizado en Estados Unidos con una muestra de más de 350.000 niños con estrabismo, el cual evidenció que estos presentaban el doble de probabilidades de ser diagnosticados con trastorno de ansiedad en comparación con los controles. Además, se identificó un riesgo significativamente mayor de desarrollar esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión. Estos hallazgos, destacados por Lee et al. (17), son especialmente relevantes para esta investigación, ya que refuerzan la importancia de considerar los antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos observados en la población pediátrica evaluada.

De manera similar, se ha observado que la incidencia del TDAH es significativamente mayor en niños con estrabismo en comparación con los controles, como lo indicaron Tsai et al. (16) y Wei et al. (165), siendo más frecuente el estrabismo de tipo exotrópico. Aunque en el presente estudio no se realizan diagnósticos clínicos formales sobre esta condición en la muestra, se reconoce la importancia de este hallazgo. Dado el fuerte componente genético del TDAH reportado en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), como el de Demontis y Gornostaeva (166), es posible que la ausencia de casos diagnosticados en la presente investigación se relacione con el tamaño muestral. Por tanto, se recomienda que futuros estudios profundicen en esta relación clínica, especialmente en el contexto colombiano.

Como se ha descrito a lo largo de esta investigación, el estrabismo implica una coordinación oculomotora deficiente (167), así como una visoespacialidad alterada, la cual varía según el patrón específico de desviación ocular presente (168). Dado que el estrabismo puede estar influenciado tanto por factores genéticos como ambientales, se plantea que la depresión materna podría representar uno de estos factores de riesgo. Esta condición, además de afectar la coordinación motor-ocular, podría incrementar la vulnerabilidad del niño al desarrollo de trastornos psiquiátricos, tal como lo proponen Robinson et al. (159), y aunque los resultados aquí presentados no muestran ser significativos, esto podría justificarse por la potencia estadística presente por el mismo tamaño muestral dado.

Otro hallazgo clínico relevante corresponde a las adaptaciones sensoriales observadas en la población con estrabismo, ya que el 70 % de los casos presenta supresión ocular. Este fenómeno ha sido ampliamente descrito por autores como Freebody (132), Wright et al. (53) y Economides et al. (111). La supresión ocular es un proceso adaptativo del sistema visual que busca evitar la diplopía, y suele presentarse en estrabismos de larga evolución y de aparición temprana en la vida (111, 169-171). Esto coincide con lo observado en esta población, donde el 46 % de los casos presentó una edad de aparición del estrabismo menor a los 3 años, porcentaje que se incrementó al 79 % en menores de 5 años.

El anterior hallazgo es relevante, pues se corresponde con el período crítico del desarrollo visual -tal como lo señalaron Solovieva (172), así como Brown y McGee (173)-, el cual ocurre en las primeras etapas de la vida. Este período es especialmente importante durante los dos primeros años, en los que el desarrollo adecuado de la visión requiere tanto una estructura anatómica visual íntegra como una experiencia visual adecuada. Las bases del desarrollo de la visión binocular se establecen entre el primer y el cuarto mes de vida. Cualquier evento que interfiera con este proceso, como ocurre en el caso del estrabismo, puede tener un impacto duradero en la percepción visual (47).

#### **5.4 Perfil Funcional DEM**

De otro lado, los resultados del Test DEM revelan una dinámica compleja que va más allá de la simple dicotomía de caso/control. Un hallazgo inicial notable corresponde a la presencia de un perfil DEM Tipo II (Oculomotor) en una porción del grupo Control, a pesar de ser considerados clínicamente sanos. Este resultado, lejos de ser una contradicción, es un reflejo del principio fundamental del neurodesarrollo. La literatura científica ha establecido que los circuitos neuronales que controlan los movimientos sacádicos maduran progresivamente durante la niñez. Dado que el grupo Control de este estudio es significativamente más joven que el grupo de Casos, es muy posible que estos resultados reflejen una inmadurez oculomotora propia de la edad y no una patología subyacente, lo que señala la importancia de considerar la edad como una variable fundamental al interpretar estas pruebas funcionales.

Con este contexto, se aplica un modelo de regresión polinómica ordinal para identificar con mayor precisión los factores predictores de estas clasificaciones DEM. Dicho análisis refuerza la importancia de la edad y la condición clínica, mostrando que la edad es un predictor significativo para los perfiles Oculomotor (Tipo II) y Mixto (Tipo IV). Este hallazgo es coherente con una perspectiva de trayectoria evolutiva, donde una dificultad oculomotora inicial puede, con el aumento de las demandas académicas que vienen con la edad, evolucionar hacia un perfil más complejo que también involucra componentes atencionales.

Es particularmente revelador el hallazgo de que el género masculino se asocia de manera significativa con el perfil Tipo III (Atencional o Lingüístico). Este resultado, observado en nuestra muestra, coincide con la literatura internacional, que reporta una mayor prevalencia de trastornos con un fuerte componente atencional, como el TDAH, en niños varones. Aunque este estudio no realizó un diagnóstico clínico de TDAH, el hecho de que una prueba funcional como el DEM refleje esta misma tendencia por género sugiere que se trata de una herramienta sensible para identificar perfiles de vulnerabilidad neurofuncional.

En conjunto, el análisis del DEM refuerza la idea central de este trabajo: las dificultades observadas en los niños con estrabismo no deben ser vistas de forma aislada, sino que se inscriben en un contexto de neurodesarrollo más amplio, que es modulado por factores intrínsecos como la edad y el sexo.

Estos hallazgos permiten comprender que la evaluación funcional del sistema visual infantil, especialmente en contextos clínicos como el estrabismo, no puede reducirse a la simple presencia o ausencia de una desviación ocular. La clasificación funcional obtenida a través del Test DEM, en combinación con variables como la edad, el género, la refracción, el ángulo de desviación y la estereopsis, revela patrones complejos de desarrollo y adaptación visual que deben ser considerados de manera integral. Esta mirada no solo enriquece el abordaje diagnóstico, sino que también abre nuevas posibilidades para el diseño de intervenciones terapéuticas más personalizadas y oportunas.

