

TESIS DOCTORAL

Rosa María  
Hernández Andrés



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Facultad de Psicología  
Doctorado en Neurociencias

LA EFICACIA DEL APRENDIZAJE PERCEPTUAL  
COMO TRATAMIENTO DE LA AMBLIOPÍA EN LA  
INFANCIA FRENTE A OTROS TRATAMIENTOS  
CONVENCIONALES

TESIS DOCTORAL

Presentada por:  
Rosa María Hernández Andrés



Dirigida por:  
Dr. Miguel Ángel Serrano Rosa  
Dra. María José Luque Cobija

2019

Valencia, Julio de 2019



VNIVERSITATIS DE VALÈNCIA

**LA EFICACIA DEL APRENDIZAJE PERCEPTUAL COMO  
TRATAMIENTO DE LA AMBLIOPÍA EN LA INFANCIA  
FRENTE A OTROS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES**

**Rosa María Hernández Andrés**

Tesis Presentada para aspirar al Grado de

**DOCTORA POR LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**MENCIÓN DE DOCTORA INTERNACIONAL**

**DOCTORADO EN NEUROCIENCIAS (CODIGO 3142) DE LA  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA, PROGRAMA CON MENCIÓN  
HACIA LA EXCELENCIA**

Dirigida por:

Dr. Miguel Ángel Serrano Rosa

Dra. María José Luque Cobija

VALENCIA, 2019





# VNIVERSITATIS VALÈNCIA

El Dr. Miguel Ángel Serrano Rosa, Profesor Titular del Departamento de Psicobiología de la Facultad de Psicología, y la Dra. María José Luque Cobija, Profesora Titular del Departamento de Óptica y Optometría y Ciencias de la Visión de la Facultad de Física, ambos de la Universidad de Valencia

## CERTIFICAN:

Que la presente memoria de Tesis Doctoral titulada **“LA EFICACIA DEL APRENDIZAJE PERCEPTUAL COMO TRATAMIENTO DE LA AMBLIOPIA EN LA INFANCIA FRENTE A OTROS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES”** inscrita en el Doctorado de Neurociencias (Código 3142) de la Universitat de València, programa con Mención hacia la Excelencia, presentada por Dña. ROSA MARÍA HERNÁNDEZ ANDRÉS, ha sido realizada bajo su dirección en las Facultades de Psicología y Física de la Universitat de València, y constituye su Tesis Doctoral para optar al título de Doctora.

Y para que conste y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Valencia a veintiséis de Julio de dos mil diecinueve.

Dr. Miguel Ángel Serrano Rosa

Dra. María José Luque Cobija



## **Agradecimientos**

*He vivido el proceso de la Tesis como un proceso de aprendizaje. Durante el recorrido, me he sentido guiada y acompañada en todo momento, por mis Directores Miguel Ángel y M<sup>a</sup> José, ambos excelentes personas y profesionales. Además, M<sup>a</sup> José al tenerla más cerca ha sido muy paciente con mis innumerables dudas.*

*Este trabajo tiene también otros pilares clave:*

*Los niños y niñas que han participado y sus familias. Muchos días me iba a casa agradecida por su buena disposición a colaborar.*

*Adrián, un joven sabio que llegará lejos. Trabajar contigo ha sido una suerte.*

*La Clínica de Optometría, el acuerdo firmado con la Directora Mara Díez, fue el lugar donde se realizaron las visitas, además el apoyo de Borja, Ainhoa (ya voló), Amparo y Sebastián.*

*Brendan Barrett, with his knowledge of amblyopia and its human quality, together with his family, Ann, Hugh and Maeve have made my time at the University of Bradford an excellent experience.*

*Las personas que han colaborado en el reclutamiento de pacientes, sin olvidar a Xosé Manuel Souto que nos dio el soporte final.*

*Mis compañeros de trabajo, todos ellos me han apoyado, incluso sin saberlo y especialmente a Paco S., Andrés G. e Inma B., durante mi estancia en Bradford.*

*Estudiantes, Noemí B., Beatriz I., Celeste B., Isabel V., Teresa O., Isabel C., Anabel M., y M<sup>a</sup> José M.*

*Mis amigas, “aliadas” que me han animado constantemente.*

*Y especialmente mis padres por su amor y apoyo incondicional y mi marido y mis hijos, Santi e Irene, que me han echado en falta muchos días. Joseluis, tú eres Doctor en amor y acompañamiento.*

*A todos vosotros, os doy mi más sincero agradecimiento,*

*Rosa*

Resumen	1
Capítulo 1. Introducción	29
1.1. Definición de ambliopía	31
1.2. Clasificación	34
1.2.1. Ambliopía Anisométrica	36
1.2.2. Ambliopía Estrábica	38
1.2.3. Ambliopía Mixta: anisometropía y estrabismo	40
1.2.4. Ambliopía por privación de estímulos	40
1.2.5. Ambliopía isoametrópica	42
1.3. Prevalencia	44
1.4. Ambliopía y periodo de plasticidad en el córtex visual	49
1.5. Déficits neurales en el procesamiento en presencia de ambliopía	54
1.5.1. Déficits en las funciones visuales	65
1.5.1.1. Procesamiento local de la ambliopía	67
1.5.1.2. Procesamiento global de la ambliopía	72
1.5.2. Repercusión de la ambliopía en la visión binocular	77
1.5.2.1. Proceso de sumación	79
1.5.2.2. Supresión del ojo ambliope	81
1.5.2.3. Estereopsis	82
1.6. Déficits en el desarrollo psicomotor	84
1.7. Déficits en las habilidades psicosociales	87
1.8. Tratamientos para la ambliopía	89
1.8.1. Terapia pasiva	89
1.8.1.1. Compensación óptica	89
1.8.1.2. Oclusión	90

1.8.1.3.	Penalización farmacológica, penalización óptica y mediante filtros Bangerter	96
1.8.1.4.	Tratamientos farmacológicos	98
1.8.2.	Terapia activa	100
1.8.2.1.	Aprendizaje perceptual	101
1.8.2.1.1.	Aprendizaje Perceptual Monocular	106
1.8.2.1.2.	Aprendizaje Perceptual Binocular	107
1.8.2.2.	Parche y actividades en visión próxima	108
1.8.2.3.	Estimulación magnética transcraneal	111
1.8.2.4.	Combinación de diferentes tratamientos	113
Capítulo 2.	Justificación	115
Capítulo 3.	Hipótesis y objetivos	121
3.1.	Hipótesis	123
3.2.	Objetivos generales	124
3.2.1.	Objetivo A	125
3.2.2.	Objetivo B	125
3.2.3.	Objetivo C	125
3.2.4.	Objetivo D	125
3.2.5.	Objetivo E	126
3.2.6.	Objetivo F	126
Capítulo 4.,	Materiales y Métodos	127
4.1.	Diseño del estudio, reclutamiento y aleatorización	130
4.2.	Criterios de inclusión y exclusión	133
4.3.	Protocolo general de valoración test-retest	136
4.4.	Protocolo específico examen visual optométrico	137
4.5.	Instrumentos para la evaluación optométrica	140
4.5.1.	Medida de la Sensibilidad al Contraste con pantalla Topcon CC-100 (de 4 a 9 años)	140

4.5.2.	Dispositivo para medir la CSF (de 9 a 12 años)	142
4.5.3.	<i>Test Visual Perceptual Skills</i> (TVPS)	143
4.6.	Instrumentos para la evaluación psicomotora/psicosocial	148
4.6.1.	Inventario de Desarrollo <i>Battelle</i>	149
4.6.2.	<i>Test Purdue Pegboard</i>	150
4.6.3.	Entrevista semiestructurada	151
4.7.	Características de los grupos de estudio y los tratamientos	152
4.7.1.	Grupo Control sin ambliopía (CG)	153
4.7.2.	Grupo con Parche (P)	153
4.7.3.	Grupo con Aprendizaje Perceptual Monocular (MPL)	153
4.7.4.	Grupo con Parche y Actividades en visión próxima (PA)	158
4.7.5.	Grupo con Aprendizaje Perceptual Binocular (BPL)	164
Capítulo 5. Análisis Estadístico		177
Capítulo 6. Puesta A Punto Del Dispositivo		181
6.1.	Estudio preliminar 1 Desarrollo de la tarea perceptual en monocular: Estudio piloto con sujetos jóvenes sanos.	183
6.2.	Estudio preliminar 2 Estudio de validación: Efecto de la luminancia media del test en el aprendizaje perceptual.	186

Capítulo 7. Result and Discussion - Objective A	191
Capítulo 8. Results and Discussion	233
6.3. Objective B	235
6.4. Objective C	245
6.5. Objective D	261
6.6. Objective E	281
6.7. Objective F	299
Capítulo 9. General Discussion	311
Capítulo 10. Conclusiones / Conclusions	327
Referencias	335
Índice de abreviaturas	405
Scientific Contributions from the Thesis	411
• Papers	413
• Oral and Posters Presentations	415
Anexos	419
• Anexo 1: Convenio de colaboración con la Clínica Optométrica, Fundació Lluís Alcanyís, (Universitat de València).	421
• Anexo 2: Autorización del Comité Ético, Universitat de València. Estudio con población infantil ambliope y observadores sanos, de 4 a 12 años.	427
• Anexo 3: Modelo de consentimiento informado de la Clínica Optométrica, Fundació Lluís Alcanyís (Universitat de València).	431

- Anexo 4: Anamnesis e historia de salud visual 435
- Anexo 5: Ficha clínica para registro de datos visuales. 441
- Anexo 6: Entrevista semi-estructurada. 445
- Anexo 7: Hoja de registro horas de parche 449
- Anexo 8: Instrucciones para instalar la tarea de aprendizaje perceptual monocular y para empezar a utilizarla. 453
- Anexo 9: Hoja de registro de las actividades en visión próxima y parche 463
- Anexo 10: Autorización del Comité Ético, Universitat de València. Estudio preliminar 1. 467
- Anexo 11: Autorización del Comité Ético, Universitat de València. Estudio preliminar 2. 471



## Resumen





## **Resumen global**

La ambliopía es un trastorno asociado con respuestas anómalas del ojo afectado, en la corteza visual (Mansouri, Thompson, & Hess, 2008) y con reducciones en la agudeza visual, acompañadas de déficits en la percepción espacial, de objetos y de movimiento. Clínicamente para determinar la ambliopía, es ampliamente aceptado el criterio basado en la agudeza visual cuando hay una diferencia entre los dos ojos de 2 o más líneas (Snellen o logMAR), con la mejor refracción óptica (Holmes & Clarke, 2006).

Los déficits abarcan tanto a la agudeza visual, sensibilidad al contraste, sobre todo frecuencias altas, e hiperagudeza. También presentan disminución o ausencia estereopsis y en déficits de alto nivel de procesamiento (Barrett, Pacey, Bradley, Thibos & Morrill, 2003; Hess et al., 2003; McKee, Levi & Movshon, 2003; Simmers, Ledgeway, Mansouri, Hutchinson & Hess, 2006; Sireteanu, Fronius & Singer, 1981) en la percepción, que afectan al movimiento global, la discriminación y la coordinación psicomotora y realización de algunas tareas de agarre (Grant, Suttle, Melmoth, Conway &

Sloper, 2014). En cuanto a la motilidad ocular, las limitaciones se observan sobre todo en la fijación y los movimientos sacádicos (ver revisión de Verghese, McKee & Levi, 2019). Los déficits y limitaciones en la iniciación de los movimientos sacádicos y en su ejecución (Niechwiej-Szwedo et al., 2010) así como un aumento de movimientos sacádicos (Kelly et al., 2015), pueden relacionarse con menor velocidad lectora (Kanonidou, Proudlock & Gottlob, 2010). Además, en el ámbito de la vida diaria de estas personas se han descrito ciertas limitaciones (Holmes et al., 2003; Holmes et al., 2008; Sabri et al., 2006; van de Graaf et al., 2007; 2009). Así, el hecho de tener ambliopía y estar bajo tratamiento, se ve reflejado en la autoestima y la autopercepción (Webber, Wood, Gole & Brown, 2008; Newsham, 2002; Koklanis, Abel & Aroni, 2006). Algunos de estos déficits visuales, como la sensibilidad al contraste, a menudo persisten después del tratamiento, incluso aunque la agudeza visual haya mejorado (Chatzistefanou et al., 2005). Este hecho hace que la investigación en ambliopía siga siendo necesaria, para lograr nuevos tratamientos que permitan obtener resultados más globales, es decir, que no queden limitados solamente a la mejora de la agudeza visual.

El tratamiento de oclusión ha sido el tratamiento *gold standard*, sin embargo, durante los últimos 20 años, se han desarrollado nuevos tratamientos que permiten activar la plasticidad del cerebro en adultos. Posteriormente se han estudiado en la población pediátrica observándose resultados significativos. Los tratamientos más relevantes de los últimos años son mediante aprendizaje perceptual monocular y

binocular (ver revisión de Hess, Thompson & Baker, 2014; Kehrein et al., 2016). El aprendizaje perceptual (PL del inglés *perceptual learning*) supone una mejora a largo plazo de la capacidad perceptual, que surge de la experiencia (Lu et al., 2011; Sasaki, Nanez & Watanabe, 2010). El PL se viene estudiando desde los años sesenta y fue definido por Eleanor J. Gibson (1963) como “cualquier cambio relativamente permanente y consistente en la percepción de un conjunto de estímulos, tras la práctica o experiencia con este conjunto de estímulos” (ver revisión de Levi & Li, 2009).

Se sabe que existe una correlación positiva entre la supresión y la profundidad de la ambliopía, sugiriendo que la disfunción binocular es el problema primario (ver revisión de Hess & Thompson, 2015). Estos nuevos tratamientos considerados como “terapia activa”, están enfocados a mejorar la visión binocular, la sensibilidad al contraste y no solo la agudeza visual (Hess, Thompson & Baker, 2014). Podrían, incluso acortar la duración del tratamiento si se complementan con la gafa y con la oclusión en algunos casos. Se considera que la terapia será activa cuando es necesaria la participación del paciente, implicando sus capacidades cognitivas, de atención y motoras.

Dado que los déficits de la ambliopía no se limitan al sistema visual, para el desarrollo de la presente Tesis, se ha realizado un planteamiento interdisciplinar. En consecuencia, los objetivos se han focalizado en diferentes déficits que puede

presentar la población ambliópica infantil, a nivel visual, perceptual, psicomotor y psicosocial.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **Hipótesis**

- I. Los tratamientos más activos como aprendizaje perceptual monocular y oclusión con actividades en visión próxima, podrían ser más efectivos en la mejora de AV, estereopsis y disminución de la diferencia interocular, que el tratamiento de oclusión, para tratar la ambliopía en la infancia.
- II. El tratamiento mediante aprendizaje perceptual monocular es capaz de mejorar la Sensibilidad al Contraste, más que el tratamiento mediante oclusión, incluso más que el tratamiento con oclusión y actividades en visión próxima.
- III. La población ambliope infantil presenta las habilidades visuo-perceptivas disminuidas con respecto a la población de control. Estas habilidades podrían mejorar tras el tratamiento con aprendizaje perceptual y/o parche junto con actividades en visión próxima, a pesar de que el tratamiento sea monocular.
- IV. La población ambliope infantil presenta menor habilidad de coordinación ojo-mano que la población de control. Esta habilidad necesitaría tratamientos más largos y

realizados en binocular, para mejorar de forma significativa. Además, la población ambliope presenta dificultades en la lectura que afectarían a su desarrollo escolar y personal.

## Objetivos

**El objetivo general** del presente estudio es analizar el efecto producido por cada tratamiento en la población infantil de 4 a 12 años, en cuanto a AV, estereopsis, sensibilidad al contraste, habilidades visuo-perceptuales, psicomotoras y aspectos escolares y psicosociales. Los tratamientos estudiados son: oclusión (mediante parche), aprendizaje perceptual monocular, oclusión junto con actividades en visión próxima y aprendizaje perceptivo en binocular.

## Objetivos específicos

- A. El uso de la gafa es el paso previo a cualquier otro tratamiento. A partir de esta premisa se pretende conocer en profundidad como responde la población infantil ambliope, al uso de la corrección refractiva. Realizado a partir de las bases de datos del grupo *Pediatric Eye Disease Investigator Group* (PEDIG).
- B. Comprobar si hay repetibilidad de la medida de la sensibilidad al contraste con el instrumento

Topcon CC-100 en niños no ambliopes de 4 a 9 años.

- C. Analizar los cambios producidos en cada grupo de tratamiento, después de tres meses, en cuanto a agudeza visual, estereopsis y diferencia interocular.
- D. Analizar el efecto producido por cada tratamiento en las variables de agudeza visual y sensibilidad al contraste de 4 a <9 años. Analizar si la CSF puede ser eficaz como herramienta para ayudar en la detección de la ambliopía, durante el tratamiento y seguimiento, así como para determinar el momento final del tratamiento.
- E. Caracterizar a la muestra ambliope en cuanto a las habilidades visuo-perceptuales valoradas con el *Test Visual Perceptual Skills*.  
Analizar el efecto producido por cada tratamiento, en las habilidades visuo-perceptuales con el *Test Visual Perceptual Skills*.
- F. Analizar el efecto producido por cada tratamiento, en las habilidades psicomotoras con los test *Battelle Development Inventory* (de 0 a 7 años) y el test *Purdue Pegboard* (de 5 a 12 años) y psicosociales.

## **METODOLOGÍA**

La metodología del presente estudio contempla varios aspectos a destacar. El primero es el desarrollo por parte del equipo investigador, de la tarea perceptual monocular. Dicha tarea se desarrolló primeramente como estudio piloto para adultos jóvenes, ofreciendo resultados óptimos. A partir de la primera versión se modificó para adaptarla a la población infantil. La tarea de aprendizaje perceptual fue diseñada para favorecer las respuestas de los mecanismos acromáticos, sensibles al canal parvocelular y a su vez sensible a las frecuencias espaciales medias-altas. La tarea llamada “Caras sonrientes”, consistió en la discriminación o reconocimiento de la presencia de la boca sonriente o triste (red sinusoidal de luminancia – acromática - de contraste controlable), sobre un fondo o ruido distorsionante y constante. La tarea está disponible en el repositorio RODERIC de la Universitat de València. El segundo aspecto importante es la inclusión de un grupo con tareas en visión próxima. Existe poca literatura sobre este tipo de tareas y en algunos estudios no están determinadas con precisión sino de forma ambigua, dejándolas abiertas a criterio del participante (leer, pintar, hacer tareas escolares, etc). Por lo tanto, en este estudio, se determinaron las actividades a realizar y el tiempo que se les debía dedicar. El tercer aspecto a resaltar es la valoración (Test- Retest) no solo de la agudeza visual, sino también, la sensibilidad al contraste, la visión binocular y la estereopsis, como medidas clave para poder determinar la presencia o no de ambliopía, así como el seguimiento y el punto final del tratamiento. El cuarto aspecto, es la medida de las

habilidades de percepción visual de la muestra, especialmente de la población ambliope, ya que no se conocen las diferencias visuo-perceptuales de dicha población, frente a la población no ambliope. Para ello se utiliza el *Test Visual Perceptual Skills (3rd ED)*. Por último, el quinto aspecto es la colaboración con otro investigador del equipo, para realizar la valoración de habilidades psicomotoras y psicosociales de la población estudiada. El protocolo de pruebas realizadas, se ha diseñado atendiendo no solo a la función visual y perceptual de los participantes con ambliopía, sino también a nivel psicomotor y psicosocial, con el fin de poder analizar las diferencias entre la población ambliope frente a la población no ambliope en cuanto a dichas habilidades.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión para el grupo de sujetos con ambliopía fueron: niños y niñas de edad entre 4 y 12 años; ambliopía monocular o binocular asociada con hipermetropía o con miopía (miopía menor de 3 dioptrías esférico equivalente), compensada con lentes oftálmicas o lentes de contacto; diferencia de AV entre los dos ojos igual o superior a dos líneas logMAR; estrabismo convergente o divergente; y ausencia de cirugía ocular, excepto en el caso de la cirugía del estrabismo.

Los criterios de inclusión para el grupo de sujetos control fueron: niños y niñas de edad entre 4 y 12 años; AV monocular entre 0.2 y -0.1 logMAR en ambos ojos, esperada según el rango de edades (Castiella, 1998); diferencias interoculares de AV de

una línea logMAR como máximo; y estereopsis normal para su rango de edad o mejor (Birch et al., 2008). Todos los sujetos nacidos sanos, al menos con un peso de 2500 gramos y con un mínimo de 36 semanas de gestación (Drover, Courage, Dalton & Adams, 2006; Lumley, 2003). Desde entonces no se les ha detectado ninguna enfermedad oftalmológica ni neurológica.

Tanto en la población no ambliope como en los participantes con ambliopía, se excluyeron a aquellos que tomaban medicamentos que pudieran afectar las funciones visuales o cognitivas, o con trastornos neurológicos y del desarrollo (autismo, dislexia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad) o con patologías oculares como cataratas congénitas o cualquier otra patología que afectara a los medios oculares. Los participantes debían haber pasado un examen oftalmológico en los últimos 6 meses.

### **Protocolo de Evaluación**

En la etapa de selección de pacientes, los participantes tuvieron dos evaluaciones, una evaluación optométrica y una evaluación psicomotora y psicosocial de forma contrabalanceada, con un descanso de entre 15 y 20 minutos entre ellas. La evaluación completa se realizó siempre en la misma franja horaria, entre las 15 y 20 horas, en la Clínica Optométrica. La evaluación optométrica, con una duración aproximada de 1 hora y 20 minutos, se realizó siempre en la misma sala y con idénticas condiciones de iluminación ambiental, a cargo de una persona Graduada en Óptica y

Optometría (investigadora principal). Por otra parte, la valoración psicomotora y psicosocial, con una duración aproximada de 1 hora, se realizó en otra sala distinta y adaptada para la realización de los test psicomotrices y en condiciones de iluminación ambiental constantes. Esta evaluación fue realizada por una persona Graduado en Psicología (investigador colaborador). El investigador colaborador no conocía la condición experimental (participante con o sin ambliopía ni el tratamiento realizado).

El estudio se realizó en la Clínica de Optometría de la Fundació Lluís Alcanyís (Universitat de València), para lo cual se firmó un convenio de colaboración con fecha 25 de febrero de 2014. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universitat de València, siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki, con fecha 7 de marzo de 2014 (H1391717303153). Antes de iniciar el experimento los padres de los participantes leyeron y firmaron el consentimiento informado. Se trata de una investigación cuantitativa, aleatorizada y cuasi-experimental. Concretamente se realiza una valoración test-retest, por lo que se realizaron las mismas pruebas al inicio y al final del tratamiento, después de tres meses.

Todos los participantes fueron evaluados con un examen optométrico y los datos se recogieron en una ficha creada específicamente para el estudio, que incluía, por este orden:

- Agudeza visual (LogMAR) monocular y binocular con la refracción del sujeto.

- Retinoscopía (*Wellch Allyn, USA*).
- Refracción subjetiva con el foróptero VT-10 (*Topcon, Japan*).
- Mejor agudeza visual (logMAR) corregida (BCVA) con el test *Tumbling E Eye Chart* a 4,3 metros, (proyector *Topcon CC-100*).
- *Cover Test Uncover* y alternante en visión lejana y visión próxima.
- Test de 4 puntos de *Worth* en visión lejana y visión próxima.
- Estereopsis mediante 3 métodos, por este orden:
  - *TNO* (Lameris Instrumenten, Groenekan, ND),
  - *Randot Preschool* (Stereo Optical Co Inc, Chicago, IL)
  - Test de círculos de *Wirt* (Stereo Fly- Stereo Optical).
- Sensibilidad al Contraste monocular acromático (*Topcon CC-100*) (Mapa 2) en participantes de 4 a < 7 años o con dispositivo en ordenador participantes mayores de 9 años.
- Valoración visuo-perceptual con el *Test of Visual Perceptual Skills* (TVPS-R) (3rd Ed).

Para la evaluación psicomotora y psicosocial se utilizaron los test:

- ✓ Inventario de Desarrollo de *Battelle* (Newborg, Stock & Wnek, 1984)

- ✓ *Purdue Pegboard Test* (Tiffin, 1968)
- ✓ Entrevista semiestructurada (creada por el equipo investigador)

## **Características de los grupos de estudio y los tratamientos**

### **Grupo Control sin ambliopía (CG)**

El grupo control estaba formado por sujetos sanos con visión normal que cumplían todos los criterios de inclusión para este grupo. Fueron evaluados al inicio del estudio y tres meses después. Durante estos tres meses, no se les asignó ninguna tarea en particular.

### **Grupo con Parche (P)**

Los participantes debían usar un parche opaco en el ojo dominante durante 2 horas al día. Este tiempo de parche debía ser después de la escuela, mientras el niño estaba con los padres o un adulto cuidando al niño. Se les pidió que mantuvieran un registro semanal por escrito, utilizando un formulario estandarizado. El equipo investigador contactaba con los participantes de este grupo cada dos semanas, mediante mensaje telefónico o WhatsApp, con el fin de comprobar que el participante cumplía con el tratamiento de oclusión. Este registro semanal debía entregarse al equipo de investigadores en la visita siguiente.

## **Grupo con Aprendizaje Perceptual Monocular (MPL)**

El grupo de investigación ha desarrollado el juego llamado "Caras sonrientes", para ser utilizado en este estudio. El objetivo de la tarea es mejorar la AV del ojo ambliope, estimulando las respuestas sensibles al canal parvocelular. Como se ha comentado para desarrollar este juego se realizaron dos estudios preliminares que serán explicados en el Capítulo 6: Puesta a punto del dispositivo. En el estudio preliminar 1 se desarrolló una tarea inicial que fue adaptada posteriormente a la población infantil convirtiéndolo en el juego de las caras sonrientes. El estudio preliminar 2, permitió conocer si la luminancia del dispositivo podía interferir o no, en los beneficios de la tarea perceptual.

### ***Características de los estímulos y justificación del diseño MPL***

Las características de los estímulos y la tarea se eligieron para favorecer las respuestas de los mecanismos acromáticos sensibles al canal parvocelular sensible a la frecuencia espacial media-alta. El ruido de fondo ocupó un cuadrado de  $15^\circ$  por  $15^\circ$  y la cara del objetivo apareció en posición central, excepto en la última fase, cuando el contraste alcanzado era mínimo, la cara aparecía en posiciones aleatorias alrededor del centro del fondo. Toda la escena estuvo rodeada por un estímulo gris de la misma luminancia promedio ( $50 \text{ cd} / \text{m}^2$ ). El ruido de fondo, de igual energía en la banda de frecuencia espacial de  $[0.5, 2] \text{ cpd}$ , inhibió la detección por mecanismos sensibles a la baja

frecuencia espacial. El reconocimiento de objetos parece ser realizado por el área cortical temporal inferior (Bar et al., 2006; Gross, 2008; Tsao, Freiwald, Tootell & Livingstone, 2006). El canal parvocelular es el que media la detección de estímulos acromáticos, para cualquier combinación de frecuencias espaciales y temporales, excepto cuando la frecuencia espacial es baja y, al mismo tiempo, la frecuencia temporal es alta. Este canal mediaría la detección de contrastes en los estímulos estacionarios, la agudeza visual y las tareas de reconocimiento de la forma y el color (Chalupa & Werner, 2004).

El juego se desarrolló mediante una aplicación Matlab independiente (*The MathWorks, inc., Natick, MA, USA*), basada en la biblioteca COLORLAB. Sobre un fondo acromático se mostraba una cara esquemática acromática, que consta de ojos, boca y un contorno de cara redonda, privada de elementos que implican el género o la raza o que introduzcan un sesgo de género. La cara aparecía en la pantalla, con expresión sonriente o triste, a intervalos aleatorios. A la escena se le añadía ruido acromático aleatorio, de baja frecuencia espacial, para potenciar respuestas por mecanismos sintonizados a medias y altas frecuencias. La tarea del paciente era responder con un clic del ratón solo cuando la cara es sonriente. La cara aparece durante 300 ms. y el tiempo máximo de respuesta permitido fue de 1 s. La falta de respuesta durante ese intervalo se registró como un fallo. La tasa de éxito del paciente se calculó como el porcentaje de aciertos durante el juego. Tanto la respuesta a la cara sonriente como la falta de respuesta a la cara triste se contaron como aciertos.

### ***Descripción general de la tarea MPL***

Los niños entre 4 y 6 años de edad jugaban 20' al día y los niños mayores, 30', todos 6 días a la semana. Solo mientras jugaban al juego, los niños llevaban un parche ocular sobre el ojo dominante. El equipo investigador contactaba con los participantes de este grupo cada dos semanas mediante mensaje telefónico o WhatsApp, con el fin de comprobar que la tarea se realizaba y por si había alguna duda. Los participantes realizaron la tarea en casa. El programa registra automáticamente la hora de inicio y finalización de la tarea. A todos ellos se les recomendó un valor constante de 100 para el brillo del monitor. El valor del contraste del monitor recomendado fue de 50.

### **Grupo con Parche y Actividades en visión próxima (PA)**

Los procedimientos de la terapia de actividades en visión próxima, han sido descritos con detalle por otros autores (Getz, 1995; Griffin & Grisham, 2002; Scheiman & Wick, 2008). El objetivo de las actividades en visión próxima en monocular, es mejorar la AV del ojo ambliope mediante la estimulación foveal y aumentando la capacidad acomodativa.

### ***Características de los estímulos y justificación del diseño PA***

La literatura muestra los beneficios de las actividades en visión próxima, como se ha visto en la introducción (Holmes et

al., 2005; Scheiman et al., 2005b). No obstante, son pocos los estudios existentes y además la selección de las actividades en visión próxima se suele dejar abierta a “tareas en cerca”. Para este estudio, se seleccionaron actividades en visión próxima que todos los participantes pudieran realizar, incluso los más pequeños. La diferencia con otros estudios es que, en este, se han estipulado de manera concreta que actividades realizar y durante cuánto tiempo. En principio se pensó prescribir estas actividades 6 días a la semana, al igual que los otros dos tratamientos activos MPL y BPL. Sin embargo, en una experiencia preliminar con 3 niños, se observó que los niños no cumplían los 6 días, sino que realizaban la tarea 3/4 días por semana. Por esta razón, se planteó un objetivo más realista para los niños/as y sus familias o dicho de otro modo, que fuese más probable y fácil el cumplimiento: realizar la tarea 3 días por semana. Los ejercicios debían realizarse tres días a la semana durante 20' (niños entre 4 y 6 años de edad) o 30' (niños de 6 años de edad o mayores). Los pacientes visitaban la clínica cada dos semanas, para aprender nuevos ejercicios y entregar los formularios de registro de ese período transcurrido. En cada visita el participante realizaba los nuevos ejercicios bajo supervisión de la investigadora principal, para tener la seguridad de que los comprendía correctamente y además se entregaban instrucciones escritas, junto con un formulario de registro semanal, al adulto que acompañaba al participante.

### **Descripción general de la tarea PA**

Los ejercicios asignados (cada dos semanas) deben realizarse de forma monocular, con la refracción, si el paciente la requiere y un parche sobre el ojo fijador. El participante debe realizar cada día, un ejercicio de cada una de las tres categorías. Las tres categorías fueron entrenadas de forma secuencial:

- ✓ Ejercicios de acomodación: Tabla de Hart, Diana (en inglés *Macdonald Bull's eye*) y acomodación a tres distancias (cerca, medio, lejos).
- ✓ Ejercicios de fijación foveal y coordinación ojo-mano: resolver laberintos recorriéndolos, unir puntos en un dibujo punto a punto, introducir palillos redondos en pajitas, rellenar letras – o, b, d, q, p -, pinchar los huecos de letras.
- ✓ Entrenamiento de motilidad monocular: seguimiento de un puntero o una linterna de luz puntual, en monocular con el ojo ambliope.

### **Grupo con Aprendizaje Perceptual Binocular (BPL)**

El programa utilizado por el grupo BPL es un software surgido de los proyectos dirigidos por el profesor Dr. Santiago Martín González del Área de Expresión Gráfica en la Ingeniería (Departamento de Construcción e Ingeniería de Fabricación), de la Universidad de Oviedo.

### ***Características de los estímulos y justificación del diseño BPL***

Los participantes utilizaron el software VisionaryTool© durante los 3 meses de tratamiento, como sustituto de los parches. Este software consiste en un conjunto de mini juegos y pruebas organizados en tres diferentes categorías: monoculares, binoculares y estereopsis. Los participantes en este grupo realizan la tarea con gafas rojo-azul y el software prepara y envía diferentes imágenes a cada ojo (anáglifos), diseñadas de acuerdo con la categoría de terapia. Todos los juegos e incluso las pruebas de sensibilidad al contraste tienen un personaje en común, el perro Bowie, quien deberá realizar las tareas o actividades, con ayuda del usuario/a del juego.

La categoría monocular incluye dos pruebas o test diseñados para medir el umbral de sensibilidad de contraste en condiciones estáticas y dinámicas y también tres juegos, para entrenar y mejorar los valores de sensibilidad de contraste del paciente. Las pruebas permiten estimar la función de sensibilidad de contraste, aunque, con un dispositivo –monitor y gafas- sin calibrar colorimétricamente, el resultado sólo es válido cualitativamente, a efectos de seguir la evolución del paciente y para establecer la dificultad de los mini juegos, asegurando que el paciente está trabajando en su umbral perceptual.

Tanto las pruebas como los mini juegos utilizan parches de Gabor, a diferentes frecuencias y niveles de contraste, que

son vistos sólo por el ojo ambliope. El resto de la escena es vista por ambos ojos.

La categoría binocular incluye dos juegos en los que algunos objetos de la escena no se muestran (o se muestran con bajo contraste) al ojo dominante, con el fin de entrenar la supresión. También incluye marcas parpadeantes que se muestran sobre esos objetos para despertar el ojo ambliope, en caso de que aumente el porcentaje de fallos del participante.

### ***Descripción general de la tarea BPL***

- Prueba de sensibilidad de contraste monocular.
- Prueba de sensibilidad de contraste monocular Dinámica
- Mini juego “Caza Frisbees”
- Mini juego “Pincha Globos”.
- Mini juego “Come Galletas”.
- Prueba de “Dominancia”
- Mini juego “Cruzando el Río”.

Los niños entre 4 y 6 años de edad jugaban 20’ al día y los niños mayores, 30’, todos 6 días a la semana. Los participantes realizaron la tarea en casa. El programa registra automáticamente los niveles alcanzados de la tarea y el tiempo que ha dedicado a cada juego.

Una vez concluido el periodo de colaboración, se determinaron algunos inconvenientes que hacían pensar en no

tener en cuenta en el análisis estadístico, al grupo BPL. Teniendo en cuenta los problemas surgidos (datos perdidos en el sistema, variabilidad de los datos, posible error en el registro del ojo ambliope, curvas de sensibilidad al contraste), se realizó un análisis preliminar del grupo de tratamiento BPL junto con el resto de grupos. Los resultados mostraban que el grupo de aprendizaje perceptual binocular mejora significativamente en AV y en estereopsis al igual que el resto de grupos. Observando las medias quedaba en penúltimo lugar, justo delante del grupo con parche. Sin embargo, finalmente se consideró que lo adecuado era no incluir al grupo BPL en el análisis del presente estudio, ya que los resultados no ofrecían la suficiente fiabilidad y seguridad. Ahora bien, el grupo BPL se ha incluido en el análisis de las habilidades visuo-perceptuales en la línea base, con el fin de poder comparar los datos basales de los participantes ambliopes frente a los sujetos sin ambliopía, antes del periodo de tratamiento. Este grupo BPL también se ha incluido en el análisis final post tratamiento para observar si ha habido cambios en la percepción visual.

El número de participantes (n) en cada grupo del estudio fue:

- Grupo Control sin Ambliopía, n= 36
- Grupo con Parche, n= 18
- Grupo con Monocular Perceptual Learning, n= 18
- Grupo con Parche más actividades en visión próxima, n= 17
- Grupo con Binocular Perceptual Learning, n= 19

## RESULTADOS

Los resultados de la tesis están divididos en dos **Capítulos, 7 y 8.**

**El Capítulo 7,** responde a la pregunta ¿es posible cuantificar el efecto de la corrección óptica en niños ambliopes de 3 a <7 años que empiezan a usar la gafa por primera vez? (Objetivo A)

Para responder a esta pregunta se realizó un análisis con los datos de *Pediatric Eye Disease Investigator Group* (PEDIG). El análisis se hizo bajo la supervisión del Dr. Brendan Barrett de la University of Bradford (UK). Este Capítulo 7, contiene su propia introducción, metodología y resultados.

**El Capítulo 8,** engloba los resultados propios de la Tesis. Estos resultados están planteados para responder a los Objetivos, B, C, D, E y F. Cada objetivo contiene los resultados y la discusión de los mismos, ya que la metodología es común para los cinco Objetivos (B, C, D, E y F).

## CONCLUSIONES

1. Los datos estudiados, procedentes del PEDIG, han confirmado que la gafa debe ser el primer paso en el

tratamiento de la ambliopía. Sin embargo, no es suficiente, ya que los porcentajes de mejora son bajos.