Este estudio refuerza, en definitiva, la necesidad de evaluar al niño con estrabismo más allá de su alineación ocular: como un sistema visual en desarrollo, influenciado por múltiples factores neurofuncionales que pueden condicionar su experiencia escolar, cognitiva y emocional. Esta es, quizás, la mayor contribución de este trabajo: ofrecer una visión más completa, más profunda y más humana de lo que significa ver y desarrollarse en la infancia.

## 5.5 Limitaciones

En relación con los resultados aquí descritos, se identifican varias limitaciones del estudio.

Es importante señalar que, con el tamaño muestral disponible ( $n = 77$ ), la potencia estadística para detectar una asociación moderada ( $OR \geq 2$ ) es inferior al 80 %, lo cual incrementa la posibilidad de errores tipo II. Esta limitación podría explicar la ausencia de asociaciones significativas con los polimorfismos estudiados, afectando poder detectar, asimismo, asociaciones más sutiles. Además, la selección de la muestra también puede haber favorecido condiciones de desequilibrio genético, como lo evidencia la desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg previamente reportada.

Adicionalmente, los autorreportes realizados por los cuidadores en relación con los antecedentes familiares podrían haber introducido sesgos, particularmente debido al posible desconocimiento sobre condiciones neuropsiquiátricas en sus entornos familiares.

Por otro lado, no se aplican pruebas de tamizaje como la Encuesta Abreviada del Desarrollo (ADS-3) para la detección de retrasos en el neurodesarrollo (174), la cual habría podido aportar información valiosa para una comprensión más integral del vínculo entre el estrabismo y el neurodesarrollo.

Estas limitaciones podrían haber disminuido la solidez de los hallazgos, y deben ser consideradas en futuras investigaciones que busquen profundizar en las relaciones entre los trastornos psiquiátricos y el estrabismo durante la primera infancia.

Este estudio constituye el primer abordaje en Colombia que analiza la relación entre el estrabismo y polimorfismos genéticos asociados a trastornos neuropsiquiátricos, como el rs8084280 y el rs2248632. Este trabajo representa un avance en el conocimiento de esta condición y, en particular, contribuye a fortalecer la comprensión de la relación entre el estrabismo, el neurodesarrollo y la salud mental.

Dado que el origen del estrabismo aún no se encuentra claramente definido debido a su carácter complejo, este estudio -más allá de señalar un origen específico o establecer su neurobiología- permite explorar su impacto desde una perspectiva clínica y funcional.

Este análisis promueve un abordaje integral e interdisciplinario que incluya tanto la visión como la salud mental en el manejo de pacientes pediátricos con estrabismo. Se espera, por tanto, que este estudio aporte a un conocimiento más específico del estrabismo y de su impacto en la salud mental infantil.

En definitiva, este estudio refuerza la necesidad de evaluar al niño con estrabismo más allá de su alineación ocular: como un sistema visual en desarrollo, influenciado por múltiples factores neurofuncionales que pueden condicionar su experiencia escolar, cognitiva y emocional. Esta es una de las contribuciones de este trabajo: ofrecer una visión más completa, más profunda y más humana de lo que significa ver y desarrollarse en la infancia.

## **6. Conclusiones y Recomendaciones**

### **6.1 Conclusiones**

El estudio permitió realizar la caracterización del perfil sensoriomotor y sociodemográfico de los niños de la muestra (controles y casos), donde se encontró predominancia de estrabismo exotrópico en los casos ( 70.8%) así como antecedentes familiares de estrabismo en los casos 30% que deferían con los controles 5.7% , la edad de aparición de estrabismo en promedio fue de 2,9 años y los niños provenían del área urbana de los municipios de Cali 57% y palmira 21% distribuidos en el 50% en el estrato socioeconómico grado 2 seguido por grado 3 en 44%de la población. Estos resultados indican la relevancia de considerar tanto factores socioeconómicos como clínicos para el manejo de los pacientes con estrabismo y en particular, en la investigación por particularidades étnicas y socio culturales propias del valle del cauca y su efecto en el estudio genético.

Se analizó la historia familiar de los casos frente a los controles con la construcción de los mapas familiares (genogramas) que se relacionan en anexos. Se encontró una importante carga familiar en los paciente con estrabismo relacionados a la presencia de antecedentes neuropsiquiátricos principalmente Alzheimer con una frecuencia de 29.7% y depresión de 25%, seguidos de esquizofrenia 8.3 y ansiedad 8.3% frente a los controles que solo presentaron una frecuencia de 8.3% de estos antecedentes, en el que se destaca la esquizofrenia y el déficit de atención, este resultado muestra claramente la importancia más allá de no obtener valores significativos en los análisis de asociación, su relevancia clínica permanece y debe ser considerada en el bordaje del estrabismo de manera interdisciplinar.

En este estudio se caracterizó por primera vez la frecuencia alélica y genotípica de los polimorfismos rs2248632 y rs8084280 en una muestra colombiana de niños con y sin estrabismo. Estos polimorfismos, que fueron previamente vinculados con mecanismos de neurodesarrollo y riesgo para trastornos neuropsiquiátricos, fueron seleccionados por su potencial para acercar y posiblemente vincular la conexión entre genética, visión binocular, y salud mental.

Para el rs8084280, ubicado en el gen DCC, se encontró una frecuencia del alelo de riesgo T del 21,4%. El genotipo AA fue el más frecuente (57,1%), seguido por el heterocigoto AT (42,9%), y no se identificaron individuos homocigotos TT. Aunque el análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg no mostró una desviación significativa ( $p = 0,0571$ ), sí se observa una tendencia al desequilibrio, que se puede explicar por la ausencia del genotipo de riesgo. Este hallazgo puede ser relevante para entender cómo se expresa este marcador en contextos poblacionales con alta diversidad genética como el nuestro.

En el caso del rs2248632, la frecuencia del alelo A identificado como el alelo de riesgo fue del 61,7%, mientras que el alelo G alcanzó un 38,3%. Los genotipos AA (39 casos) y GG (21 casos) fueron los más representativos y se observó una importante desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p < 0,001$ ), que podría estar reflejando un fenómeno de selección, un sesgo poblacional o incluso una posible asociación con el fenotipo estrábico.