2. Los tratamientos activos, como parche con actividades en visión próxima y aprendizaje perceptual en monocular, han resultado ser más eficaces en la mejora de agudeza visual y estereopsis, que el tratamiento convencional de parche, en la población estudiada de 4 a 12 años.
3. Se sugiere que las actividades en visión próxima, sean tenidas en cuenta como tratamiento para la ambliopía junto con 2 horas de parche, con el fin de acortar la duración de la oclusión e incrementar los resultados. La combinación de varios tratamientos, como parche más actividades en visión próxima, podría acortar la duración del tratamiento.
4. Los tratamientos de aprendizaje perceptivo monocular y actividades en visión próxima, son capaces de transferir sus resultados a las mejoras en la función binocular, mejorando el umbral de estereopsis.
5. La tarea perceptual monocular ha resultado poco atractiva para los participantes del estudio, lo cual ha tenido repercusiones en la disminución del cumplimiento de la tarea.

6. El grupo con aprendizaje perceptual monocular ha mejorado la sensibilidad de contraste en menor medida que los grupos de parche y parche con actividades en visión próxima. El dispositivo utilizado podría no ofrecer la suficiente precisión para detectar cambios en la sensibilidad al contraste.
7. La sensibilidad al contraste es una magnitud de interés para la población ambliope, al haberse detectado que algunos pacientes que mejoran su AV no mejoran necesariamente la CSF a medias y bajas frecuencias. Sin embargo, la fiabilidad del test Topcon CC-100 no es suficiente para realizar juicios clínicos fiables con estos pacientes.
8. El estudio de la sensibilidad a las frecuencias 12 y 18 cpg es de interés, ya que sus valores pueden ser un discriminador óptimo, después de la agudeza visual, para diferenciar la población ambliope de la población no ambliope.
9. La población con ambliopía, de 4 a <12 años presenta disminución de algunas habilidades visuo-perceptuales, como las relaciones espaciales y la memoria visual secuencial. Los tres tratamientos estudiados, con una duración de tres meses, han favorecido la mejora hasta acercarse a los parámetros de la población sin ambliopía.

10. La ambliopía tiene efectos negativos sobre la coordinación ojo-mano y sobre algunas variables de lectura que podrían dificultar la adaptación escolar. Sin embargo, la ausencia de diferencias en las habilidades de adaptación social puede indicar que los déficits detectados no son suficientes para influir en la adaptación psicosocial de los niños.

## **CONCLUSIONS**

1. Analysis of PEDIG data, have confirmed that spectacles should be the first step in amblyopia treatment. However, it is not enough, as the percentages of improvement are low.
2. Active treatments, such as patching combined with near vision activities and monocular perceptual learning, have proved to be more effective in improving visual acuity and stereopsis than conventional patch treatment, in the population studied from 4 to 12 years.
3. It is suggested that near vision activities be considered as treatment for amblyopia along with 2 hours of patch, in order to shorten the duration of the occlusion and improve the results. Combining several treatments, f.i. patching plus activities in near vision, may shorten the duration of treatment.
4. Treatments of monocular perceptual learning and near vision activities are able to transfer their results to

improvements in binocular function, increasing stereopsis.

5. The monocular perceptual task has proved unattractive to study participants, which has had repercussions on decreased task compliance.
6. The group with monocular perceptual learning has improved contrast sensitivity to a lower extent than the patch and patch group with near vision activities. The device used may not be accurate enough to detect changes in contrast sensitivity.
7. The study of contrast sensitivity in amblyopes is relevant, since some patients may show improvements in AV but not in their CSFs, in the low to middle-range frequencies. However, the reliability of the Topcon CC100 device is not enough to achieve reliable clinical assessment of these patients.
8. The study of contrast sensitivity at 12 and 18 cpd is relevant, since these values may be an optimal discriminator, after visual acuity, to differentiate the amblyopic population from the non-amblyopic population.
9. The amblyopic population, from 4 to <12 years presents a decrease in some visuo-perceptual skills, such as spatial relationships and sequential visual memory. The three treatments studied, with duration of three months, have favoured improvement to the point of approaching the parameters of the population without amblyopia.
10. Amblyopia has negative effects on hand-eye coordination and on some reading variables that could make school

adaptation difficult. However, the absence of differences in social adaptation skills may indicate that the deficits detected are not sufficient to influence the psychosocial adaptation of children.

# 1. Introducción





# 1. Introducción

## 1.1. Definición de ambliopía

La ambliopía es un trastorno neurológico de la visión del cual no se conoce el origen con precisión, sin embargo, se mantiene la hipótesis que es debida a una interacción binocular anómala o privación visual durante los primeros años de vida (von Noorden, 1985). La ambliopía fue descrita en 1700 y tratada mediante la refracción óptica completa y la oclusión del ojo con mejor agudeza visual (AV) (Daw, 1995). Cronológicamente hay tres definiciones relevantes de la ambliopía: a) disminución de la visión unilateral o bilateral, sin que se lleguen a detectar causas físicas en el examen del ojo y que, en ciertos casos, puede corregirse mediante métodos terapéuticos (Burian, 1969); b) una disminución de la agudeza visual en un ojo cuando es causada por una interacción binocular anómala, en uno o ambos ojos como resultado de la privación de la visión durante la maduración visual, para la cual no puede detectarse ninguna causa durante el examen físico del ojo o los ojos y que, en los casos apropiados, es reversible mediante medidas terapéuticas

(von Noorden, 1978) y c) desarrollo anómalo de la visión causado por una alteración fisiológica en el córtex visual que provocaría una disminución de la visión (Ciuffreda, Kenneth, Levi, Selenow, 1991). Estos últimos autores también establecieron que deben producirse una o más de las siguientes condiciones, durante la edad de plasticidad visual en la infancia: 1) anisometropía ambliogénica; 2) endotropía o exotropía constante unilateral; 3) isoametropía bilateral ambliogénica; 4) astigmatismo ambliogénico unilateral o bilateral; y 5) degradación de la imagen (Ciuffreda, Kenneth, Levi, Selenow, 1991). Es decir, incorporan en la definición, la verdadera condición neurológica del problema.

Posteriormente (Holmes, Repka, Kraker, & Clarke, 2006) la ha definido como un desorden en el neuro-desarrollo del córtex visual, que ocurre cuando la experiencia visual binocular se interrumpe durante la primera infancia. Se trata de una teoría que actualmente se mantiene como posible causa. Se ha definido la ambliopía (Gumustas et al., 2013; Li, Ngo, & Levi, 2015) como un desorden en el neuro-desarrollo; es decir que la ambliopía no es un simple problema visual, sino que, dado que la entrada de la información visual es atípica, es de interés no solo como un trastorno clínico, sino como un modelo humano de la interacción entre la entrada sensorial y el desarrollo neuronal.

La ambliopía se define como una agudeza visual reducida en uno de los ojos (en ocasiones los dos ojos), en dos o más líneas de agudeza visual, acompañada de uno o más factores

ambliogénicos conocidos, como estrabismo, anisometropía, alto error de refracción y catarata.

Las repercusiones en la vida cotidiana de las personas con ambliopía, también deben ser tenidas en cuenta y diversos estudios así lo indican. Tanto las personas tratadas con éxito como aquellas cuyo tratamiento ha fallado, pueden tener las opciones profesionales restringidas y menor calidad de vida (ver revisión de Carlton & Kaltenthaler, 2011). Se sabe que presentan disminución en el contacto social y problemas de auto-aceptación, cuando la ambliopía está asociada con estrabismo, así como déficits en la estimación de distancias y profundidad, desorientación visual y ansiedad por perder la visión en el otro ojo (van de Graaf et al., 2007). (Las repercusiones en la vida diaria, se analizarán en profundidad, en un apartado específico más adelante).

Para determinar si un sujeto es ambliope se utiliza sobre todo la agudeza visual, como se ha comentado anteriormente, sin embargo, se han estudiado otras limitaciones que presentan tanto a nivel monocular como binocular. Monocularmente, por ejemplo, existen déficits en agudeza espacial (Holmes & Clarke, 2006; Levi, Klein, & Yap, 1987) y en la sensibilidad al contraste (Hess & Howell, 1977; Levi & Harwerth, 1978). Binocularmente, la ambliopía provoca limitación en tareas que requieren identificar formas y/o movimiento (ver revisión de Hamm, Black, Dai, & Thompson, 2014) así como una severa ausencia de sensibilidad en la disparidad binocular (Holmes & Clarke, 2006; Levi & Klein, 1982). La resolución reducida y la pérdida de

binocularidad determinan el patrón del déficit visual (McKee, Levi, & Movshon, 2003), por lo que las habilidades relacionadas con la visión binocular como estereopsis y psicomotricidad, se verán afectadas. A nivel psicomotor, se tiene evidencia sobre la disminución de equilibrio en las personas con estrabismo y/o ambliopía (Zipori, Colpa, Wong, Cushing, & Gordon, 2018). Incluso si el déficit de agudeza visual se resuelve, muchos niños con ambliopía anisométrica tienen una estereopsis agudeza peor que la de los niños no ambliópicos de la misma edad (Wallace et al., 2011).

Se trata, por tanto, de una pérdida de función en un ojo (en ocasiones los dos) cuyas causas no se deben a una patología ocular, que ocasiona diversas consecuencias a las personas que la padecen. Sin embargo, aunque actualmente hay acuerdo en considerar la ambliopía, no solo como una pérdida de AV, sino también una pérdida de función visual y del neuro-desarrollo, resulta paradójico que sea básicamente la agudeza visual, la estereopsis y el examen de la salud ocular, las pruebas que determinan si un sujeto es ambliópico o no. Utilizar otras pruebas para determinar si el sujeto es ambliope o no, es uno de los objetivos de este estudio, así como realizar el seguimiento y la determinación del punto final del tratamiento.

## **1.2. Clasificación**

La ambliopía se puede clasificar según distintos criterios como la profundidad que presenta, es decir según la AV alcanzada por el ojo ambliope, por la presencia de factores ambliogénicos, e incluso también se determina la diferencia de

AV entre los dos ojos, es decir la diferencia interocular (IOD). El criterio de *Pediatric Eye Disease Investigator Group* (PEDIG) (Cotter, 2006) basado en la agudeza visual Snellen o logMAR determina que un sujeto es ambliope, cuando hay una diferencia interocular  $\geq 3$  logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR) líneas de agudeza y la presencia o historia de algún factor ambliogénico. Además, consideran un ojo ambliope, cuando la AV es inferior a 20/32 (0.2 logMAR). Por otra parte, en cuanto a la profundidad, el grupo PEDIG determina que la ambliopía es leve si es  $>20/40$ ; moderada si está entre 20/100 y 20/40 (Holmes et al., 2003; PEDIG, 2002); severa si es  $<20/100$  (Holmes et al., 2003). Sin embargo, otros investigadores (Stewart, Fielder, Stephens, & Moseley, 2002) en el diseño de los estudios *Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study Cooperative* (MOTAS), consideran que debe haber anisometropía y/o estrabismo junto con una diferencia de agudeza interocular de al menos 0.10 logMAR. Ambos criterios son muy similares ya que coinciden en que, para considerar un ojo ambliope, debe haber una diferencia de AV entre ambos ojos; sin embargo, el criterio de PEDIG es más estricto que el del grupo MOTAS, puesto que establece la diferencia interocular como  $\geq 0.3$  logMAR. Actualmente se suelen tomar como referencia, en la práctica clínica y también en la investigación básica y aplicada, los criterios de PEDIG.

La siguiente clasificación atiende a la etiología de la ambliopía. Principalmente se asocia con estrabismo, anisometropía o si suceden ambas condiciones a la vez y más raramente, con privación visual provocada principalmente por

ptosis o catarata congénita. Los factores ambliogénicos interfieren en el desarrollo normal de las vías visuales durante el período crítico de maduración. El resultado es una alteración estructural y funcional de la corteza visual y una visión deteriorada (Birch, 2013).

### 1.2.1. Ambliopía Anisométrica

Se entiende por anisometropía cuando existe una diferencia en el error refractivo entre el ojo derecho y el ojo izquierdo. El término “ambliopía anisométrica” será utilizado en este contexto cuando anisometropía y ambliopía se produzcan juntas. No se conoce ninguna indicación de que la anisometropía que acompaña a la ambliopía sea cualitativamente diferente de la anisometropía en ausencia de ambliopía. Sin embargo, no se puede decir lo mismo de la ambliopía que acompaña a la anisometropía (ver revisión de Barrett, Bradley, & Candy, 2013). Estos autores explican que, estrictamente hablando, cualquier diferencia en la refracción entre los dos ojos podría definirse como anisometropía; sin embargo, el término *anisometropía* se reserva para indicar las diferencias clínicamente significativas en la refracción de ambos ojos que exceden la cantidad de un criterio como por ejemplo  $\geq \pm 0.75D$  (Barrett et al., 2013). Se considera que la causa puede deberse a una diferencia en la longitud axial entre el ojo derecho y el ojo izquierdo, pero en algunos casos puede haber una diferencia refractiva (Cass & Tromans, 2008; O'Donoghue et al., 2013). Entonces, esta definición tiene en cuenta solo la esfera y

se podría clasificar como ambliope, a una persona con una diferencia en la esfera de más de  $\pm 0.75D$ , pero muchos de estos sujetos tienen astigmatismo (Dobson, Harvey, Miller, & Clifford-Donaldson, 2008; Qin, Margrain, To, Bromham, & Guggenheim, 2005) y por tanto es mejor criterio utilizar el equivalente esférico (Esfera + Cilindro/2). Por todo ello la anisometropía ha sido definida como la diferencia en la refracción esférico-equivalente entre los dos ojos. La diferencia establecida para determinar la anisometropía oscila según los autores; mientras unos autores determinan el valor  $\geq 1D$  como diferencia esfero-cilíndrica entre los dos ojos (Wong et al., 2000), otros establecen  $\geq 1.5D$  e incluso  $\geq 2D$  (Voo, Lee, & Oelrich, 1998). El grupo PEDIG (Cotter, 2006; Holmes & Clarke, 2006) establece como criterio de inclusión una diferencia de  $\geq 0.50D$  entre los dos ojos en equivalente esférico, y/o  $\geq 1.50D$  de diferencia entre los dos ojos, en el astigmatismo en cualquier meridiano.

La visión borrosa que tiene el ojo con mayor ametropía, durante la primera infancia, puede provocar un patrón de pérdida funcional (Levi, McKee, & Movshon, 2011b). Tanto la prevalencia como la severidad de la ambliopía están relacionadas con el grado de anisometropía (Jampolsky, 1955; Jampolsky et al., 1955; Tanlamai & Goss, 1979; Weakley, 2001).

El patrón de la ambliopía anisométrica (McKee et al., 2003) indica que una pérdida moderada de AV va asociada con una disminución de la Función de Sensibilidad al Contraste (CSF del inglés *Contrast Sensitivity Function*) en las frecuencias espaciales altas y medias (Bradley & Fremann, 1981).

La anisometropía también puede alterar el desarrollo de la estereopsis (Dobson et al., 2008). Se ha estudiado que la mayoría de los anisométricos puros con diferencias interoculares menores de 4 D retienen cierta estereopsis y el grado se correlaciona con la agudeza del ojo débil. No obstante, se ha sugerido que incluso una modesta diferencia interocular en el error refractivo puede influir en la función visual (Levi et al., 2011b). Existe evidencia acerca de cómo la anisometropía puede ser secundaria al estrabismo y refleja un fallo en el proceso de emetropización (Ingram, Gill, & Lambert, 2003). En cualquier caso, los autores coinciden en que la anisometropía altera el desarrollo de la visión y que suele ir ligada a la ambliopía.

### **1.2.2. Ambliopía Estrábica**

El estrabismo es una desviación de los ejes visuales, de forma que solo uno de los ojos se dirige hacia el objeto de fijación (Von Noorden & Campos, 2002). La prevalencia de la ambliopía estrábica oscila entre el 2.2% y el 4% (Birch, 2013). El patrón está asociado con una pérdida moderada de AV y la sensibilidad al contraste puede registrar un aumento en las frecuencias espaciales bajas, comparados con sujetos normales, mientras que hay una disminución para las frecuencias altas (McKee et al., 2003).

Una de las consecuencias de la ambliopía estrábica es la falta de estereopsis, sobre todo en los estrabismos de magnitud alta. Sin embargo, los microestrabismos (desviaciones inferiores

a 5 dioptrías prismáticas con correspondencia retiniana anómala) (Lang, 1968; von Noorden, 2002), pueden presentar algún nivel de estereopsis (Levi et al., 2011b; Tychsen, 2005). Junto con la falta de estereopsis coexisten dos efectos: la confusión y la diplopía. La confusión se produce por dos razones. Por una parte, el ojo ambliope recibe una imagen fuera de la fóvea, es decir con fijación excéntrica de forma que los rayos inciden fuera de fóvea y el sistema óptico tiene más aberraciones y por tanto la calidad de la imagen en retina se verá degradada. Por otra parte, aunque la imagen no esté degradada, puede ser distinta de la del otro ojo, ya que puede caer en una zona cuya densidad de células receptoras “conos” es menor (De Fez Saiz, Dolores, Viqueira Pérez, & Valentín, 2014). Por lo tanto, las imágenes no están correlacionadas y no podrán ser fusionadas (Tychsen, 2005). La diplopía se produce cuando la imagen del objeto focalizado cae fuera de la fóvea y fuera del área de Panun, (Pons Moreno & Martínez Verdú, 2004) por lo que el sistema visual no podrá fusionar las dos imágenes y no se conseguiría la visión haplópica. Estas limitaciones de la visión binocular cuando hay estrabismo, pueden acarrear la supresión del ojo con peor visión o al menos parte de la visión del campo central (Hess, 1991). La estereopsis, por tanto, está en función del tipo de ambliopía y a menudo se presenta más disminuida en la ambliopía estrábica que en la ambliopía anisométrica (McKee et al., 2003).

### **1.2.3. Ambliopía Mixta: anisometropía y estrabismo**

Se denomina mixta cuando se produce una combinación de los dos mecanismos, anisometropía y estrabismo, ocasionando ambliopía. Para un cierto grado de desequilibrio refractivo, los sujetos anisométricos estrábicos se comportan peor que los anisométricos sin estrabismo, de manera que la agudeza visual en el caso de ambliopía estrábica es 2.5 veces peor que para los no estrábicos, con similar anisometropía (Levi, McKee, & Movshon, 2011b). En cuanto a la estereopsis, también se verá disminuida por las razones que se han explicado para la ambliopía estrábica. Además, el patrón de la ambliopía mixta se asocia con una agudeza visual pobre, mientras que la CSF estará ligeramente reducida (McKee et al., 2003), sin embargo, otros estudios han demostrado, que la disminución de la CSF es desproporcionadamente alta en las frecuencias altas con respecto a las bajas (Bradley & Fremann, 1981; Hess, Campbell, & Greenhalgh, 1978; Hess & Pointer, 1985). Los diferentes métodos de medida utilizados en cada estudio, podrían estar influenciando los diferentes resultados.

### **1.2.4. Ambliopía por privación de estímulos**

La ambliopía por privación produce pérdida de visión como resultado de una degradación o ausencia en la formación de las imágenes de la retina y puede ser debido a una de las siguientes patologías: catarata infantil no operada, ptosis, hemangioma, hemorragias vítreas, persistencia de vítreo hiperplásico primario, afaquia o la oclusión prolongada para tratar la ambliopía del otro ojo (Antonio-Santos, Vedula, Hatt, &

Powell, 2014). La causa más frecuente de ambliopía por privación de estímulos es la catarata congénita infantil unilateral, que también puede ser bilateral, provocando degradación de la imagen (Ciuffreda, Kenneth, Levi, Selenow Arkady, 1991). La catarata congénita suele ir asociada a enfermedades oculares orgánicas como microftalmia, coloboma y atrofia óptica y en estos casos no se puede esperar una mejoría (Ciuffreda et al., 1991). El ojo queda bajo privación de estímulo hasta que la catarata es extraída y se proporciona la corrección óptica necesaria al ojo afáquico. El ojo afáquico puede seguir siendo objeto de anisometropía y aniseiconia, por lo que las alteraciones que se producen en el sistema visual en edades tempranas hace que este tipo de ambliopía sea particularmente grave (Birch, Stager, Leffler, & Weakley, 1998).

Los mecanismos de la privación de estímulos han sido estudiados en modelos animales. Normalmente en estos estudios referidos como *privación monocular*, solo se produce privación de forma en un ojo (Barrett, Bradley, & McGraw, 2004). Por ejemplo, se ha estudiado en monos, que induciendo borrosidad de forma experimental durante 25 a 31 días después del nacimiento, o estrabismo endotrópico, se produce una pérdida selectiva de sensibilidad a las altas frecuencias (Kozma & Kiorpes, 2003). También puede inducirse la privación por la sutura del párpado o una opacidad corneal. En este campo es importante un estudio (Hubel & Wiesel, 1970), que comprobaron en gatos como durante el período de alta susceptibilidad en la cuarta y quinta semanas de vida, el cierre del ojo solamente 3-4 días, conduce a una disminución abrupta en el número de

células que emergen de ambos ojos, así como a una disminución general en la influencia relativa del ojo previamente cerrado (Hubel & Wiesel, 1970). Posteriormente en monos se analizó que sucedía al mantener cerrado el párpado de un ojo durante la primera infancia, observando que se produce un marcado aumento, en la capa IV-G, de la anchura de las columnas del ojo abierto, y la correspondiente contracción del ojo cerrado (Hubel, Wiesel, & LeVay, 1977). También demostraron como LGN (del inglés *Lateral Geniculate Nucleus*) tenía una actividad intensa en las capas deprimidas. Todo ello sugiere que los cambios en las columnas fueron más severos cuando el cierre se hizo a las 2 semanas de nacimiento en lugar de a las 3, y más severos en el lado ipsilateral al cierre. Es de suponer que todos estos cambios afectaron a la función visual. Estos estudios han permitido comprender, por ejemplo, la importancia de la catarata congénita y poder evitar sus consecuencias de forma adecuada en muchos casos. En humanos, se sabe que una catarata unilateral, produce una ambliopía severa, si no es tratada en las primeras seis semanas de vida; operada en este periodo, se obtiene mejor agudeza visual (Birch et al., 1998).

### **1.2.5. Ambliopía isoametrópica**

Diferentes autores coinciden en definir la ambliopía isoamétrica (también llamada refractiva), como una afección bilateral que se produce cuando hay un alto grado de error de refracción y, por lo tanto, es borrosa la imagen de cada ojo (Tailor, Bossi, Bunce, Greenwood, & Dahlmann-Noor, 2015). El mecanismo que produce la ambliopía isoamétrica es un fallo

a la hora de activar la imagen foveolar de forma nítida, en ambos ojos y que tiene como resultado un desarrollo anómalo del córtex cerebral (von Noorden, 1981). La ambliopía isoametrópica, se debe a una privación formal de la visión y se caracteriza por una reducción bilateral de la agudeza visual, causada por errores de la refracción altos, generalmente hipermetropía (Kanski, Bowling, Nischal, & Pearson, 2012).) Dos estudios coinciden en que los sujetos con errores refractivos altos e iguales en ambos ojos, padecían ambliopía (Ciuffreda, Levi Dennis, Selenow, 1991; von Noorden, 1978). El criterio que se establece para pensar que la ambliopía isoametrópica pueda desarrollarse, es unánime: hipermetropía  $\geq 4D$ , miopía  $\geq 8D$  o astigmatismo  $\geq 2D$  (Tailor et al., 2015; Wallace et al., 2007; Ziylan, Yabas, Zorlutuna, & Serin, 2007). De forma similar, otro estudio concluye que los niños con hipermetropía  $\geq 4.5D$  tenían más probabilidades de tener ambliopía bilateral y por tanto deben llevar la compensación óptica, incluso si no se detecta estrabismo o preferencia de fijación, para reducir el riesgo de ambliopía (Klimek, Cruz, Scott, & Davitt, 2004). Se sabe que los niños responden positivamente a la aceptación y uso de la gafa, resolviendo la ambliopía con facilidad y sin necesidad de otro tratamiento (Maqsud & Arblaster, 2015). Quizá por esta razón este tipo de ambliopía refractiva, se ha infravalorado en cuanto a sus consecuencias y ha recibido menos atención que la ambliopía unilateral. De hecho, se ha estudiado que los niños menores de 7 años con ambliopía refractiva, alcanzan AV media de 0.12 logMAR después del tratamiento con gafa, con respecto a la AV (0.00 logMAR) de los niños de su edad con visión normal

(Maqsd & Arblaster, 2015). En resumen, este tipo de ambliopía, tiene mejor pronóstico, utilizando la gafa con la refracción necesaria, que las ambliopías anisométrica, estrábica y mixta, aunque también es necesario hacer un seguimiento para valorar la evolución.

### 1.3. Prevalencia

La prevalencia de la ambliopía ha sido estudiada por diferentes autores, debido a la importancia especialmente, dentro de la población pediátrica. Clínicamente la ambliopía representa la causa más frecuente de deterioro visual durante la etapa de la infancia (Wong, 2012).

La revisión de Birch (2013) se centró en las publicaciones de 2001 a 2012 y estableció una prevalencia media de entre el 1,3% y el 3,6% (Tabla 1). En dicha revisión se recogen datos procedentes de diversos países y de diferentes grupos de estudio: *Baltimore Pediatric Eye Disease Study* (BPEDS) (Friedman et al., 2009; Giordano et al., 2009), *Multi Ethnic Pediatric eye disease Study* (MEPEDS, 2008), *Northem Ireland Child Healthy System* (NICHS) (Donnelly, Stewart, & Hollinger, 2005), *Avon Longitudinal Study of pregnancy and childhood* (ALSPAC) (Williams, 2009), *Rotterdam Amblyopia Screening Effectiveness Study* (RAMSES) (Groenewoud et al., 2010), *Swedish Child Health Care* (SCHC) (Kvarnstrom, Jakobsson, & Lennerstrand, 2001), *Sidney Pediatric Eye Disease Study* (SPEDS) (Pai et al., 2012), and *Sidney Myopia Study* (SMS).

	País	N	Edad	Estrab	Anisom	Ambliopía
BPEDS (Friedman et al., 2009; Giordano et al., 2009)	US	2546	0.5-6	2.2%	4.5%	1.3%
MEPEDS (Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study, 2008)	US	6014	0.5-6	2.4%	4.1%	2.0%
NICHS (Donnelly et al., 2005)	UK	1582	8-9	4.0%	-	2.0%
ALSPAC (Williams et al., 2008)	UK	7825	7	2.3%	-	3.6%
RAMSES (Groenewoud et al., 2010)	N	2964	7	-	-	3.4%
SCHC (Kvarnstrom et al., 2001)	S	3126	10	3.1%	-	-
SPEDS (Pai et al., 2012)	A	1422	2.5-6	-	-	1.9%
SMS (Huynh et al., 2006; Robaei et al., 2006)	A	1765	5-8	2.8%	2.6%	1.8%
Media (%)				2.8%	3.8%	2.4%

Tabla 1. Prevalencia de estrabismo, anisometropía, y ambliopía en el periodo 2001-2012 basada en estudios de población pediátrica. Estrab: estrabismo; Anisom: anisometropía. US: United States, UK: United Kingdom, N: Netherlands, S: Sweden, A: Australia. Tabla adaptada de Birch, 2013.

La Tabla 1, muestra que la prevalencia en función de los tipos de ambliopía, depende de la edad; durante la infancia en menores de tres años, la ambliopía afecta al 50% de los niños que padecen estrabismo y alrededor de un 18% de los niños que tienen anisometropía (Birch, 2013). Por el contrario, esta relación parece cambiar en los adultos con un 50% de ambliopía con anisometropía y un 19% de ambliopía estrábica (Attebo et al., 1998). Una posible explicación a este hecho es que la

anisometropía puede estar presente temprano, pero requiere una duración más larga que el estrabismo, para convertirse en un factor etiológico y causar ambliopía, principalmente después de los tres años de edad (Birch, 2013).

Una revisión sistemática y meta análisis más reciente (Hashemi et al., 2018) ofrece resultados similares indicando que la prevalencia estimada de ambliopía fue de 1.75% (IC 95%: 1.62 - 1.88), con la estimación más alta en la Oficina Regional Europea (3.67%, IC 95%: 2.89 – 4.45) y la más baja en la Oficina Regional Africana (0.51%, IC 95%: 0.24 – 0.78). Se observa que hay un rango en las cifras y en estos resultados influye la región estudiada, el tamaño de la muestra y el criterio para la definición de la ambliopía. En los resultados de este estudio cabe señalar que 25 de los 73 artículos proceden de la *World Health Organization*, Oficina Regional del Pacífico Occidental (*WHO-Western Pacific Regional Office*). Por el contrario, el grupo de edad, la fecha de publicación y la causa de la ambliopía no tuvieron un efecto significativo sobre la heterogeneidad.

Independientemente de la edad, algunos estudios encuentran diferencias en la prevalencia de la ambliopía, en función de la raza. Por ejemplo, Friedman et al., (2009) del grupo BPEDS, establecen el 1,8% en raza blanca no latinos y el 0,8% en afro-americanos, mientras que otro estudio (MEPEDS, 2008) encontraron el 1% en afro-americanos y el 1,4% en niños hispano-latinos, pero sin diferencias significativas por raza. Las causas que pueden influir en las diferencias entre los dos estudios, sugeridas por los propios autores, son, el estrabismo

en el país de origen, la mezcla racial de los niños, las diferentes condiciones socioeconómicas, las ratios de prematuridad y los trastornos neurológicos de la población examinada (Friedman et al., 2009).

Respecto a la ambliopía estrábica, los resultados son más homogéneos, ya que diferentes estudios (Pai et al., 2012; Robaei et al., 2006) informan que hay mayor relación entre hipermetropía y ambliopía que con la miopía. En concreto, Robaei et al. (2006) encontraron que casi la mitad de los pacientes con anisometropía presentaban también estrabismo. Además, el 58,6% de los pacientes ambliopes era hipermétropes, frente al 8,7% que eran miopes. Pai et al. (2012) revelan también una mayor relación entre hipermetropía y ambliopía que con la miopía, matizando que la severidad es mayor cuando va unida a hipermetropía. Estos datos se confirman (Hashemi et al., 2018) ya que determina que la causa más frecuente de ambliopía fue la anisometropía (61.64%). Por otra parte, la ambliopía por privación de estímulo es la que presenta menor prevalencia con respecto a la ambliopía estrábica o anisométrica (Barrett et al., 2004). La catarata congénita es una opacidad en el cristalino, suele ser bilaterales, aisladas, hereditarias y de morfología total o nuclear. La detección en el nacimiento o en una edad muy temprana es importante ya que de lo contrario puede producir ambliopía por privación. Las cifras epidemiológicas son: 4.24/10.000 (Intervalo de Confianza 95% 3.16-5.69). Estas cifras la convierten en una enfermedad rara según los estándares de la Organización

Mundial de la Salud (OMS). La mayor prevalencia se encontró en Asia (Wu, Long, Lin, & Liu, 2016).

Algunos países han analizado el coste económico que supone la ambliopía; por ejemplo, en Estados Unidos se ha estimado que la ambliopía sin tratamiento, supone una pérdida de US\$ 7.4 billones en producto interno bruto y, además un costo adicional de US\$ 341 millones para su prevención y tratamiento anualmente (Membreno, Brown MM, Brown GC, Sharma & Beauchamp, 2002). El servicio de pediatría de los ojos del *National Health Service* (NHS) de Reino Unido, registró que el 75% de las visitas estaban dirigidas al tratamiento y seguimiento de la ambliopía (Stewart, Shah, Wren, & Roberts, 2016). En adultos, se considera que es la causa más frecuente de ceguera monocular (Hess, Thompson, Gole, & Mullen, 2010a).

La investigadora Birch (2013) razona que, si existe una población de 625 millones de niños menores de cinco años en el mundo, más de 15 millones podrían tener ambliopía. Más de la mitad de ellos no serán identificados antes de llegar a la edad escolar (Wu & Hunter, 2006). Las consecuencias de no detectar y no tratar el estrabismo y la ambliopía a estas edades son conocidas: discapacidad visual permanente, efectos adversos en el rendimiento escolar, habilidades motrices finas deficientes, interacciones sociales y autoimagen disminuidas (Choong, Lukman, Martin, & Laws, 2004; Chua & Mitchell, 2004; O'Connor, Birch, Anderson, Draper, & FSOS Research Group, 2010; Packwood, Cruz, Rychwalski, & Keech, 1999; Rahi, Cumberland, & Peckham, 2006; Webber, Wood, Gole, & Brown,

2008), incluso efectos diferenciales a nivel de la percepción simultánea audiovisual, siendo mayor el porcentaje en función de parámetros como la severidad de la ambliopía, la etiología y la supresión (Richards, Goltz, & Wong, 2017).

Los porcentajes de la ambliopía en la población en diferentes países, oscilan entre el 1,75% hasta el 3,6% localizándose la mayoría en países europeos. Según la revisión de Hashemi et al., (2018) las diferencias se deben a la zona geográfica estudiada, el número de sujetos de la muestra y el criterio para definir la ambliopía. El conocimiento de la prevalencia de la ambliopía en los diferentes países y su estimación general en el mundo proporciona una mejor comprensión de su patrón. Todo ello puede ayudar a los responsables políticos a diseñar programas de cribado más eficaces, con el fin de que la ambliopía haya sido resuelta o al menos detectada y tratada, antes de llegar a la edad adulta.

#### **1.4. Ambliopía y periodo de plasticidad en el córtex visual**

Entre los neurocientíficos hay diferentes criterios en los aspectos que definen el periodo crítico para el desarrollo de los circuitos neuronales. En ocasiones se define de manera estricta, el período crítico como un subconjunto de períodos sensibles (Knudsen, 2004). Los períodos sensibles son ventanas de tiempo especiales en el desarrollo temprano de un animal, durante los cuales la experiencia tiene un efecto profundo en el cerebro, mientras que los períodos críticos son un caso especial

en el que la experiencia es absolutamente necesaria en períodos de desarrollo fijos para la función normal posterior (Hooks & Chen, 2007). La neurociencia se plantea con gran interés, la pregunta sobre qué mecanismos subyacen a la activación y regulación de los períodos críticos del sistema nervioso central. Los trabajos pioneros en el gato (Hubel & Wiesel, 1963), introdujeron la expresión "período crítico" en el desarrollo del sistema visual de los mamíferos. Desde una perspectiva neurocientífica, los modelos animales que desarrollaron, permitieron avanzar en los mecanismos subyacentes de la corteza visual y la plasticidad. Describieron el cambio fisiológico en la capacidad de respuesta de las neuronas en la corteza visual a la estimulación de la luz, cuando un ojo era privado de la visión a edad temprana. El cambio en el que el ojo puede excitar mejor a las neuronas en la corteza visual se denomina plasticidad de dominancia ocular (Hooks & Chen, 2007). Esta plasticidad es más robusta durante una edad de desarrollo específica y disminuye una vez que el gato envejece (Hubel & Wiesel, 1970). A partir de estos experimentos, Wiesel y Hubel propusieron que hay un período de desarrollo en el que los cambios en el entorno visual externo pueden alterar las conexiones neuronales preexistentes. Este periodo crítico fue establecido posteriormente en monos (Hubel, Wiesel, & Stryker, 1977; LeVay, Wiesel, & Hubel, 1980). Estos y otros estudios ayudaron a extrapolar ese periodo a humanos y también a conocer los mecanismos neuronales en la ambliopía por privación.

Siguiendo el criterio inicial de Hubel y Wiesel, se puede establecer que el periodo crítico debe incluir, como mínimo, el inicio de plasticidad robusta en respuesta a la experiencia sensorial, un período definido de tiempo cuando la inducción de la plasticidad es posible y un período de sensibilidad disminuida cuando la plasticidad para el mismo estímulo ya no se produce (Hooks & Chen, 2007). Por lo tanto, son tres las fases de plasticidad que definen el período crítico:

1. Período pre-crítico: la formación inicial de circuitos neuronales que no depende de la experiencia visual.
2. Período crítico: inicio de la plasticidad robusta en respuesta a la experiencia visual, es decir cuando el circuito formado inicialmente puede ser modificado por la experiencia.
3. Cierre del período crítico: después del final del período crítico, la misma experiencia visual ya no provoca el mismo grado de plasticidad, aunque el córtex aun presenta mecanismos de plasticidad.

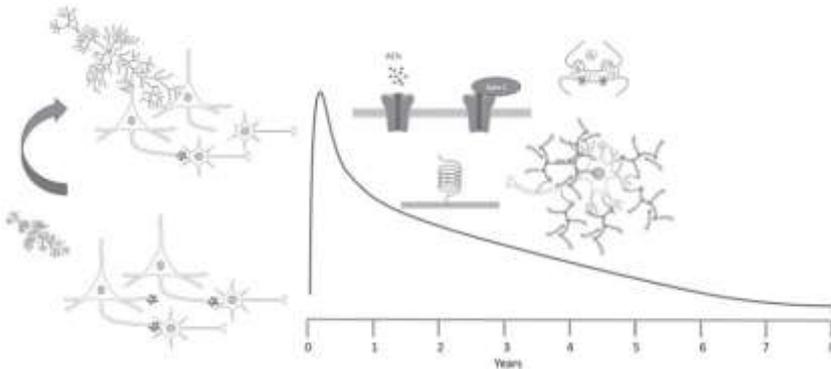
Las investigaciones en macacos se centraron en estimar los efectos de la privación visual monocular sobre el desarrollo de columnas de dominancia ocular en la corteza (Horton & Hocking, 1997). Observaron que la oclusión temprana tenía los mayores efectos sobre la corteza en desarrollo, con respecto al grado de contracción de la columna. La oclusión a la semana de edad causaba los cambios más severos. Al comparar con los cambios inducidos por la oclusión a las 5 semanas de edad, la contracción fue dos veces menor, mientras que la oclusión a las

12 semanas de edad no tuvo efecto sobre las columnas. También observaron que la salida del canal parvocelular del LGN (del inglés *Lateral Geniculate Nucleus*), que transmite información espacial fina a la corteza visual, se vio más afectada que la del canal magnocelular que transmiten el movimiento. En este estudio, sugirieron que el modelo del sistema visual del macaco tiene una relación más estrecha con el sistema visual humano que el del gato (Horton & Hocking, 1997), lo cual tuvo un peso influyente para futuras investigaciones. Actualmente hay certeza sobre la existencia de un "período sensible" en el desarrollo del sistema visual, durante el cual, si se produce privación visual y/o una interacción binocular anómala, como consecuencia se puede provocar ambliopía (Barrett et al., 2004; Hess, 2001; Kiorpes & McKee, 1999).