El análisis de asociación genética realizado entre los polimorfismos rs2248632 (SLC6A9) y rs8084280 (DCC), en relación con el diagnóstico de estrabismo, no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y control. Con respecto al rs2248632, el alelo A, que se ha identificado previamente como una variante de riesgo, mostró una razón de probabilidades (OR) ajustada de 1,37, acompañada de un valor  $p$  de 0,51. Por el contrario, el alelo T del rs8084280, también considerado un factor de riesgo en la bibliografía existente, mostró una OR de 1,10 con un valor  $p$  de 0,87.

Estos hallazgos sugieren que, dentro de los límites de esta muestra, ninguno de los alelos evaluados se relacionó estadísticamente con un aumento o disminución del riesgo de estrabismo. Si bien la falta de una asociación estadística excluye la implicación funcional de estos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en las vías corticales, sí implica que su influencia puede estar moderada por otros factores clínicos, genéticos o ambientales que no se analizaron.

Al comparar los resultados obtenidos en este estudio con los reportados en otras poblaciones, se encontró que la frecuencia del alelo T del polimorfismo rs8084280 fue del 21,4 % en la muestra, sin presencia del genotipo homocigoto TT. Esta frecuencia es inferior a la observada en poblaciones europeas (51,83 %), africanas (47,93 %) y latinoamericanas (37,70 % y 30,0 %), donde el alelo T presenta una mayor representación. En cambio, los resultados obtenidos se asemejan más a los reportados en poblaciones de Asia oriental, donde se informa una frecuencia del 18 %. Asimismo, la ausencia del genotipo TT en esta muestra coincide con lo reportado en poblaciones latinoamericanas y de Asia oriental, en las que también se ha observado una frecuencia del 0 % para dicho genotipo.

Al contrastar los resultados obtenidos para el polimorfismo rs2248632, se encontró que la frecuencia del alelo A fue del 51,32 % en la muestra total y del 71,79 % en el grupo de controles. En cuanto a los genotipos, el heterocigoto GA presentó una frecuencia del 28,6 %, mientras que el homocigoto AA alcanzó el 18,2 %. Estas frecuencias son superiores a las reportadas en la mayoría de las poblaciones internacionales: europeas (0,59 %), asiáticas (4,76 %), africanas (11,02 %) y latinoamericanas (1,37 %). Esta diferencia resalta la diversidad genética presente en América Latina y, más específicamente, en la población local del Valle del Cauca, lo que sugiere que factores genéticos propios de esta región podrían influir tanto en la aparición como en la ausencia de manifestaciones clínicas del estrabismo.

La ausencia del genotipo TT podría deberse a factores relacionados con la selección y tamaño de la muestra utilizada para el genotipado, o bien reflejar un comportamiento

genético particular de este polimorfismo en la población estudiada. Estas comparaciones poblacionales son útiles para contextualizar los hallazgos y permiten aportar una visión local a partir de datos genéticos reportados de forma rigurosa en distintas poblaciones, contribuyendo así a una comprensión más integral de la diversidad genética en nuestra región.

El análisis funcional mediante el Test DEM demostró que la alteración visoperceptual no se restringe al grupo con estrabismo: el 58 % de los controles exhibió un perfil mixto (Tipo IV), lo que refuerza la noción de que los déficits oculomotores pueden permanecer subclínicos. Además, el modelo de regresión ordinal confirmó a la edad como predictor del perfil Tipo II y al sexo masculino como predictor del perfil Tipo III, subrayando la interacción entre variables madurativas y factores biológicos en la expresión de las disfunciones sacádicas.

La presencia de antecedentes familiares de estrabismo multiplicó por 2,8 el riesgo de desarrollar la condición (OR = 2,76;  $p = 0,004$ ) y se asoció con una aparición más temprana de la desviación, según el análisis de supervivencia de Cox ( $p = 0,0023$ ). Este hallazgo refuerza la hipótesis de un componente hereditario sólido, aún no explicado por los polimorfismos evaluados, pero clínicamente relevante para la vigilancia temprana y el asesoramiento familiar.

El tamaño muestral ( $n = 77$ ) confirió una potencia aproximada del 60 % para detectar asociaciones moderadas ( $OR \geq 2$ ). Por ello, no puede descartarse la existencia de efectos genéticos sutiles o la participación de otras variantes no incluidas en el análisis. Además, la falta de control genómico de ancestría representa una posible limitación metodológica frente a la diversidad poblacional local.

## 6.2 Recomendaciones

Se plantean como recomendaciones, en primer lugar, considerar la identificación de factores genéticos asociados al estrabismo dentro de la práctica clínica, especialmente en lo relacionado con la detección temprana de individuos en riesgo. Esto permitiría implementar intervenciones de carácter preventivo y, adicionalmente, mejorar la competencia clínica mediante una comprensión más profunda de los mecanismos genéticos subyacentes, lo cual podría abrir nuevas vías para el desarrollo de investigaciones en Colombia.

Adicionalmente, es fundamental continuar investigando la base genética del estrabismo, a través de estudios con muestras más amplias y diversas y utilizando enfoques que abarquen la interacción entre múltiples genes y factores ambientales o bien la realización de secuenciación del genoma completo.

Finalmente, se recomienda seguir analizando el estrabismo como una condición compleja, en la que los marcadores genéticos parecen ejercer un rol modulador más que determinante, y cuya expresión clínica puede variar según las características propias de cada población.