En el sistema visual, el desarrollo normal y la función correcta de los circuitos neuronales corticales dependen fundamentalmente de la nitidez de la imagen visual y de la percepción idéntica de los estímulos visuales de los dos ojos. Durante las etapas de desarrollo visual temprano la respuesta al entorno visual, de las neuronas corticales, es adaptativa, de forma que los mecanismos de plasticidad efectúan una respuesta neuronal acorde con la entrada visual (Kanonidou, 2011). Sin embargo, la ambliopía no se limita a los primeros 3 a 5 años de vida, sino que puede ser el resultado de estrabismo o anisometropía a cualquier edad, desde varios meses de vida hasta los 7 - 8 años de edad (Von Noorden, 2002), aunque parece difícil que pueda desarrollarse más allá del periodo crítico del desarrollo visual, sobre los 6-8 años (von Noorden, 1981).

Por ello inicialmente, fue sugerida una edad favorable para tratar la ambliopía, preferiblemente cuando la persona tiene menos de 6-7 años (Campos, 1995). Sin embargo, hay evidencia del tratamiento de la ambliopía más allá de los 7-8 años (Birnbaum, Koslowe, & Sanet, 1977) y, además posteriormente se confirmó mediante un estudio clínico aleatorizado, en jóvenes de hasta 17 años (Scheiman et al., 2005). Además, estudios más recientes han confirmado que la ambliopía puede ser tratada con éxito en la edad adulta (Hess, Mansouri, & Thompson, 2010; Polat, Ma-Naim, Belkin, Sagi, & Merzenich, 2004). No obstante, la plasticidad es máxima durante los primeros meses de vida, cuando la experiencia visual conforma los circuitos neuronales (ver revisión de Tailor, Schwarzkopf, & Dahlmann-Noor, 2017). En este proceso las interneuronas inhibitorias y las células canasta, positivas a parvalbúmina, establecen conexiones con las neuronas excitatorias de la corteza visual, modulan su actividad sináptica y desencadenan el inicio del "período crítico de plasticidad visual" (Figura 1). Las conexiones sinápticas, entre las neuronas que señalizan en tándem, se fortalecen y las conexiones sinápticas que no están sincronizadas se "podan". Con el aumento de la maduración cortical, los "frenos" funcionales y estructurales reducen la plasticidad, por ejemplo, Lynx-1 se une a receptores de acetilcolina, deposita moléculas de matriz extracelular tales como proteoglicanos de sulfato de condroitina, que forman redes perineuronales, e inhibición de mielina mediada por el receptor Nogo-66 del crecimiento de neuritas (Tailor et al., 2017). En concreto la maduración dependiente de la experiencia en las sinapsis excitatorias, de las

neuronas piramidales en el córtex visual primario (V1), termina el periodo crítico de plasticidad y esto quiere decir que la vía es independiente del tono inhibitorio de las interneuronas GABAérgicas (Huang et al., 2015). La maduración del proceso en V1 y las áreas extra-extradas, van asociadas a un refinamiento de las vías eferentes y como consecuencia un aumento de la estabilidad en la fijación central y en el alineamiento ocular (Tailor et al., 2017), lo cual es de gran importancia, ya que permitirá lograr una agudeza visual óptima, a la vez que no habrá estrabismo.



*Figura 1. Esquema del proceso de plasticidad. La plasticidad (línea inclinada) es mayor durante los primeros meses de vida, cuando la experiencia visual moldea los circuitos neuronales. (Tomada de Tailor et al., 2017).*

### **1.5. Déficit neurales en el procesamiento en presencia de ambliopía**

Desde los primeros estudios de Hubel y Wiesel (1959; 1962; 1963), se ha avanzado notablemente en el conocimiento de las bases neurales en la ambliopía. La mayor parte de las

investigaciones, en modelos animales y en humanos, con estudios electrofisiológicos, evidencian con claridad que en la retina y en LGN hay una función fisiológica normal en presencia de ambliopía (ver revisión de (Joly & Franko, 2014)). Sin embargo, en estudios realizados en humanos con OCT (del inglés *Optical Coherence Tomography*) no hay acuerdo en cuanto a si existen diferencias o no en el espesor de la mácula y la fovea. Respecto al córtex visual hay unanimidad a la hora de afirmar que hay diferencias entre ambliopes y normales.

Mediante técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional (fMRI) (del inglés *functional Magnetic Resonance Imaging*), se han estudiado los mecanismos neuronales de la ambliopía en humanos, lo cual ha supuesto un gran avance científico ya que ha permitido comparar los resultados en humanos, con los hallazgos en modelos animales. Posteriormente, las imágenes de difusión ponderada y las imágenes de tensor de difusión, del inglés *Diffusion Weighted Imaging* y *Diffusion Tensor Imaging* (DWI / DTI) han revolucionado la neuroimagen clínica (Huisman, 2010), puesto que las patologías se pueden detectar antes y con mayor especificidad que con las secuencias de imágenes de resonancia magnética convencionales. Además, estas técnicas permiten explorar la micro arquitectura del cerebro (Huisman, 2010). El tensor de difusión de la materia blanca o de los tractos de materia gris debe considerarse como una estructura tridimensional (Huisman, 2010). Actualmente también se trabaja con Multi-Echo fMRI (ME-fMRI), un avance de fMRI el cual se centra en mejorar la fidelidad de las señales de fMRI a través de

un proceso físico (Kundu et al., 2017). Todos estos avances permiten seguir profundizando en las bases neurales de la ambliopía en humanos.

En primer lugar, se analiza qué se conoce sobre la retina de los sujetos ambliopes (Tabla 2). Un estudio sugiere que la retina es el primer lugar que presenta diferencias en los sujetos ambliopes, con respecto a los sujetos con visión normal (Bruce, Pacey, Bradbury, Scally, & Barrett, 2013). Encontraron diferencias bilaterales en la estructura foveal de los ambliopes en comparación con sujetos con visión normal. Estas diferencias consistieron en un aumento del grosor de la fovea, una reducción de la profundidad de la fosa, a lo largo del meridiano horizontal y el aplanamiento de los lados nasal y temporal de la fosa foveal (Bruce et al., 2013). Un estudio anterior encontró resultados similares con un aumento del espesor foveal ( $12\mu\text{m}$ ) en niños ambliópicos de 6 a 12 años, comparando con los ojos de niños control (Huynh et al., 2009). Los estudios en los que incluyen sujetos control como es el caso de los dos citados, se establece que hay diferencias en la retina de los ojos ambliopes con respecto a los controles. Por el contrario, la mayoría de los estudios que analizan la topografía de la fovea en el ojo ambliope y lo comparan con el ojo dominante, concluyen que la retina del ojo ambliope es normal (Altintas, Yüksel, Ozkan, & Caglar, 2005; Yoon, Park, Baek, & Kong, 2005).

Otros estudios más recientes también coinciden en que existen diferencias en la retina de los ojos ambliopes. Uno de ellos compara el ojo ambliope con el ojo dominante mostrándose

diferencias significativas con mayor espesor macular central y la capa de fibras nerviosas de la retina peri papilar es más gruesa (Kasem & Badawi, 2017). Complementariamente, se ha determinado que existe un mayor espesor de la capa coroides en los ojos con ambliopía hipermetrópica, al comparar con el ojo dominante (Araki et al., 2017). Sin embargo, no sucede lo mismo en la ambliopía estrábica. Así, al comparar el grosor de la retina de varias capas de los ojos ambliopes, con el ojo dominante y con ojos sanos controles las diferencias no llegan a ser significativas. Ambos estudios, realizados con la misma técnica OCT muestran diferencias en la zona macular y foveal incluso comparando el ojo ambliope con el ojo dominante, no solo comparando con ojos de sujetos control. Sin embargo, a la vista de los diferentes estudios en los que se observan diferencias en la retina, no puede decirse que el conocimiento sea suficientemente claro, para establecer cuál es el primer lugar en el que hay una pérdida neural en la ambliopía.

En segundo lugar, se analiza qué se conoce sobre LGN (Tabla 2). Un estudio (sin fMRI) había informado que solo el 6% de las células en LGN envían la información hacia adelante, desde la retina hacia el córtex, en el caso del ojo ambliope, ya que la gran mayoría de las células tiene una función moduladora (Sherman & Guillery, 2002). La primera vez que se describió y mostró con imágenes, que LGN estaba afectado fue de gran relevancia; se publicó un caso clínico en el que mediante fMRI, se observó que LGN presentaba una pérdida selectiva para un estímulo que seleccionaba el canal parvocelular, en un sujeto ambliope anisométrico (Miki, Liu, Goldsmith, Liu, &

Haselgrove, 2003). Hay acuerdo en cuanto a las diferencias existentes en LGN en los ambliopes, ya que, se ha demostrado que los déficits funcionales se observan primero a nivel talámico, en LGN (Hess, Thompson, Gole, & Mullen, 2010b). A partir de estos resultados, se sugiere reconsiderar los modelos de ambliopía ya que están basados en una disfunción puramente cortical, así como también el papel de LGN en el desarrollo visual (Hess, Li, Mansouri, Thompson, & Hansen, 2009). Posteriormente este equipo, encontró que el mayor déficit de LGN es para estímulos modulados a lo largo del eje cromático, como L (Long) / M (Middle) opuesto al eje del espacio de color, lo que sugiere una pérdida selectiva de la función parvocelular en el LGN (Hess et al., 2010b). También se observó un déficit cortical que involucra todas las áreas visuales estudiadas (V1, V2, V3, VP, V3A, V4), y es mayor para las dos respuestas cromáticas, versus la respuesta acromática, como podría esperarse de una pérdida de segregación de las vías cromáticas en la corteza (Hess, Li, Lu, Thompson, & Hansen, 2010).

En tercer lugar, se analiza cómo es la comunicación entre LGN y el córtex (Tabla 2). En estado de reposo, la densidad de conectividad funcional (FCD del inglés *Functional Connectivity Density*), de corto y largo alcance entre las áreas visuales, las cortezas parietal posterior y frontal, están afectadas en la ambliopía (Wang et al., 2014). En los LGN se originan las vías geniculocalcarinas (o radiaciones ópticas), que se dirigen cada una a su corteza visual primaria. Por esta razón es posible que los fascículos relacionados con la corteza visual pudieran sufrir

algunos cambios. Seleccionando la radiación óptica, como región de interés se vio una reducción del número de voxels en las radiaciones ópticas posteriores (Xiao et al., 2007). Todo ello es consistente con las deficiencias observadas en la materia gris en ambliopes humanos, específicamente, una concentración y volumen deficientes detectados en el córtex visual y en LGN (Barnes et al., 2010; Hess et al., 2010a). Por tanto, hay unanimidad en que las vías geniculocalcarinas, como fascículos que interconectan las dos materias, no puede estar exentas de deficiencias, ya que la activación cortical depende de la transmisión eficiente de la información, a través de dichas fibras.

En cuanto a la materia blanca, dos estudios recientes confirman que está alterada en los sujetos ambliopes. Uno de ellos, realizado mediante la técnica de DWI y fibra tracto-gráfica (representación tridimensional de DTI), no encontraron diferencias significativas en las propiedades de difusión en las vías córtico-corticales, sin embargo, los pacientes con ambliopía mostraron una mayor difusividad media en las vías visuales tálamo-corticales. Los resultados sugieren que la ambliopía podría alterar de forma sistemática las propiedades de la materia blanca en las primeras vías visuales (Allen, Spiegel, Thompson, Pestilli, & Rokers, 2015). El otro estudio, también mediante DTI, demostró que los defectos visuales en la ambliopía anisométrica, impedían que la sustancia blanca se desarrollara bien. Además, en los sujetos ambliopes con anisometropía, observaron una disminución de los valores de FA (del inglés fractional anisotropy) en las radiaciones ópticas derecha, en el fascículo longitudinal inferior izquierdo, el

fascículo fronto-occipital inferior y el fascículo longitudinal superior derecho (Li et al., 2015). Debido a las alteraciones que hay en la vía visual entre LGN y el córtex visual de los sujetos ambliopes, se verá afectada la siguiente fase del proceso visual en el córtex.

En cuarto lugar, focalizamos la atención en el córtex (Tabla 2). Los estudios son numerosos y para conocerlo se utilizan diferentes técnicas de estudio como electrofisiología, fMRI o métodos psicofísicos. Todos ellos coinciden en las limitaciones del córtex en los ambliopes. Algunos revelan una reducción de las neuronas binoculares en V1, así como en el número de células que provienen del ojo ambliópico (Kiorpes, 2006; Wiesel & Hubel, 1963) en gatos y macacos respectivamente. El estudio de Blakemore & Vital Durand (1986) en primates informó de esta reducción de neuronas en las capas (IVc) del córtex estriado. Posteriormente, se realizaron estudios neurofisiológicos que evidencian, que el córtex estriado es neurológicamente anómalo en la ambliopía asociada a privación monocular, anisometropía y estrabismo (Hess, 2001).

Estudios con potenciales evocados en humanos revelan que existe una reducción y distorsión de los inputs visuales, en la zona encima del lóbulo occipital, indicando que la ambliopía se observa en el córtex extra-estriado (Barrett et al., 2004). Utilizando multi-electrodos, que recogían la información desde V1 y V2 en macacos con ambliopía inducida, demostraron que mucha información del ojo ambliope estaba disponible en una fase más temprana del proceso cortical de lo que se esperaba

en base a las pérdidas de sensibilidad al contraste (Shooner et al., 2015). Esto implicaría déficits en el procesamiento posterior debido a una disminución en la proporción relativa de señales que pasaban a las áreas extra estriadas.

Se sabe que la privación monocular durante más de una semana, provoca cambios en la expresión de proteínas sinápticas en la región central de la V1 (Beston, Jones, & Murphy, 2010; Murphy, Duffy, & Jones, 2004). Esos cambios sinápticos probablemente interrumpen el desarrollo de circuitos, que procesan señales visuales para obtener una agudeza de alta resolución y que conduce a un procesamiento neural anómalo y en consecuencia a una agudeza visual deficiente. En esta línea se ha estudiado un modelo de ambliopía en gatos por privación de estímulos (Williams et al., 2015), observándose cambios en V1, con la consecuente ambliopía. Sólo unas pocas horas de privación monocular causaron una pérdida rápida de proteínas receptoras de ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) en toda el área V1. Pero después de unos días de privación monocular, hubo recuperación en la periferia visual, dejando una pérdida de receptores de AMPA sólo en la región central de V1. Esta pérdida afecta incluso en condiciones binoculares. Estos resultados son importantes ya que se relacionan con la pérdida de AV central en los sujetos con ambliopía, y con el efecto *crowding* (o amontonamiento) que se produce en la ambliopía con estrabismo y también en la anisométrica (Hamm et al., 2014). No obstante, los científicos advierten que los modelos animales, aunque son importantes para el conocimiento, no podemos estar seguros de que ocurra

de la misma forma en los humanos con ambliopía. Por ejemplo, la pérdida provocada por la privación monocular durante dos semanas se asemeja más a las deficiencias que tienen los humanos ambliopes, que cuando la privación monocular se realiza durante tres semanas (Williams et al., 2015).

Hay evidencia en gatos estrábicos, de una actividad coordinada reducida entre las neuronas del ojo ambliópico que van hacia V1 (Joly & Franko, 2014) y se piensa que este podría ser el origen de la falta de trasmisión hacia áreas corticales más altas.

Otra área afectada es el área media temporal (MT del inglés *middel temporal*) en V5 (Tabla 3), con células especializadas en detectar el movimiento, la localización en el espacio y la disparidad binocular. Analizada en macacos, se ha visto que muy pocas células del área MT responden a la estimulación del ojo ambliópico, comparado con el ojo dominante (El-Shamayleh, Kiorpes, Kohn, & Movshon, 2010). Además, un estudio en el que medía el seguimiento visual atento de objetivos móviles, los resultados mostraron una actividad reducida en el área MT+ para ambos ojos en pacientes ambliópicos, en comparación con los sujetos control (Secen, Culham, Ho, & Giaschi, 2011).

En cuanto a las áreas de alto nivel en pacientes ambliópicos, hay pocos estudios que las examinen, según indican en la revisión de Joly & Frankó (2014). Sin embargo, hay constancia de una reducción de respuestas a la estimulación del ojo ambliópico en V4+/V8 (Tabla 3) y el área lateral occipital,

comparada con V1/V2, tanto en ambliopes estrábicos como anisométricos (Muckli et al., 2006). Esto sugiere que hay un fallo en la transmisión desde áreas bajas (bajo nivel) hacia áreas visuales altas (alto nivel) (Joly & Franko, 2014).

En resumen, actualmente no hay suficiente claridad, en cuanto a si hay o no diferencias en la retina (Tabla 2). Los estudios que sí muestran diferencias en la fovea, han comparado sujetos ambliopes con sujetos controles. Por otra parte, los expertos coinciden en que desde LGN hasta el córtex visual, existen una serie de déficits neuronales que afectan al procesamiento visual. Por tanto, si la materia gris, encargada del procesamiento de la información y la materia blanca, con funciones de transmisión de la información cerebral, presentan diferencias en las personas con ambliopía, el procesamiento de la información visual, a partir del córtex visual, podría estar también afectado. Finalmente, hay unanimidad en la alteración que existe en el córtex visual, tanto a nivel del área estriada como del área extra estriada.

Estructuras proceso visual	Diferencias Ambliopes vs No ambliopes	Autores	Método medida	Humanos/ animales
<b>Retina</b>	Fóvea de ambliopes: mayor grosor	Bruce et al., 2013 Huynh et al., 2009	OCT (sujetos ambliopes vs sujetos normales)	Humanos
<b>Retina</b>	Fóvea de ambliopes: mayor grosor	Kasem et al., 2017	OCT (ojo ambliope vs ojo no ambliope)	Humanos
<b>Retina</b>	Fóveas idénticas	Altintas et al., 2005 Yoon et al., 2005	OCT (ojo ambliope vs ojo no ambliope)	Humanos
<b>LGN</b>	Perdida selectiva para el canal parvocelular	Miki et al., 2003 Hess et al., 2009b	Funtinal resonance Magnetic (fMRI)	Humanos
<b>LGN →Córtex visual</b>	Afectadas vías geniculocalcarinas en ambliopes. Reducción nº de voxels en radiaciones ópticas posteriores	Wang et al., 2014 Xie et al., 2007	Functional Connectivity Density (FCD)	Humanos
<b>LGN y córtex visual</b>	Materia gris ambliopes con menor concentración y volumen	Barnes et al., 2010 Hess et al., 2010a Mendola et al., 2005	Diffusion Weighted Imaging (DWI)	Humanos
<b>Vías tálamo-corticales</b>	Materia blanca ambliopes con mayor difusividad en vías tálamo - corticales	Allen et al., 2015 Li et al., 2015	Diffusion Tensor Imaging (DTI)	Humanos

Tabla 2. Resumen de las diferencias que presentan algunas estructuras en los sujetos ambliopes frente a los no ambliopes. Las diferencias halladas respecto a la retina, varían de unos estudios a otros. En el resto de áreas (LGN, Córtex visual y vías tálamo-corticales) hay unanimidad en que los sujetos ambliopes, presentan diferencias significativas con respecto a sujetos control sin ambliopía.

### **1.5.1. Déficits en las funciones visuales**

El procesamiento de las frecuencias espaciales se estudió previamente en monos jóvenes (Kiorpes, Kiper, O'Keefe, Cavanaugh, & Movshon, 1998; Movshon et al., 1987) induciéndoles borrosidad y observaron que presentaban como consecuencia, una resolución espacial reducida y una pérdida selectiva de neuronas que sintonizan con las frecuencias espaciales altas. Sin embargo, el déficit de procesamiento en la ambliopía no se limita a las frecuencias espaciales altas (Gstalder & Green, 1971; Harwerth & Levi, 1978; Hess & Howell, 1977), relacionadas con la AV, sino que también implica un procesamiento limitado de frecuencias espaciales bajas y medias en movimiento global (Aaen-Stockdale & Hess, 2008) y para la forma global (Simmers & Bex, 2004). Esto sucede en las tres formas de ambliopía, debidas a anisometropía, estrabismo y privación.

Según el estudio mencionado en el apartado anterior (Wang et al., 2014), los resultados sugieren que la deficiencia crónica de la información visual en la ambliopía no sólo afecta a las conexiones funcionales de corto alcance del cerebro, entre las vías visuales y en la corteza frontal, lo cual es importante para el control cognitivo, sino que además afecta a las conexiones funcionales de largo alcance entre las áreas visuales, las corticales parietales posteriores y frontales. Todo ello está relacionado con las acciones guiadas visualmente, con la modulación de la atención viso-espacial y con la integración de la información relevante.

Mediante DTI, se han obtenido resultados correlacionados positivamente con la agudeza visual (Li et al., 2015) Estos resultados se relacionan con los fascículos asociados con las vías visuales dorsal y ventral, que pueden ser responsables de la deficiencia que tienen las personas con ambliopía, en la discriminación de objetos y en la estereopsis. Las reducciones reflejaban la severidad de la ambliopía. Los valores de FA estaban aumentados en la parte posterior derecha del cuerpo caloso (CC), con un tamaño de efecto medio, que puede deberse a un efecto de compensación. Respecto a este aumento de FA en el cuerpo caloso, (Li et al., 2015) concluyen que no hay correlación entre este y la AV.

Se han observado también otro tipo de déficits perceptuales de alto orden (Hamm et al., 2014) que implican alteraciones en la vía ventral, y que afectan a la percepción de forma global y la detección global de contornos. Además, sugieren alteraciones en el área extra estriada de la vía dorsal como V5 (Tabla 3). Esta área es la responsable de recoger la señal para reconstruir e interpretar el patrón global de objetos en movimiento.

Los déficits en el procesamiento visual de los ambliopes, por tanto, no solamente se limitan a la pérdida de resolución espacial, la sensibilidad al contraste y la visión binocular, sino que se observan otras alteraciones, por ejemplo, de tipo perceptivo, que implican diferentes áreas corticales (Wong, 2012). Por esta razón el estudio de la ambliopía en humanos, también es relevante para la neurociencia cognitiva, ya que

permite conocer como es la experiencia visual binocular, coordinada con el desarrollo de la visión. Los déficits se pueden clasificar en dos grupos: a) procesamiento local, en el que está alterada la percepción de elementos individuales en una escena visual y b) procesamiento global, en el que las alteraciones afectan a la integración de elementos múltiples a través del espacio y el tiempo (Hamm et al., 2014).

#### **1.5.1.1. Procesamiento local de la ambliopía**

La ambliopía se concibe principalmente como un trastorno de la visión espacial, como lo refleja el énfasis clínico en la disminución de la agudeza visual del ojo ambliope. Las deficiencias en el procesamiento local frecuentemente están relacionadas con alteraciones en la corteza visual primaria V1, que contiene células con campos receptivos pequeños y, por lo tanto, muestra regiones limitadas de la imagen en la retina (Hamm et al., 2014). Para evaluar el procesamiento local se utilizan como estímulo, redes sinusoidales con ventana espacial de Gauss (parches Gabor). Los estímulos utilizados para procesamiento espacial de primer orden se definen por su luminancia, sin embargo, los estímulos de segundo orden se definen por algo distinto a la luminancia (Hamm et al., 2014). Por ejemplo, en la Figura 2 se observa una variación en el contraste donde a su vez, los estímulos pueden ser modulados espacial o temporalmente.

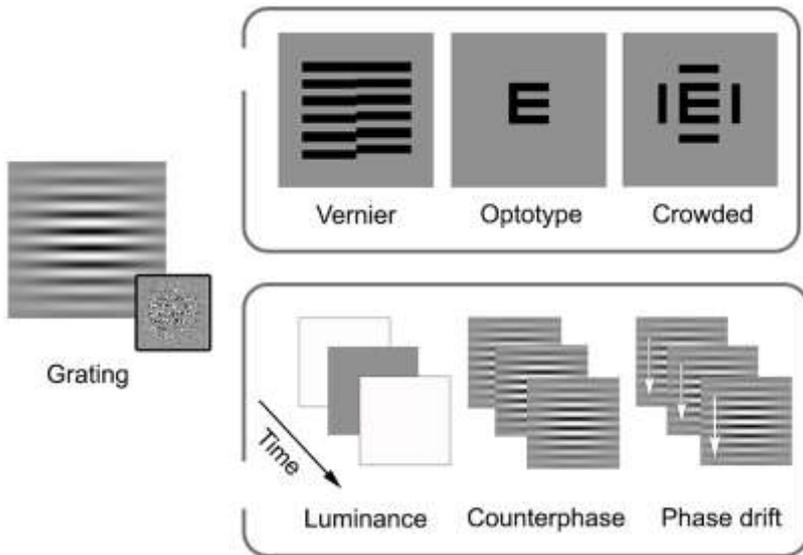


Figura 2. Ejemplos esquemáticos de estímulos comúnmente utilizados en estudios de procesamiento local y agudeza visual en la ambliopía. (Tomada de Hamm et al., 2014).

Se han detectado otras limitaciones en el procesamiento espacial en sujetos ambliopes. Al comparar la agudeza visual de resolución medida con redes sinusoidales, la agudeza Vernier (considerada como hiperagudeza y también llamada de alineamiento) (Levi & Klein, 1985) y la agudeza con optotipo (Levi & Klein, 1982; Levi et al., 1987; Levi, Klein, & Hong, 1994a; Levi, Klein, & Hong, 1994b), se observó que los sujetos con ambliopía y estrabismo presentaban déficits en la agudeza con optotipo y la agudeza Vernier desproporcionadamente mayores, con respecto al déficit en la agudeza de resolución con redes sinusoidales. Sin embargo, los sujetos con ambliopía anisométrica mostraban déficits casi proporcionales entre la

agudeza con optotipo y la agudeza Vernier, frente al déficit de la agudeza con redes (Levi & Klein, 1982; Levi et al., 1985). Posteriormente se encontraron resultados en la misma línea (Birch, Swanson, & Wang, 2000).

Existe otro déficit espacial característico de los sujetos con ambliopía, es el efecto “*crowding*” o de amontonamiento, (Levi et al., 1985). El efecto *crowding*, se define como el deterioro en el reconocimiento o detección de un objeto cuando está flanqueado por distractores (Stuart & Burian, 1962). Cuando en el optotipo se presenta una letra aislada, es más fácil identificarla que cuando se presenta rodeada de otras letras o barras adyacentes (Levi & Carney, 2011a). Estas deficiencias podrían deberse a varias razones: i) reducción en el número de neuronas corticales (Levi et al., 1987), ii) mayor ruido interno en las neuronas corticales (Hess, Wang, Demanins, Wilkinson, & Wilson, 1999), iii) interacciones laterales anómalas (Polat, Sagi, & Norcia, 1997) y iv) factores atencionales y/o movimientos oculares imprecisos (Bedell, Yap, & Flom, 1990). Hay que tener presente que este efecto *crowding*, no solo ocurre con las letras de un optotipo, también les sucede a las personas ambliopes, en la vida diaria con los objetos, las caras, incluso las formas (Levi & Carney, 2011a). Además, este efecto se produce tanto en ambliopes estrábicos (Stuart & Burian, 1962) como en ambliopes anisométricos, sin embargo, en estos últimos tiende a ser menos pronunciado (Levi & Caney, 2011a).

El procesamiento espacial de segundo orden, está afectado en los sujetos ambliopes. Se ha observado que los

sujetos con ambliopía estrábica y anisométrica unilateral, tienen más dificultades que los sujetos control para juzgar la orientación de los estímulos de segundo orden (Mansouri, Allen, & Hess, 2005). Además, comprobaron que este déficit estaba presente tanto para el ojo ambliópico como para el ojo dominante, lo cual implicaría un deterioro que afecta a la corteza visual extra-estriada, donde las células tienden a ser binoculares (Mansouri et al., 2005).

El efecto de la ambliopía en la detección y el procesamiento de los cambios locales, a lo largo del tiempo (visión temporal), parece ser menos pronunciado que el efecto sobre la visión espacial. La detección de parches Gabor en contrafase (del inglés *counterphasing or drifting*) no se ve afectada por la ambliopía estrábica, cuando se tienen en cuenta los déficits en el procesamiento espacial (Hess et al., 1978; Hess & Anderson, 1993). También se sugirió que existen déficits en el procesamiento global del movimiento concretamente en tareas de coherencia global (Simmers, Ledgeway, Hess, & McGraw, 2003). Sin embargo, otros estudios con observadores con ambliopía estrábica y anisométrica, realizaron normalmente tareas de procesamiento temporal, teniendo en cuenta los déficits espaciales (Hess, Mansouri, Dakin, & Allen, 2006; Qiu, Xu, Zhou, & Lu, 2007). Las posibles discrepancias en cuanto a la dificultad del procesamiento de la forma (Mansouri et al., 2005) y el movimiento en la ambliopía, podrían explicarse en base a un problema selectivo en la separación de la señal del ruido en la tarea típica de coherencia global (Hess et al., 2006).

Puede afirmarse que la ambliopía tiene un impacto significativo en el procesamiento cortical de la información espacial local. La ambliopía unilateral produce mayores pérdidas de visión espacial en el ojo afectado que la ambliopía bilateral. Este déficit adicional en casos unilaterales, probablemente refleje procesos competitivos o inhibitorios entre las aportaciones de los dos ojos durante el desarrollo (Birch et al., 1998). Los déficits en la hiperagudeza y el efecto de amontonamiento, también se han relacionado con la binocularidad en observadores en condiciones monoculares, lo que demuestra mayores deficiencias de las que cabría esperar en función de su agudeza. El efecto de la ambliopía en el procesamiento del movimiento local es menos pronunciado, y solo se conocen déficits menores para los estímulos de primer orden en los casos graves de ambliopía por privación. Sin embargo, la percepción de los estímulos espaciales y temporales de segundo orden parece ser pobre en todos los tipos de ambliopía, afectando tanto al ojo ambliope como al ojo contralateral. El procesamiento del movimiento de segundo orden puede basarse en locus anatómicos más allá de V1 (Dumoulin, Baker Jr, Hess, & Evans, 2003). Por lo tanto, es posible que los déficits en el procesamiento de estímulos de segundo orden involucren la función anómala de áreas visuales extra estriadas (Tabla 3) (Hamm et al., 2014) lo cual podría afectar a los procesos cognitivos.

## Procesamiento global de la ambliopía

Se cree que las alteraciones del procesamiento global implican áreas extra-estriadas (áreas corticales más allá de V1). Estas áreas contienen células que tienden a tener campos receptivos más grandes, integran señales que surgen de etapas tempranas de la vía visual y juegan un papel relevante en la segregación señal-ruido (Born & Bradley, 2005).

La corteza extra-estriada se compone de un gran número de áreas identificables que reciben inputs separados y organizados retinotópicamente (Zeki, 1978). Hay dos corrientes de procesamiento en primates: la corriente dorsal que conduce al córtex parietal y la corriente ventral que conduce al córtex temporal (Mishkin et al., 1983; Ungerleider et al., 1983; Van Essen, Anderson, & Felleman, 1992). La corriente dorsal implica las áreas, MT y medial superior temporal (MST) (del inglés *Medial superior temporal*) y parece que interviene en el procesamiento del movimiento y la localización de los objetos en el espacio. La vía ventral por su parte, incluye las áreas V4 e ífero-temporal córtex (IT) y podría mediar en el procesamiento espacial de la forma e incluso puede asociarse con la discriminación perceptual de la forma y el contorno. Sin embargo, un estudio posterior (Kourtzi, Bulthoff, Erb, & Grodd, 2010) sugirió que las áreas MT y MST, también analizan la forma del objeto, por tanto, no existe tanta dicotomía como se pensaba, entre las funciones de ambas corrientes dorsal y ventral.

El área MT, responsable del procesamiento del movimiento y la localización en el espacio, ha sido estudiada

desde diferentes perspectivas. En concreto a nivel de la motilidad ocular, se ha confirmado que los ambliopes presentan limitaciones en la iniciación de los movimientos sacádicos y en su ejecución (Niechwiej-Szwedo, Goltz, Chandrakumar, Hirji, & Wong, 2010), también en la planificación y ejecución de los movimientos de alcance (Niechwiej-Szwedo, Goltz, Chandrakumar, Hirji, & Wong, 2011), así como en la coordinación ojo-mano (Niechwiej-Szwedo et al., 2011).

Un estudio en el que los participantes debían realizar un seguimiento visual atento de 1, 2 o 4 objetivos móviles (Secen et al., 2011), se exploraban seis áreas cerebrales: V1, MT+, lóbulo parietal superior (SPL), campos oculares frontales, anterior intraparietal sulcus (IPS) y posterior IPS. Los autores informaron que la activación en todas las regiones de interés, excepto V1, aumentó con carga atencional en ambos grupos. MT+ fue menos activa en ambos ojos del grupo ambliópico en relación con los controles, para la visualización pasiva y cada una de las condiciones de seguimiento. IPS anterior y los campos oculares frontales fueron menos activos con el ojo ambliope mirando los cuatro objetivos. Estos resultados implican tanto a los sistemas de movimiento pasivo de bajo nivel como a los sistemas de movimiento activo de alto nivel en el déficit de seguimiento de objetos múltiples en la ambliopía.

El procesamiento global del movimiento puede utilizar no solo información de luminancia definida (1º orden), sino también información del contraste definido (2º orden) por ejemplo, en puntos aleatorizados. Así lo sugieren Simmers, Ledgeway, Hess

& McGraw (2003) que mostraron que existen déficits en el procesamiento global del movimiento en humanos ambliopes, que no están relacionados con la sensibilidad al contraste, lo cual implica deficiencias en la corteza extra-estriada y más específicamente en la vía dorsal. La Figura 3 muestra los estímulos utilizados en dicho estudio.

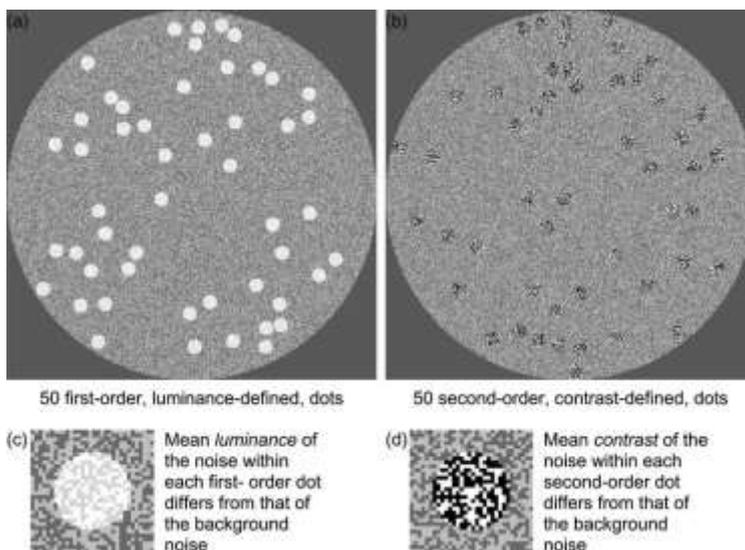


Figura 3. Representación de una imagen de los estímulos de movimiento global de primer orden (luminancia definida) y segundo orden (contraste definido) (a y b respectivamente). Para mayor claridad, se muestra una vista ampliada de un solo punto de primer orden (c) y un solo punto de segundo orden (d). (Tomada de Simmers et al., 2003)

Estos avances permitieron desarrollar otro estudio psicofísico (Simmers, Ledgeway, & Hess, 2005), que sugiere déficits en el procesamiento global del movimiento y en la orientación global, de los sujetos ambliópicos.

En cuanto a la percepción de la forma global, esta también requiere, al igual que el movimiento global, la integración de las señales locales. Tras las evidencias en modelos animales y las imágenes fMRI en humanos se sugiere que la integración de la forma local implica las áreas V2 y V4 junto con la señalización de neuronas de V4, de información compleja como la curvatura y las formas hiperbólicas (Hamm et al., 2014). Esto sugiere que el procesamiento de la forma, implica una distribución en las redes neurales con áreas que probablemente incluyen un “*feed-back*” o retroalimentación y un “*feed-forward*” o alimentación, entre las conexiones del córtex primario y el córtex extra estriado ventral (Moratti, Mendez-Bertolo, Del-Pozo & Strange, 2014).