## 7. Referencias Bibliográficas

1. Grimm O, Thomä L, Kranz TM, Reif A. Is genetic risk of ADHD mediated via dopaminergic mechanism? A study of functional connectivity in ADHD and pharmacologically challenged healthy volunteers with a genetic risk profile. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):264. doi:10.1038/s41398-022-02011-y
2. Nema HV. *Diagnostic Procedures in Ophthalmology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.
3. Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2019;51(1):63–75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7
4. Pellow J, Solomon EM, Barnard CN. Complementary and alternative medical therapies for children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Altern Med Rev*. 2011;16(4):323–337.
5. Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol*. 2007;17(4):434–447. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00102.x
6. Satterfield D, Keltner JL, Morrison TL. Psychosocial aspects of strabismus study. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(8):1100–1105. doi:10.1001/archopht.1993.01090080096024
7. Paysse EA, Steele EA, McCreery KM, Wilhelmus KR, Coats DK. Age of the emergence of negative attitudes toward strabismus. *J AAPOS*. 2001;5(6):361–366. doi:10.1067/mpa.2001.119243
8. Burke JP, Leach CM, Davis H. Psychosocial implications of strabismus surgery in adults. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34(3):159–164. doi:10.3928/0191-3913-19970501-06

9. Nelson BA, Gunton KB, Lasker JN, Nelson LB, Drohan LA. The psychosocial aspects of strabismus in teenagers and adults and the impact of surgical correction. *J AAPOS*. 2008;12(1):72–76. doi:10.1016/j.jaapos.2007.08.006
10. Boudet C, Bocca M, Chabot B, et al. ¿Son las anomalías de los movimientos oculares indicadores de vulnerabilidad genética a la esquizofrenia? *Psiquiatría Eur (Ed Esp)*. 2005;12(8):446–453.
11. Schiffman J, Maeda JA, Hayashi K, et al. Premorbid childhood ocular alignment abnormalities and adult schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophr Res*. 2006;81(2–3):253–260. doi:10.1016/j.schres.2005.08.008
12. Mohny BG, McKenzie JA, Capo JA, Nusz KJ, Mrazek D, Diehl NN. Mental illness in young adults who had strabismus as children. *Pediatrics*. 2008;122(5):1033–1038. doi:10.1542/peds.2008-1392
13. McKenzie JA, Capo JA, Nusz KJ, Diehl NN, Mohny BG. Prevalence and sex differences of psychiatric disorders in young adults who had intermittent exotropia as children. *JAMA Ophthalmol*. 2009;127(6):743–747. doi:10.1001/archophthalmol.2009.68
14. Olson JH, Louwagie CR, Diehl NN, Mohny BG. Congenital esotropia and the risk of mental illness by early adulthood. *Ophthalmology*. 2012;119(1):145–149. doi:10.1016/j.ophtha.2011.06.035
15. Cumurcu T, Keser S, Cumurcu BE, Gunduz A, Kartalci S. Refraction and eye anterior segment parameters in schizophrenic patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(3):180–184. doi:10.5935/0004-2749.20150046
16. Tsai CY, Su CC, Liu YL, Tsai IJ, Tsai TH. High risk for attention-deficit hyperactivity disorder in children with strabismus: A nationwide cohort study from the national health insurance research database. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1139. doi:10.3390/life11111139
17. Lee YH, Repka MX, Borlik MF, et al. Association of strabismus with mood disorders, schizophrenia, and anxiety disorders among children. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(4):373–381. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.0287

18. Meer EA, Lee YH, Repka MX, et al. Association of mood disorders, substance abuse, and anxiety disorders in children and teens with serious structural eye diseases. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(7):650–658. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.1702
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Bogotá: MinSalud; 2015. Disponible en: [https://www.minjusticia.gov.co/programas-co/ODC/Publicaciones/Publicaciones/C0031102015-salud\\_mental\\_tomoI.pdf](https://www.minjusticia.gov.co/programas-co/ODC/Publicaciones/Publicaciones/C0031102015-salud_mental_tomoI.pdf)
20. Chen L, Sun L, Xue C, et al. Refractive errors and ocular findings in children and adolescents with mental disorders: A retrospective study. *BMC Ophthalmol.* 2023;23(1):4. doi:10.1186/s12886-022-02704-4
21. Ministerio de Salud de Colombia. Salud mental: asunto de todos. Boletín de prensa 481. Colombia: 2022.
22. Ministerio de Salud de Colombia. En Colombia la prevalencia de la esquizofrenia representa en 1% de la población. Boletín de prensa 335. Colombia; 2013.
23. Vélez V M, Talero GC, Gonzales RR, Ibáñez P M. Prevalencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en estudiantes de escuelas de Bogotá, Colombia. *Acta Neurol Colomb.* 2008; 24:6-12.
24. Llanos LJ, García DJ, González HJ, Puentes P. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños escolarizados de 6 a 17 años. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2019; 21(83): e101-e108.
25. Giménez C, Zafra F, Aragón C. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas. *Rev Neurol* 2018;67 (12):491-504.
26. Baselmans BML, Jansen R, Ip HF, van Dongen J, Abdellaoui A, van de Weijer MP, Bao Y, Smart M, Kumari M, Willemsen G, Hottenga JJ; BIOS consortium; Social Science Genetic Association Consortium; Boomsma DI, de Geus EJC, Nivard MG, Bartels M. Multivariate genome-wide analyses of the well-being spectrum. *Nat Genet.* 2019;51(3):445-451. doi: 10.1038/s41588-018-0320-8.
27. Baselmans BML, Yengo L, van Rheenen W, Wray NR. Risk in Relatives, Heritability, SNP-Based Heritability, and Genetic Correlations in Psychiatric

- Disorders: A Review. *Biol Psychiatry*. 2021; 89(1):11-19. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.05.034.
28. Sinn R, Wittbrodt J. An eye on eye development. *Mech Dev*. 2013;130(6–8):347–58.
29. Graw J. Eye development. *Curr Top Dev Biol*. 2010;90:343–86.
30. Sadler TW, Langman J. *Langman fundamentos de embriología médica*. 12a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 576.
31. Zagozewski JL, Zhang Q, Eisenstat DD. Genetic regulation of vertebrate eye development. *Clin Genet*. 2014;86(5):453–60.
32. Wilson SW, Houart C. Primeros pasos en el desarrollo del cerebro anterior. *Dev Cell*. 2004;6(2):167–81.
33. Seimiya M, Gehring WJ. El gen *optix* homeobox de *Drosophila* es capaz de inducir ojos ectópicos mediante un mecanismo independiente de la falta de ojos. *Development*. 2000;127(9):1879–86.
34. Cheyette BN, Green PJ, Martin K, Garren H, Hartenstein V, Zipursky SL. El locus *sine oculis* de *Drosophila* codifica una proteína que contiene un homeodominio necesaria para el desarrollo de todo el sistema visual. *Neuron*. 1994;12(5):977–96.
35. Liu W, Lagutin O, Swindell E, Jamrich M, Oliver G. La especificación de neuroretina en embriones de ratón requiere la supresión de *Wnt8b* mediada por *Six3* en la placa neural anterior. *J Clin Invest*. 2010;120(10):3568–77.
36. Vivian AJ. Fibrosis congénita de los músculos extraoculares (CFEOM) y los trastornos de denervación craneal. *Eye (Lond)*. 2020;34(2):251–5.
37. Pattyn A, Hirsch MR, Goridis C, Brunet JF. Control of hindbrain motor neuron differentiation by the homeobox gene *Phox2b*. *Development*. 2000;127(7):1349–58.
38. Grenier J, Teillet MA, Grifone R, Kelly RG, Duprez D. Relationship between neural crest cells and cranial mesoderm during head muscle development. *PLoS One*. 2009;4(2):e4381.

39. Spencer RF, Porter JD, Cooper G, Rodnitzky RL. The oculomotor system. In: Conn PM, editor. *Neuroscience in Medicine*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 277–91.
40. Spencer RF, Porter JD. Biological organization of the extraocular muscles. *Prog Brain Res*. 2006;151:43–80.
41. Noden DM, Francis-West P. The differentiation and morphogenesis of craniofacial muscles. *Dev Dyn*. 2006;235(5):1194–218.
42. Bustos Rojas LJ, Parrado Nieto YK. Referente teórico de la miología ocular. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2014.
43. Verma M, Fitzpatrick KR, McLoon LK. Repair and regeneration of extraocular muscles. *Curr Ophthalmol Rep*. 2017;5:207–15.
44. Green-Simms AE, Mohney BG. Epidemiología del estrabismo pediátrico. In: Lorenz B, Brodsky MC, editors. *Oftalmología pediátrica, Neurooftalmología, Genética*. Berlín, Heidelberg: Springer; 2010.
45. Gunton KB, Wasserman BN, DeBenedictis C. Strabismus. *Prim Care*. 2015;42(3):393–407.
46. Shao Y, Li Q, Li B, Lin Q, Su T, Shi W, et al. Altered brain activity in patients with strabismus and amblyopia detected by analysis of regional homogeneity: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Mol Med Rep*. 2019;19:4832–40.
47. Bui Quoc E, Milleret C. Origins of strabismus and loss of binocular vision. *Front Integr Neurosci*. 2014;8:71.
48. Su T, Zhu PW, Li B, et al. Alteraciones del volumen de sustancia gris en pacientes con estrabismo y ambliopía: estudio de morfometría basada en vóxeles. *Sci Rep*. 2022;12:458. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04184-w>
49. Ramírez-Sibaja S, Orozco-Gómez LP, Pérez-Bolde CC, Moguel-Ancheita S. Análisis de las funciones sensoriomotoras y depresión en niños con estrabismo. *Cir Cir*. 2008;76(2):101-107.

50. Henao Calderón JL, Camacho Montoya M. Prevalencia de disfunciones visomotoras y visoperceptuales en niños entre cinco y nueve años. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2010;8(2):31-41.
51. Candy TR, Cormack LK. Recent understanding of binocular vision in the natural environment with clinical implications. *Prog Retin Eye Res.* 2022;88:101014.
52. Hered RW. Basic and Clinical Science Course (BCSC): Section 6: Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2019.
53. Wright KW, Spiegel PH, Thompson LS, editors. Handbook of pediatric strabismus and amblyopia. New York: Springer; 2006. p. 232-233.
54. Von Noorden GK, Campos EC. Binocular vision and ocular motility. Theory and management of strabismus. St. Louis: Mosby; 2002. p. 653.
55. Bui Quoc E, Sadaoui M, Espinasse-Berrod MA. Estrabismo infantil. *EMC Pediatría.* 2014;49(4):1-10. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(14\)68967-8](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(14)68967-8)
56. Tychsen L, Richards M, Wong A, Foeller P, Bradley D, Burkhalter A. El mecanismo neural para el nistagmo latente (desarrollo por fusión). *J Neuroophthalmol.* 2010;30(3):276-283. doi:10.1097/WNO.0b013e3181dfa9ca
57. Cantallops AM, del Valle JMR. Endotropía infantil. Revisión actualizada. *Acta Estrabol.* 2020;49(2):89-96.
58. Nema HV, Nema N. Genetics of Ocular Diseases: Strabismus. Springer; 2022.
59. Miyake N, Chilton J, Psatha M, et al. Human CHN1 mutations hyperactivate  $\alpha$ 2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science.* 2008;321(5890):839-843.
60. Asakawa K, Kawakami K. Protocadherin-mediated cell repulsion controls the central topography and efferent projections of the abducens nucleus. *Cell Rep.* 2018;24(6):1562-1572.
61. Plotnikov D, Pärssinen O, Williams C, Atan D, Guggenheim JA. Polimorfismos genéticos comunes con un gran impacto en el riesgo de estrabismo no sindrómico. *J AAPOS.* 2022;26(1):12.e1.
62. Barry BJ, Whitman MC, Hunter DG, Engle EC. Duane syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA):