En resumen, en las personas con ambliopía, hay evidencia de un déficit específico para el movimiento global, además de los que se arrastran del procesamiento local anómalo. Para la forma global, los estudios existentes sugieren que hay un déficit (Husk & Hess, 2013; Simmers et al., 2003). Los pacientes con ambliopía por privación bilateral parecen tener un peor rendimiento, que los pacientes con ambliopía por privación unilateral para tareas globales. Este resultado es contrario a lo que sucede en los déficits de procesamiento local, que son más marcados en la privación unilateral (Elleberg, Lewis, Maurer, Brar, & Brent, 2002; Lewis et al., 2002) y sugiere que la entrada monocular a las áreas extra estriadas, durante la primera infancia, permitirían un desarrollo más normal del procesamiento global que si no hay ninguna entrada en absoluto. A continuación, se resumen estos aspectos en la Tabla 3.

Área Córtex visual	Función principal	Otras funciones y conexiones	Ambliopes
<b>V1 (estriado)</b>	Maduración dependiente de experiencia: periodo crítico. Desarrollo del proceso de fijación central Presencia de células binoculares. Procesado de frecuencias espaciales bajas.	Color Orientación	Alterada
<b>V2 (extra estriado)</b>	Mayoría de células selectivas para color y orientación Células selectivas para disparidad binocular Procesado de frecuencias espaciales altas.	Velocidad Memoria y asociación con experiencias visuales pasadas Algunas células selectivas detección de dirección y estímulos en movimiento	Alterada
<b>V3</b>	Mayoría de células selectivas para dirección de movimiento. Células selectivas para disparidad binocular. Procesado de frecuencias espaciales altas.	Orientación Algunas células selectivas para visión del color	Alterada
<b>V4</b>	Forma y reconocimiento. Color y orientación (Ventral Posterior). Células selectivas para disparidad binocular. Procesado de frecuencias espaciales altas. Algunas células selectivas para dirección de movimiento (Ventral Posterior).		Alterada
<b>V5 (MT)</b>	Movimiento y localización en el espacio. Movimientos de mano y ojo Forma. Células selectivas para disparidad binocular.	Forma del objeto en movimiento	Alterada
<b>V7</b>	Células selectivas para disparidad binocular y visión en profundidad.		Alterada
<b>V8</b>	Color Células selectivas a disparidad binocular y visión en profundidad.		Alterada
<b>V9</b>	Movimientos oculares		Alterada

Tabla 3. Resumen de la función principal y funciones secundarias del córtex visual estriado (V1) y extraestriado (V2, V3, V4, V5, V7, V8, V9).

### **1.5.2. Repercusión de la ambliopía en la visión binocular**

Una de las repercusiones importantes de la ambliopía es la supresión de la imagen del ojo ambliópico por parte del cerebro, con la consiguiente falta de visión binocular y de estereopsis; es decir se produce una influencia inhibitoria del ojo dominante sobre el ojo ambliópico cuando ambos están abiertos. El estrabismo y la ambliopía pueden causar estos trastornos de la visión binocular, lo que conduce a una estereopsis anómala (Chang et al., 2006). La ambliopía está asociada, por tanto, a una reducción en la binocularidad de la cual parece que son responsables las neuronas en V1, impulsadas por el ojo ambliópico y ello provoca un aumento de la supresión (Wong, 2012). Además, se ha estudiado que las conexiones binoculares corticales, interrumpidas si hay estrabismo, podrían orientar hacia el desarrollo de la preferencia de fijación de uno de los ojos (Joly & Franko, 2014) lo cual también favorece la supresión, ya que el desenfoque óptico de la imagen de un ojo, interrumpe más severamente la estereopsis que la borrosidad bilateral.

Considerando que la ambliopía afecta a la agudeza visual de un ojo y que la AV es la medida principal para determinar si existe o no ambliopía se ha considerado un problema monocular. Debido a que existe un desequilibrio entre las dos imágenes, es decir, la imagen del ojo dominante está favorecida con respecto a la imagen más borrosa y como consecuencia el cerebro la suprime (Harrad, Sengpiel, & Blakemore, 1996). Sin embargo, existen resultados sólidos que sugieren que la disfunción

binocular es el problema principal (Birch, 2013; Levi, Knill, & Bavelier, 2015) y consecuentemente la visión estereoscópica se ve reducida. Este planteamiento más reciente, ha provocado un cambio en el enfoque de la investigación sobre los tratamientos de la ambliopía, poniendo el énfasis en tratamientos binoculares. Hay que tener en cuenta que también se ha sugerido que la supresión podría jugar un papel menos importante de lo que se pensaba, en las consecuencias de la ambliopía estrábica (Barrett, Panesar, Scally, & Pacey, 2012; Holopigian, Blake, & Greenwald, 1986). Una de las razones por las que hay diferentes resultados en cuanto a la supresión es por el método utilizado ya que, por ejemplo, las situaciones artificiales utilizadas para valorar la supresión a menudo influyen en la misma supresión que se intenta medir (von Noorden, 2002). Recientemente se han desarrollado algunos métodos con mayor precisión para valorar la supresión (Kwon, Wiecek, Dakin, & Bex, 2015; Li et al., 2013; Narasimhan, Harrison, & Giaschi, 2012).

Existe evidencia de que los sujetos con estrabismo o ambliopía tienen cierta función estereoscópica residual y mecanismos para la suma de contraste binocular (Baker, Meese, & Summers, 2007; Giaschi, Narasimhan, Solski, & Harrison, 2013; Hess, Mansouri, Thompson, & Gheorghiu, 2009). En la misma línea se ha observado que el sistema visual de los sujetos estrábitos, en lugar de suprimir la imagen del ojo más débil o desviado, puede actuar para maximizar las posibilidades de cooperación binocular (Barrett et al., 2012). Es decir que el rendimiento visual de las personas con estrabismo y ambliopía es mejor en condiciones binoculares, que cuando solo está

abierto el mejor ojo, por lo tanto, se produce un efecto de sumación a pesar de las limitaciones del ojo ambliope.

### **1.5.2.1. Proceso de sumación**

Para estudiar el proceso de sumación binocular se ha utilizado la medida de la sensibilidad al contraste interocular, la cual refleja una disminución en el ojo ambliópico y se correlaciona con la AV (Tailor et al., 2017). Sin embargo, mientras que, bajo condiciones normales de visión, la supresión parece explicar el déficit de visión ambliópica, la sumación binocular es normal cuando el contraste de las imágenes mostradas al ojo dominante, coincide con la sensibilidad de contraste del ojo ambliópico (Baker et al., 2007). Ello sugiere que la falta aparente de sumación binocular se debe a un desequilibrio en las señales monoculares. Cuando las señales de ambos ojos tienen el mismo peso, algunos autores lo definen como el “punto de equilibrio” (Baker et al., 2007; Hess, Thompson, & Baker, 2014a; Meese, Georgeson, & Baker, 2006).

Uno de los modelos desarrollados para estudiar la sumación binocular, indica que las señales excitadoras del ojo ambliópico se atenúan y el ruido anómalo aumenta, mientras que la suma binocular y la inhibición están intactas (Baker et al., 2007; Baker, Simard, Saint-Amour, & Hess, 2015; Meese et al., 2006). En la Figura 4 se observa el modelo desarrollado en dos estadios (Meese et al., 2006):

- Estadio 1: es el lugar donde las señales de ambos ojos se fusionan y se produce la sumación. En este punto se

produce una combinación binocular y una supresión interocular, es decir, desde el ojo contralateral parte una señal inhibitoria. En el caso de un sistema binocular normal, la supresión interocular proveniente de cada ojo es de igual intensidad y el sistema se encuentra equilibrado.

- Estadio 2: es el siguiente paso a la sumación. Están implicadas áreas de procesamiento de la información de alto nivel, como el reconocimiento de forma global o la percepción de movimiento global, que requiere la integración de los elementos de la señal, así como la segregación de la señal del ruido.

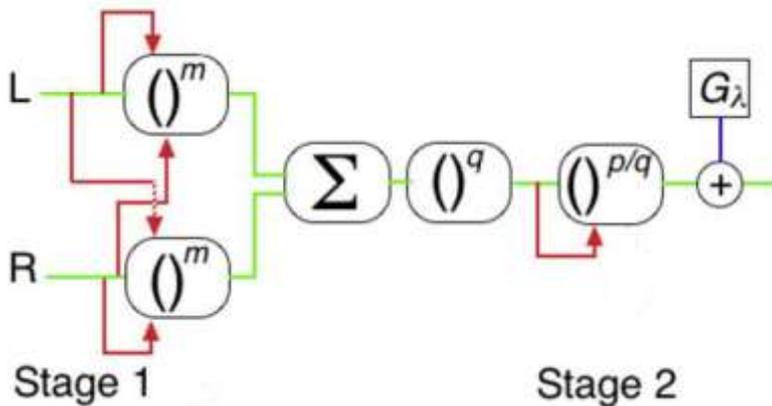


Figura 4. Modelo esquemático de dos etapas de control de ganancia de contraste de la suma binocular. L y R representan el contraste izquierdo y derecho, respectivamente, a la misma frecuencia espacial y orientación en cada ojo. Las líneas verdes indican líneas de datos excitatorios, las líneas rojas indican líneas de control de supresión y las flechas indican entrada dividida. (Tomada de Meese et al. 2006).

Se ha estudiado que una reducción en la supresión conduce a una mejor función binocular en pacientes con ambliopía (Mansouri, Thompson, & Hess, 2008). Este hecho también ha sido analizado mediante el uso de la fMRI (Farivar, Thompson, Mansouri, & Hess, 2011), demostrándose que durante la estimulación del ojo ambliópico, la respuesta cortical temprana se atenuaba y se demoraba más, cuando el ojo dominante estaba abierto que cuando estaba cerrado, subrayando el importante papel de la supresión interocular en la ambliopía. En base a todo ello, se piensa que la pérdida de la sumación binocular es el resultado de la supresión activa en lugar de la disminución de las neuronas binoculares impulsadas (Wong, 2012).

#### **1.5.2.2. Supresión del ojo ambliope**

Las teorías sobre la supresión y la visión binocular están en evolución debido a los hallazgos más recientes en diferentes investigaciones. En un principio se pensaba que los pacientes con ambliopía no poseían capacidades para la fusión y como consecuencia, la supresión era un mecanismo adaptativo para evitar la diplopía de los sujetos estrábicos. Sin embargo, según lo que se ha descrito en el apartado anterior, en la actualidad existe una amplia evidencia acerca de cómo los pacientes con ambliopía, poseen la capacidad de fusión pero que no son evidentes debido a la supresión (Baker, Meese, & Georgeson, 2007; Baker, Meese, & Hess, 2008; Hess et al., 2009a; Mansouri et al., 2008). Además, específicamente se conoce que la

supresión no solo enmascara las capacidades visuales latentes, sino que también bloquea la plasticidad visual del córtex (Hess et al., 2009).

Los estudios ofrecen unanimidad en indicar que V1 es un área responsable del problema de la binocularidad. Por ejemplo, en humanos se ha estudiado mediante potenciales evocados dicópticos y muestra que el origen de la supresión probablemente se sitúa en V1 (Norcia, Hale, Pettet, McKee, & Harrad, 2009). También ha sido estudiado mediante el mapa retinotópico en condiciones monoculares y binoculares y focalizando en la representación foveal en V1 y extra foveal en V1 y V2, observando una supresión alta en la representación foveal del ojo ambliópico, cuando el ojo no ambliope estaba abierto (condiciones binoculares) (Conner, Odom, Schwartz, & Mendola, 2007).

De todas formas, tal vez no solo sea V1 el punto clave de la supresión. El estudio de Sengpiel, Jirmann, Vorobyov & Eysel (2006) sugiere que la supresión es de naturaleza más global y posiblemente involucre conexiones horizontales entre los mismos dominios del ojo opuesto, en las capas más superficiales de la corteza visual primaria (Hess & Thompson, 2015).

### **1.5.2.3. Estereopsis**

Según el análisis realizado en los apartados anteriores, se ha visto que el proceso de sumación está alterado y que se produce supresión en las personas con ambliopía, por lo tanto, es lógico que la estereopsis (percepción de la profundidad) no se llegue a desarrollar o se desarrolle en menor medida. Esta

supresión causa la reducción de la agudeza visual en este ojo y por lo tanto compromete la visión binocular. Sin embargo, no está claro si la pérdida de la agudeza visual es la causa o la consecuencia del deterioro de la función binocular. Se conoce que la estereopsis está más afectada en la ambliopía estrábica que en la ambliopía anisométrica (Levi, Knill, & Bavelier, 2015) ya que los factores asociados con nula o baja estereopsis son peor AV inicial y mayor ángulo de estrabismo (Stewart, Wallace, Stephens, Fielder, & Moseley, 2013). La visión binocular normal proporciona una información importante, para la percepción de la profundidad, lo que a su vez mejora nuestra capacidad para los movimientos de aprehensión: tareas de agarre y alcance, concretamente la fase final del alcance (Melmoth & Grant, 2006). Se ha demostrado que los pacientes ambliópicos están perjudicados en la planificación y ejecución de los movimientos de alcance (Niechwiej-Szwedo et al., 2011) y en la coordinación temporal de los movimientos ojo-mano (Niechwiej-Szwedo et al., 2011). En adultos sin estereopsis los movimientos se producen con mayor lentitud y cautela (Levi et al., 2015). La importancia de la visión binocular para la coordinación ojo-mano normalmente aumenta con la edad y con el uso en movimiento, por esta razón el restablecimiento de la binocularidad en niños con ambliopía, puede mejorar el control de la acción de las manos (Suttle, Melmoth, Finlay, Sloper, & Grant, 2011).

En resumen, la función visual del ojo ambliópico está limitada por la naturaleza débil y ruidosa de los impulsos del propio ojo, hacia la corteza visual (Figura 5), así como la fuerte influencia de la información del ojo dominante, hacia la supresión

del ojo ambliope y se sugerido que una supresión arraigada en ambliopes humanos, está asociada con peor agudeza visual y menor estereopsis (Hess, Thompson, & Baker, 2014a).

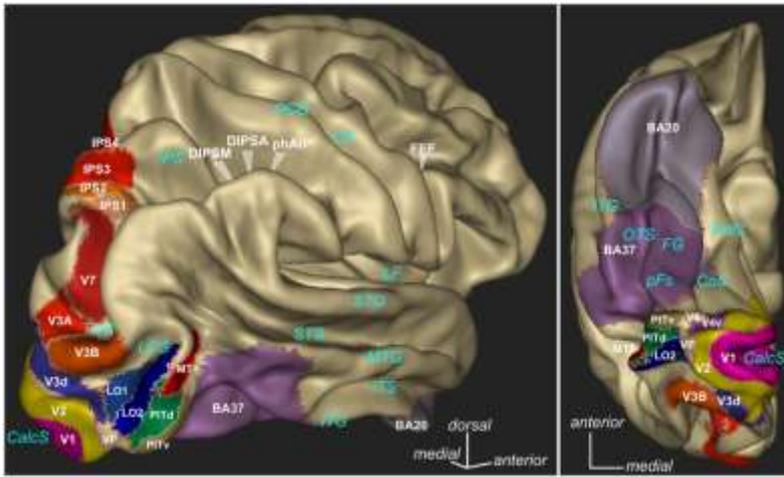


Figura 5. Parcelación de diferentes regiones corticales involucradas en el procesamiento visual. Algunas de estas regiones están particularmente involucradas en la visión binocular y se sabe que algunas regiones muestran déficits en los ambliopes bajo una estimulación visual diversa. Se presentan las vistas laterales (A) y ventral (B). La representación en 3D (Anatomist, [www.brainvisa.info](http://www.brainvisa.info)) representa la superficie cortical del atlas basado en la superficie humana del Conte 69 (Van Essen et al., 2012). (Tomada de Joly & Frankö, 2014).

### 1.6. Déficits en el desarrollo psicomotor

Se ha visto como algunas alteraciones estructurales en la ambliopía afectan no solo a los procesos visuales sino también al procesamiento de la información, la visión binocular y la

estereopsis. Las deficiencias visomotoras son evidentes en una gran variedad de tareas, como por ejemplo tareas de la motricidad fina (O'Connor, Birch, Anderson, & Draper, 2010; Webber et al., 2008a), movimientos de coordinación ojo-mano y de alcance de objetos (Gonzalez & Niechwiej-Szwedo, 2016; Niechwiej-Szwedo, Goltz, Chandrakumar, & Wong, 2014; Niechwiej-Szwedo et al., 2011; Niechwiej-Szwedo et al., 2011), aprender a coger un balón (Mazyn, Lenoir, Montagne, Delaey, & Savelsbergh, 2007) y también en el movimiento de todo el cuerpo, por ejemplo, durante la marcha y la evitación de obstáculos (Buckley, Panesar, MacLellan, Pacey, & Barrett, 2010; Grant & Moseley, 2011). Por tanto, la mayoría de investigaciones están de acuerdo en que la ambliopía tiene un impacto funcional negativo en las habilidades motoras, en los deportes (Levi et al., 2015), afectando en actividades de la vida diaria (Engel-Yeger, 2008a). Esto puede ser explicado a nivel neurocientífico porque la estereopsis es principalmente, una función de la corriente dorsal (alterada en los sujetos ambliopes), que procesa la información espacial para controlar la acción, mientras que la corriente ventral es utilizada para reconocer formas, contornos, objetos y escenas (Atkinson, Anker, Rae, Hughes, & Braddick, 2002).

Un estudio reciente muestra déficits en la iniciación del movimiento (latencia) de los ojos y las extremidades y la localización de los objetivos (precisión) se asociaron con un déficit de AV, mientras que los cambios en la estrategia de alcance sensorio-motor se asociaron con déficits en la estereopsis (Niechwiej-Szwedo, Goltz, Colpa, Chandrakumar, &

Wong, 2017). Este equipo sugiere que posiblemente otros factores, como el procesamiento visual y la atención de orden superior, pueden tener un papel importante en la explicación de los déficits cinemáticos observados en la ambliopía. Este estudio se realizó con ambliopes adultos, es decir que estas carencias a nivel psicomotor, se arrastran incluso hasta la edad adulta, cuando la ambliopía no ha sido resuelta.