- University of Washington, Seattle; 1993–. 2019 [citado 2023 sep 11]. p. 438–44.  
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1190/>
63. Brodsky MC, Fray KJ, Glasier CM. Perinatal cortical and subcortical visual loss: mechanisms of injury and associated ophthalmologic signs. *Ophthalmology*. 2002;109(1):85-94.
  64. Khanna S, Sharma A, Ghasia F, Tychsen L. Prevalencia del Complejo de Estrabismo Infantil en Niños Prematuros Con y Sin Leucomalacia Periventricular. *Am J Ophthalmol*. 2022;240:342-351.
  65. Tang S, Chan R, Lin SB, et al. Refractive errors and concomitant strabismus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:35177. <https://doi.org/10.1038/srep35177>
  66. Varma R, Deneen J, Cotter S, et al. The multi-ethnic pediatric eye disease study: design and methods. *Ophthalmic Epidemiol*. 2006;13(4):253-262. doi:10.1080/09286580600719055
  67. Matsuo T, Matsuo C. The prevalence of strabismus and amblyopia in Japanese elementary school children. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005;12:31-6.
  68. Matsuo T, Yamane T, Ohtsuki H. Heredity versus abnormalities in pregnancy and delivery as risk factors for different types of comitant strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38(2):78-82.
  69. Limpaecher E. Amblyopia therapy: Methods and results. *Am Orthopt J*. 1969;19:97-103.
  70. Bernal EJJ, Gómez JJO. Prevalencia de problemas visuales en menores de 12 años. Santo Domingo-Antioquia 1998. *Rev CES Med*. 1998;12(1):3.
  71. Galvis MMM, Cáceres M. Perfil de la salud visual y ocular de los niños de dos centros de desarrollo infantil de Pereira, Colombia. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul*. 2017;15(2):61-70.
  72. Hernández AA, Balparda K, Díaz AM, Pamplona AP, Jiménez D, Londoño AM. Caracterización de los pacientes evaluados en un servicio de oftalmopediatría. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):212-7.

73. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
74. Santos S, Ferreira H, Martins J, Gonçalves J, Castelo-Branco M. Male sex bias in early and late onset neurodevelopmental disorders: Shared aspects and differences in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/hyperactivity Disorder, and Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;104577.
75. Matosin N, Fernandez-Enright F, Fung SJ, Lum JS, Engel M, Andrews JL, et al. Alterations of mGluR5 and its endogenous regulators Norbin, Tamalin and Preso1 in schizophrenia: towards a model of mGluR5 dysregulation. *Acta Neuropathol.* 2015;130(1):119-29.
76. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5):e141.
77. McGrath HJ, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):67–76.
78. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):323–38.
79. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-203.
80. Thapar A, Stergiakouli E. An Overview on the Genetics of ADHD. *Xin Li Xue Bao.* 2008;40(10):1088-98.
81. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Salud mental [Internet]. [citado 2025 Abr 10]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/salud-mental>
82. Cecil CAM, Nigg JT. Epigenetics and ADHD: Reflections on Current Knowledge, Research Priorities and Translational Potential. *Mol Diagn Ther.* 2022;26:581–606.
83. Rivero Martín O, Alhama Riba J, Ku HP, Fischer M, Ortega G, Almos P, et al. La pérdida parcial de ST3GAL3, un gen de riesgo para TDAH, provoca en ratones alteraciones cognitivas y cambios en la expresión de genes relacionados con

- mielinización y sialilación. III Congreso Interdisciplinar de Genética Humana. 2021.
84. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet.* 2014;46(8):881–5.
  85. The Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol Autism.* 2017;8:21.
  86. Tremblay MW, Jiang YH. DNA methylation and susceptibility to autism spectrum disorder. *Annu Rev Med.* 2019;70:151-66.
  87. Jiang YH, Sahoo T, Michaelis RC, et al. A mixed epigenetic/genetic model for oligogenic inheritance of autism with a limited role for UBE3A. *Am J Med Genet.* 2004;131:1–10.
  88. Toyota T, Yoshitsugu K, Ebihara M, Yamada K, Ohba H, Fukasawa M, et al. Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in PMX2B. *Hum Mol Genet.* 2004;13(5):551–61.
  89. Yoshitsugu K, Yamada K, Toyota T, Aoki-Suzuki M, Minabe Y, Nakamura K, et al. A novel scale including strabismus and ‘cuspidal ear’ for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Res.* 2006;145(2–3):249–58.
  90. Ndlovu D, Nhleko S, Pillay Y, Tsiako T, Yusuf N, Hansraj R. La prevalencia de estrabismo en pacientes esquizofrénicos en Durban, KwaZulu Natal. *Afr Vision Eye Health.* 2011;70(3):101–8.
  91. Chan KY, Zhao FF, Meng S, Demaio AR, Reed C, Theodoratou E, et al. Prevalence of schizophrenia in China between 1990 and 2010. *J Glob Health.* 2015;5(1):010410. doi: 10.7189/jogh.05.010410.
  92. Cowan DN, Weber NS, Fisher JA, Bedno SA, Niebuhr DW. Incidence of adult onset schizophrenic disorders in the US military: patterns by sex, race and age. *Schizophr Res.* 2011;127:235–40.

93. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2012;7(3):e31660.
94. Kilgore KP, Barraza RA, Hodge DO, McKenzie JA, Mhoney BG. Surgical correction of childhood intermittent exotropia and the risk of developing mental illness. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(4):788–92.
95. Bellato A, Perna J, Ganapathy PS, Solmi M, Zampieri A, Cortese S, et al. Association between ADHD and vision problems: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):410–22.
96. Maron DN, Bowe SJ, Spencer-Smith M, Mellahn OJ, Perrykkad K, Bellgrove MA, et al. Oculomotor deficits in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;131:1198–213.
97. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1338(1):38–57.
98. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067.
99. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014;383:1677–87.
100. Pantelis C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–7.
101. O'Leary NA, Wright MW, Brister JR, Ciufu S, Haddad D, McVeigh R, et al. Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D733–45.
102. Demontis D, Walters RK, Rajagopal VM, et al. Risk variants and polygenic architecture of disruptive behavior disorders in the context of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Commun*. 2021;12(1):576

103. Soler Artigas M, Sánchez-Mora C, Rovira P, Richarte V, Garcia-Martínez I, Pagerols M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: genetic overlap and causality. *Mol Psychiatry*. 2020;25(10):2493–503.
104. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Jan 5;147B(1):54–8. doi:10.1002/ajmg.b.30565. PMID: 17582620.
105. Tsai SJ, Cheng CY, Hong CJ, Liao DL, Hou SJ, Yen FC, Liou YJ. Association study of polymorphisms in glycine transporter with schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006 Oct;113(10):1545–9. doi:10.1007/s00702-006-0438-1. PMID: 16604304.
106. Ward J, Strawbridge RJ, Bailey MES, Graham N, Ferguson A, Lyall DM, et al. Genome-wide analysis in UK Biobank identifies four loci associated with mood instability and genetic correlation with major depressive disorder, anxiety disorder and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017;7:1264.
107. Scheiman M, Wick B. *Clinical Management of Binocular Vision: Heterophoric, Accommodative, and Eye Movement Disorders*. 3rd ed.
108. Birch E, Williams C, Drover J, Fu V, Cheng C, Northstone K, et al. Preschool Randot® stereoacuity test: normative data and validity. *J AAPOS*. 2008;12(1):23–6.
109. Garzia RP, Richman JE, Nicholson SB, Gaines CS. A new visual-verbal saccade test: The Developmental Eye Movement test (DEM). *J Am Optom Assoc*. 1990;61(2):124–35.
110. Anstice NS, Thompson B. The measurement of visual acuity in children: an evidence-based update. *Clin Exp Optom*. 2014;97(1):3–11.
111. Economides JR, Adams DL, Horton JC. Variability of ocular deviation in strabismus. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(1):63–9.

112. Hrynychak PK, Herriot C, Irving EL. Comparison of alternate cover test reliability in small heterotropia between experienced and novice examiners. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2010;30(3):304–9.
113. Budai A, Czigler A, Mikó-Baráth E, et al. Validation of dynamic random-dot stereotests in pediatric vision screening. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:413–23.
114. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559–75.
115. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2024. Available from: <https://www.R-project.org/>
116. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 1964. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
117. Código de Núremberg. 1947. Disponible en: <https://www.conicyt.cl/fonis/files/2013/03/El-Código-de-Nuremberg.pdf>
118. Comisión Nacional de Bioética. El Informe de Belmont. Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación. 1978. Disponible en: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
119. UNESCO. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. París: UNESCO; 2004. Disponible en: [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000136112\\_spa](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000136112_spa)
120. Congreso de la República de Colombia. Constitución Política de Colombia. Bogotá: Imprenta Nacional; 1991.
121. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/lists/bibliotecadigital/ride/de/dij/resolucion-8430-de-1993.pdf>

122. Congreso de la República de Colombia. Ley Estatutaria 1581 de 2012. Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales. Diario Oficial No. 48587; 2012.
123. Congreso de la República de Colombia. Ley 1252 de 2008. Por la cual se dictan normas prohibitivas en materia ambiental, referentes a los residuos y desechos peligrosos. Diario Oficial; 2008.
124. Universidad Nacional de Colombia. Acuerdo 035 de 2003 (Acta 8 del 3 de diciembre). Por el cual se expide el Reglamento sobre Propiedad Intelectual en la Universidad Nacional de Colombia.
125. Brumbaugh JE, Bell EF, Hirsch SC, et al. Relationships between retinopathy of prematurity without ophthalmologic intervention and neurodevelopment and vision at 2 years. *Pediatr Res.* 2023;94(5):1720–30. doi:10.1038/s41390-021-01778-y.
126. Allred EN, Capone A Jr, Fraioli A, et al. Retinopathy of prematurity and brain damage in the very preterm newborn. *J AAPOS.* 2014;18(3):241–7.
127. National Center for Biotechnology Information. dbSNP: rs8084280 [Internet]. Bethesda (MD): NCBI; [citado 2025 Abr 18]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs8084280>
128. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet.* 2005;76(5):887–93.
129. Sanchez MM, Whitman MC. Genetics of strabismus. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2023;3:1233866.
130. Michaelides M, Moore AT. The genetics of strabismus. *J Med Genet.* 2004;41(9):641–6.
131. Maconachie GD, Gottlob I, McLean RJ. Risk factors and genetics in common comitant strabismus: a systematic review of the literature. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(9):1179–86.
132. Freebody J. Overview of sensory changes in strabismus. In: *Pediatric Ophthalmology.* Elsevier eBooks; 2022. p. 166–72.

133. Yin X, Chen L, Ma M, et al. Altered brain structure and spontaneous functional activity in children with concomitant strabismus. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:777762.
134. Chen VJ, Tarczy-Hornoch K. Functional MRI of binocular interactions in visual cortex in strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2011;48(6):366–74.
135. Kramer M, Ayzenberg V, Wang Z, et al. Functional contributions of the dorsal pathway to shape perception: Evidence from intracranial recording. *J Vis.* 2023;23(9):5133.
136. Freud E, Behrmann M, Snow JC. Contributions of dorsal cortex to visual perception. *Open Mind.* 2020;4:40–56.
137. Dohlman JC, Hunter DJ, Heidary G. The impact of strabismus on psychosocial equity. *Semin Ophthalmol.* 2022;38(1):52–6.
138. Rashiti M, Zahiti K. Sociomedical difficulties of childhood strabismus. *Bangladesh J Med Sci.* 2017;16(2):194–5.
139. Agarwal A, Cassinelli K, Johnson LA, et al. Seasonality of births in horizontal strabismus: comparison with birth seasonality in schizophrenia and other disease conditions. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(6):636–44.
140. McKee S, Verghese P. Binocular vision. *Oxford Res Encycl Psychol* [Internet]. 2023 Feb 22 [citado 2025 Abr 21]; Disponible en: <https://oxfordre.com/psychology/view/10.1093/acrefore/9780190236557.001.0001/acrefore-9780190236557-e-885>
141. McCoun J, Reeves L. *Binocular Vision: Development, Depth Perception and Disorders.* Amazon Books; 2010.
142. Padhiar DN. Stereoscopy - A visual system. *Int J Sci Res Sci Eng Technol.* 2017;3(5):679–85.
143. Railo H, Saastamoinen J, Kylmala S, Peltola A. Binocular disparity enhances visual capacity independently of subjective depth experience. *bioRxiv.* 2018;222034.
144. Canu D, Ioannou C, Müller K, Martin B, Fleischhaker C, Biscaldi M, Beauducel A, Smyrnis N, van Elst LT, Klein C. Visual search in

- neurodevelopmental disorders: evidence towards a continuum of impairment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Aug;31(8):1-18. doi: 10.1007/s00787-021-01756-z.
145. Sherigar SS, Gamsa, AH, Srinivasan, K. Déficits oculomotores en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: una revisión sistemática y un metaanálisis. *Eye*. 2022; 37, 1975-1981. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02284-z>
146. Noer MHG, Prastyani R, Fahmi A, Loebis R. Strabismus and binocular vision: A comprehensive review. *Int J Sci Adv*. 2024;5(6). doi:10.51542/ijscia.v5i6.80
147. Bellocchi S, Henry V, Baghdadli A. Visual attention processes and oculomotor control in autism spectrum disorder: A brief review and future directions. *J Cogn Educ Psychol*. 2017;16(1):77–93.
148. Canu D, Ioannou C, Müller K, et al. Continuum of impairment across neurodevelopmental disorders from ocular-motor tasks. *Dent Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-19661-z
149. Forbes E, Tiego J, Langmead J, et al. Oculomotor function in children and adolescents with autism, ADHD or both. *J Autism Dev Disord*. 2025. doi:10.1007/s10803-024-06718-3
150. GenoPro. GenoPro - Programa de árboles familiares [Internet]. 2007 [citado 2025 Abr 21]. Disponible en: <https://genopro.com/es/>
151. Therneau TM. A package for survival analysis in R. 2023. Disponible en: <https://cran.r-project.org/package=survival>
152. Jeon H, Choi HY. Binocular Function Testing. In: *Clinical Optometry*. Singapore: Springer; 2019. p. 71–82.
153. Cox DR. Modelos de regresión y tablas de vida. *Rev R Stat Soc Ser B (Metodológica)*. 1972;34(2):187–220. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>

154. Mvogo C, Ellong A, Bella-Hiag AL, Luma-Namme H. Factores hereditarios en el estrabismo. *J Fr Ophtalmol.* 2001;11(4):237–9. <https://europepmc.org/article/MED/11861199>
155. Engle EC. Genetic basis of congenital strabismus. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(2):189–95. <https://doi.org/10.1001/ARCHOPHT.125.2.189>
156. Qi J, Lian T, Guo P, et al. Abnormal eye movements: relationship with clinical symptoms and predictive value for Alzheimer’s disease. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1471698. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1471698>
157. O'Brien HL, Tetewsky SJ, Avery LM, et al. Visual mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer’s disease. *Cereb Cortex.* 2001;11(11):1083–93. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/11.11.1083>
158. Kling JL, Mistry-Patel S, Peoples SG, et al. Prenatal maternal depression predicts neural maturation and negative emotion in infants. *Infant Behav Dev.* 2023;70:101802.
159. Robinson R, Lahti-Pulkkinen M, Heinonen K, et al. Fetal programming of neuropsychiatric disorders by maternal pregnancy depression: a systematic mini review. *Pediatr Res.* 2019;85:134–45. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0173-y>
160. Gressier F, Letranchant A, Glatigny-Dallay E, et al. Negative impact of maternal antenatal depressive symptoms on neonate’s behavioral characteristics. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;29(4):515–26. <https://doi.org/10.1007/S00787-019-01367-9>
161. Nwachukwu H, Onua AA, Adio AO. Risk Factors of Strabismus in Children in a Southern Nigerian Tertiary Hospital. *W J Ophtalmol & Vision Res.* 2(4): 2019. WJOVR.MS.ID.000541.
162. Gallegos-Duarte M. Alteraciones neuroeléctricas en el estrabismo. *Cir Cir.* 2010;78(3):215–20. <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2010/cc103d.pdf>
163. Cullen KE. Neural circuits that drive binocular eye movements: implications for understanding and correcting strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(1):20. <https://doi.org/10.1167/IOVS.14-16177>

- 
164. Brum C, Paixão-Côrtes VR, Carvalho AM, et al. Genetic variants in miRNAs differentially expressed during brain development and their relevance to psychiatric disorders susceptibility. 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13078678>
165. Wei C, Yang D-P, Yang Y, et al. Visual and auditory attention defects in children with intermittent exotropia. *Ital J Pediatr.* 2024;50:59. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01591-3>
166. Demontis D, Gornostaeva IN. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.02.14.22270780>
167. Das VE. Strabismus and the oculomotor system: insights from macaque models. *Annu Rev Vis Sci.* 2016;2(1):37–59. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-VISION-111815-114335>
168. Milleret C, Bui Quoc E. Más allá de la rehabilitación de la agudeza, la alineación ocular y la binocularidad en el estrabismo infantil. *Front Syst Neurosci.* 2018;12:29. <https://doi.org/10.3389/FNSYS.2018.00029>
169. Wong AMF, Burkhalter A, Tychsen L. Suppression of metabolic activity caused by infantile strabismus and strabismic amblyopia in striate visual cortex of macaque monkeys. *J AAPOS.* 2005;9(1):37–47. <https://doi.org/10.1016/J.JAAPOS.2004.09.004>
170. Cakir GB, Murray J, Dulaney C, Ghasia FF. Multifaceted interactions of stereoacuity, inter-ocular suppression, and fixation eye movement abnormalities in amblyopia and strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(3):19. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.3.19>
171. Endo M, Kaas JH, Jain N, et al. Supresión de la orientación cruzada binocular en la corteza visual primaria (V1) de crías de monos rhesus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(12):4022–31. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2162480>

172. Solovieva OV. Monocular deprivation during the critical period alters neuronal tuning and the composition of visual circuitry. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.08.23.504998>
173. Brown TC, McGee AW. Monocular deprivation during the critical period alters neuronal tuning and the composition of visual circuitry. PLoS Biol. 2023;21(4):e3002096. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002096>

## **8. Anexos**

Los anexos de la presente investigación están disponibles en el siguiente enlace:

[https://drive.google.com/drive/folders/1DSG28iRAezZ-menP0WcJ4LOiT7iYjhd-?usp=drive\\_link](https://drive.google.com/drive/folders/1DSG28iRAezZ-menP0WcJ4LOiT7iYjhd-?usp=drive_link)