Los músculos extra oculares no solo intervienen en la coordinación ojo-mano y ojo-cuerpo, también ejercen una función importante, como motricidad fina, en el proceso de lectura. Específicamente los movimientos oculares sacádicos desempeñan un papel clave en la lectura eficiente, siendo a la vez un componente esencial del rendimiento académico. Existe evidencia sólida sobre la lentitud en el inicio de los sacádicos y la gran variabilidad de amplitud que presentan en ellos los pacientes ambliopes frente a los controles (Niechwiej-Szwedo et al., 2010; Niechwiej-Szwedo et al., 2012). Precisamente debido a la relación entre los sacádicos y la lectura se ha estudiado si los sujetos con ambliopía presentan dificultades en la lectura y se ha confirmado que presentan menor velocidad lectora que los niños normales (Birch & Kelly, 2017; Kanonidou, Proudlock, & Gottlob, 2010; Kelly, Jost, De La Cruz, & Birch, 2015) y diferencias en la latencia de los movimientos sacádicos, correlacionada con la AV logMAR (McKee, Levi, Schor, & Movshon, 2016). En cuanto a diferencias por género, no se han encontrado diferencias en la velocidad lectora, en ninguno de los grupos, ambliopes con estrabismo, ambliopes anisométricos y controles. También se conoce que los/las niños/as ambliópicos

son más lentos en transferir las respuestas de una prueba estandarizada a una hoja de respuestas, en comparación con los controles sanos (Kelly & Birch, 2019). Todo ello hace pensar que los ambliopes podrían tener mayor dificultad en el proceso de aprendizaje que los niños con visión normal.

### **1.7. Déficits en las habilidades psicosociales**

Los déficits psicosociales en las personas con ambliopía no habían sido estudiados hasta los años 2000. Esta falta de investigación fue subrayada por dos investigadores (Moseley & Fielder, 2002): “Considerando el tremendo esfuerzo científico invertido sobre la comprensión de la ambliopía y su gestión clínica, la falta de investigación sobre su impacto funcional es simplemente impresionante y es un triste reflejo del nivel de interacción entre la ciencia básica y la clínica”.

La mayoría de los estudios revelan que el proceso de tratamiento de la ambliopía, genera un impacto negativo en la vida familiar, aumentando el nivel de estrés y ansiedad (Cole et al., 2001; Holmes et al., 2008b; Holmes et al., 2003). El hecho de tener ambliopía y su tratamiento también implica un impacto negativo en las interacciones sociales, como, por ejemplo: aislamiento (Cole et al., 2001; Holmes et al., 2008b; Holmes et al., 2003; Sabri, Knapp, Thompson, & Gottlob, 2006), acoso escolar (Hrisos, Clarke, & Wright, 2004; Koklanis, Abel, & Aroni, 2006; Packwood, Cruz, Rychwalski, & Keech, 1999b) y problemas de interacción con los compañeros (Feliuss, Beauchamp, Stager, Van De Graaf, & Simonsz, 2007; Holmes et

al., 2008b; Holmes et al., 2003; Sabri et al., 2006). Otras áreas que se ven afectadas negativamente son, las actividades de la vida diaria (Holmes et al., 2008b; Holmes et al., 2003; Sabri et al., 2006; van de Graaf, et al., 2004) y el ámbito educativo (Holmes et al., 2008b; Holmes et al., 2003; van de Graaf et al., 2007; van de Graaf et al., 2009). En el área de las emociones y el comportamiento, se ha observado que también presentan dificultades, tanto por el hecho de tener ambliopía, como debido al tratamiento y se ve reflejado en la autoestima y la autopercepción (Koklanis et al., 2006; Newsham, 2002; Webber et al., 2008b). Sin embargo, otro estudio concluyó que la autopercepción se ve menos afectada, sin llegar a haber diferencias significativas (Engel-Yeger, 2008b). La baja autoestima y autopercepción provocaron consecuencias adversas para la identidad y el bienestar social de algunos niños/as (Koklanis et al., 2006). Comprender cuáles son las implicaciones de tener ambliopía, también les afecta (Sabri et al., 2006; van de Graaf, et al., 2004; van de Graaf et al., 2007; van de Graaf et al., 2009). Por último, en cuanto a los tratamientos de parche, gotas para la penalización y gafas, hay unanimidad en que a las personas con ambliopía les afecta negativamente (Cole et al., 2001; Holmes et al., 2008b; Holmes et al., 2003) (ver revisión de Carlton & Kaltenthaler, 2011).

Por el contrario, hay un aspecto que no se ve afectado en los ambliopes, cuando se analiza si el hecho de tener ambliopía y su tratamiento pudiera generar depresión o frustración, (Hrisos et al., 2004; Koklanis et al., 2006; Rahi et al., 2006; Sabri et al., 2006). Cabe pensar que el impulso vital durante la infancia, es

lo suficientemente fuerte, como para que el hecho de tener ambliopía y sus consecuencias no llegue a generar depresión.

## **1.8. Tratamientos para la ambliopía**

### **1.8.1. Terapia pasiva**

Hasta ahora se ha considerado como terapia pasiva, todos aquellos tratamientos en los que no es necesaria una participación activa por parte del paciente, por ejemplo, llevar la gafa con la compensación óptica, usar el parche, penalizar la visión del ojo dominante mediante hiper-compensación positiva o bien mediante tratamiento farmacológico (atropina). Sin embargo, después de los efectos negativos, analizados en el apartado anterior, se puede considerar que tratamientos como llevar el parche, son estresantes y alteradores del desarrollo durante la infancia, ya que requiere un gran esfuerzo adaptativo por parte de los pacientes.

#### **1.8.1.1. Compensación óptica**

Existe unanimidad para afirmar que la compensación óptica debe ser considerada el primer paso para el tratamiento de la ambliopía estrábica y anisométrica (Cotter et al., 2007; Cotter, Foster, Nicole, Holmes, Melia, Wallace, Repka, Tamkins, Kraker, Beck, Hoover, Crouch, Miller, Morse, Suh, & Writing Committee for the Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2012; Holmes et al., 2006; Moseley et al., 2002; Stewart,

Moseley, Fielder, Stephen, & MOTAS Cooperative, 2004) y más específicamente en la ambliopía anisométrica (Clarke & Noel, 1990; Kivlin & Flynn, 1981; Krumholtz & FitzGerald, 1999; Stewart et al., 2004). Actualmente se conoce que la gafa debe ser utilizada durante al menos 24 semanas (Moseley et al., 2002), o bien 30 semanas (Cotter, 2006), incluso hasta 45 semanas (PEDIG, 2012). A continuación, es necesario hacer un seguimiento para comprobar que el paciente haya llegado a un periodo de estabilización de la AV, antes de prescribir un nuevo tratamiento (Asper, Watt, & Khuu, 2018).

Los resultados de algunos de estos estudios, se analizan con detalle en el Capítulo de resultados 7. Análisis datos de dos estudios del *Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG)* con niños ambliopes que solo utilizaron gafa.

### 1.8.1.2. Oclusión

La oclusión mediante parche adhesivo pegado en la cara, ha sido utilizado como tratamiento complementario al uso de la gafa y considerado el tratamiento *gold standar*. Tenemos conocimiento del uso del parche, posiblemente la primera vez, a través del libro "*Vision and Perception*" de Thabit ibn Qurrah ibn Marwan al-Harrani, nacido en 836 en Harran (Turkia). En el libro se describe el tratamiento del estrabismo y comienza con la oclusión del ojo "normal" (ver revisión de Loudon & Simonsz, 2005). Posteriormente en 1743, el científico francés Buffon describe en su libro "*Dissertation sur les causes du Strabisme*" como lo utilizaba para tratar el ojo desviado en el estrabismo,

ocluyendo el ojo director. Posteriormente este tratamiento cayó en desuso, ya que se consideraba la ambliopía como una enfermedad congénita. Diferentes científicos investigaron sobre el tema y aportando sus conocimientos, hasta que en 1927 C.H. Sattler, publicó un libro con experiencias sobre el tratamiento de la ambliopía. Probablemente fue entonces cuando empezó a utilizarse por primera vez el parche pegado en la cara (Loudon & Simonsz, 2005).

Diferentes autores han recomendado normas de oclusión que van desde la oclusión total (Bhola, Keech, Kutschke, Pfeifer, & Scott, 2006; Stanković & Milenković, 2007), hasta la oclusión por horas (Holmes & PEDIG, 2003; Repka et al., 2003; Stewart, Moseley, Stephens, & Fielder, 2004; Wallace, Cotter, Edwards, Beck, & Group, 2006). En las últimas décadas se han publicado los estudios PEDIG y MOTAS mencionados, con el objetivo de determinar las horas de oclusión necesarias en el tratamiento de la ambliopía. Posiblemente la conclusión más importante a la que han llegado, es que, en ambliopía moderada, no es necesario ocluir más de 6 horas ya que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, uno con 6 horas de oclusión y otro con oclusión a tiempo completo (Holmes & PEDIG, 2003). También hay que resaltar otro estudio, en el que se comparó el tratamiento de 2 horas de parche al día versus 6 horas en niños/as de 3 a 7 años con ambliopía moderada. Después de 4 meses de tratamiento no se observaron diferencias significativas en la AV entre los 2 grupos (Repka et al., 2003). Estas conclusiones son similares al meta-análisis (Yazdani et al., 2017), ya que sugieren, que la duración mínima

efectiva de la oclusión a tiempo completo, para observar la máxima mejoría en la agudeza visual, es de seis horas por día.

La prescripción de las horas de parche sigue siendo hoy día, un tema de gran interés en el ámbito clínico, sin embargo, parece claro que la oclusión mayor de 6 horas no aporta ningún beneficio añadido a la oclusión de 6h o menor, ya que, con mayor número de horas, puede acelerarse la respuesta, pero no mejora el resultado final (Stewart, Stephens, Fielder, & Moseley, 2007).

La oclusión mediante parche presenta varios problemas añadidos: el bajo cumplimiento, la importancia de ofrecer información amplia y clara a las familias, la recidiva después del tratamiento y el bajo nivel de estereopsis alcanzado. En cuanto al primero, los estudios del grupo MOTAS indican que el porcentaje de cumplimiento disminuye al aumentar las horas de parche (Stewart et al., 2007; Wallace, Stewart, Moseley, Stephens, Fielder, Randomized Occlusion Treatment Amblyopia Study (ROTAS) Cooperatives, & Monitored Occlusion Treatment Amblyopia Study (MOTAS) Cooperatives, 2013), por lo que es posible, que los grupos en los que se prescribe un mayor número de horas de oclusión, realicen en realidad, un número de horas similar a los grupos con menos horas prescritas. En los estudios PEDIG, según recogen las familias en un cuestionario día a día, solamente el 6% de los pacientes, reconocieron un cumplimiento inferior al 75% (Holmes & PEDIG, 2003). Esta es la principal razón, por la que algunos autores cuestionan los resultados de

PEDIG sobre horas de parche prescritas (Bhola et al., 2006; Stanković & Milenković, 2007). Controlar el cumplimiento del parche durante el día, ha sido objetivo de estudio en los últimos años, precisamente por la falta de monitorización objetiva. Un estudio mediante un chip que detectaba el contacto del parche en la piel, determinó que a medida que aumentaban las horas de parche prescritas, disminuía el cumplimiento (Stewart et al., 2007). En un siguiente estudio encontraron que el incumplimiento aumentaba los fines de semana e incluso era mayor, a medida que avanzaba el tratamiento (Awan, Proudlock, & Gottlob, 2005; Tjiam, Holtslag, Gerdien, Vukovic, Asjes-Tydeman, Loudon, Borsboom, Gerard, de Koning, Harry, Simonsz, Huibert, 2012; Wallace, Stewart, Moseley, Stephens, Fielder, Randomized Occlusion Treatment Amb, MOTAS, Randomized Occlusion Treatment Amblyopia Study (ROTAS) Cooperatives, & Monitored Occlusion Treatment Amblyopia Study (MOTAS) Cooperatives, 2013). Después de analizar los diferentes estudios, cabe deducir que la monitorización que los padres hacen del cumplimiento del parche, no es realmente objetiva, ya que hay una gran diferencia entre los resultados de los estudios que monitorizan el uso del parche y la información que la familia ofrece. Además, los autores explican, que existe una dificultad añadida en el ámbito hospitalario, para implementar programas formativos que estimulen el cumplimiento del parche, debido a la falta de tiempo para dedicar a las familias.

El segundo aspecto importante, relacionado con lo que se acaba de mencionar, es la información que la familia recibe

acerca del uso del parche y sus beneficios. Es conocido que la baja información ofrecida a la familia, sumada a la preocupación, la ansiedad y las dificultades para implementar el tratamiento, están asociadas con la falta de cumplimiento del mismo (Loudon et al., 2009). Este estudio contaba con un sistema de detección de temperatura del parche y de la piel del paciente, además de un programa educativo para ofrecer mayor información, cuyo objetivo era mejorar el cumplimiento del tratamiento.

El tercer aspecto importante es la recidiva después del tratamiento con parche. Se ha analizado la estabilidad de la AV y se observó que tras el tratamiento en sujetos ambliopes estrábicos, el 52% de los pacientes necesitó continuar con la terapia de oclusión para conservar la agudeza visual, durante un periodo medio de 31 meses (Ching, Parks, & Friendly, 1986). En esta misma línea otro estudio describió que el 29,4% de los pacientes tenían reducida su AV en una línea o más y en el 95% de los casos, la disminución se produjo durante los 2 años posteriores a la oclusión, siendo la anisometropía un factor ambliogénico clave para que se produzca la recidiva (de Weger, van den Brom, Henry & Lindeboom, 2010). Los factores que están asociados a la recidiva después del tratamiento con oclusión, son tres principalmente (Holmes, Melia, Bradfield, Cruz, & Forbes, 2007).

- a) Cuanto mayor es la AV en el momento de finalización del tratamiento con oclusión, mayor riesgo de recurrencia en la AV.

- b) La diferencia interocular (IOD, del inglés *Interocular difference*) (entendida como, AV del mejor ojo – AV del ojo ambliope). Se observó que cuanto mayor es IOD, menor riesgo de recurrencia de la AV. Este fenómeno es coherente con el anterior ya que el IOD es otra forma de valorar la ambliopía.
- c) Si ya existe un historial de recurrencia de la AV, hay más posibilidades de que se repita la recurrencia.

Cabe señalar que, algunos pacientes con una estereopsis fina, también presentaron recidiva; por esta razón sugirieron que la estereopsis no siempre evita la recidiva de la AV (Holmes et al., 2007). Los autores explicaban este hecho, en base a que estos pacientes podrían tener un micro-estrabismo que tal vez no fue detectado en la primera visita.

Por último, el cuarto aspecto, es el bajo porcentaje de casos que alcanzan visión binocular después del tratamiento mediante oclusión ya que no llega al 50% (Wallace et al., 2011), así como bajo éxito en lograr estereopsis (Stewart, Wallace, Stephens, Fielder, & Moseley, 2013). Se conocen los factores que influyen negativamente en el pronóstico para alcanzar algún nivel de estereopsis, son: bajas agudezas y nula o reducida estereopsis al comenzar el tratamiento (ver en el Capítulo de resultados 7. Análisis datos de dos estudios del *Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG)* con niños ambliopes que solo utilizaron gafa.

Existen otros dos tipos de oclusión para evitar alergias e irritaciones en la piel (utilizados con menor frecuencia), el

primero es un adhesivo traslúcido, pegado sobre la lente oftálmica de la gafa (en el ojo dominante); el segundo se realiza mediante un parche de tela colocado sobre la gafa, para evitar alergias e irritaciones en la piel. Se ha visto que no hay diferencias significativas entre dos grupos (parche pegado sobre la piel y parche de tela en la gafa), en cuanto a la mejora de AV; concluyen que el parche colocado sobre la gafa es una opción útil en aquellos casos en los que hay aversión o intolerancia al parche convencional (Kim, Jeon, Jung, Lee, & Choi, 2018). No se midió si había algún cambio en la estereopsis tras el periodo de oclusión. Es necesario seguir estudiando este tipo de oclusiones, con el fin de conocer en profundidad sus beneficios y desventajas.

### **1.8.1.3. Penalización farmacológica, penalización óptica y mediante filtros Bangerter**

La penalización, entendida como el emborronamiento de la visión en el ojo dominante, para forzar el ojo ambliope, surge como alternativa al tratamiento de oclusión y a las limitaciones que este presenta. Este emborronamiento puede producirse mediante un fármaco, filtros Bangerter y lentes positivas.

Para la penalización farmacológica se utiliza atropina y los estudios informan que es efectiva (Pediatric Eye Disease Investigator Group., 2002; Repka et al., 2003; Repka et al., 2009). Fue sugerida por Worth in 1903, especialmente en niños que eran muy pequeños para cooperar. Una de las ventajas que

presenta, además de poder utilizarse en niños pequeños, es que la binocularidad no se interrumpe, mientras que con la oclusión se altera el sustrato neural del proceso de la binocularidad (Altmann & Singer, 1986), aunque otros autores no han observado ninguna alteración (Chatzistefanou et al., 2005; Pediatric Eye Disease Investigator Group., 2002).

El uso de los filtros Bangerter data de 1953 (Bangerter, 1960; Bangerter, 1946; McIntyre A, 1996). La función de estos filtros, graduados en una escala de densidades, es reducir la calidad de la imagen del ojo no ambliópico. Se ha demostrado su eficacia frente al uso del parche con niños/as con ambliopía (Agervi et al., 2009; Lang, 1999; Laria, Piñero, & Alió, 2011; Pediatric Eye Disease Investigator Group Writing Committee et al., 2010). Específicamente, el estudio con sujetos ambliopes anisométricos (Agervi et al., 2009), aunque mostraban una recuperación más rápida con los filtros, al cabo de 1 año no había diferencias significativas en la AV entre el grupo de gafa solamente y el grupo de gafa con filtro Bangerter. Además, no hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la influencia en la binocularidad. Por tanto, se puede decir que los filtros Bangerter tienen un mayor efecto respecto al uso del parche, sin embargo, no ofrecen mayores beneficios en la binocularidad frente al uso de la gafa.

En cuanto a la penalización óptica se realiza con lentes positivas y se ha indicado especialmente en la ambliopía de leve a moderada, concretamente en niños que usan bifocales y aunque no se han descrito efectos secundarios, existe la

posibilidad de mirar por encima de la gafa (Hoyt & Taylor, 2013) y se recomienda que los padres controlen el uso de la gafa en los niños y además usar gomas elásticas, para sujetar la gafa a la cabeza, en los pacientes más pequeños (Wallace et al., 2013).

Se ha sugerido que, en niños de 2 a 10 años, la penalización con atropina puede ser más efectiva que la penalización óptica mediante lentes positivas (Tejedor & Ogallar, 2008). Sin embargo, una revisión reciente indica que no hay diferencias en la AV, tras 17 a 24 semanas de tratamiento, en pacientes de 7 a 12 años de edad, entre el grupo con atropina y el grupo con oclusión (ver revisión de Osborne, Greenhalgh, Evans, & Self, 2018). No obstante, estos dos tipos de penalización presentan algunas limitaciones, por ejemplo, se ha demostrado que la atropina es bien tolerada por la mayoría de los sujetos, pero hay problema con la sensibilidad a la luz (Repka et al., 2003). Además, se han descrito efectos adversos de la atropina como alergias, toxicidad, intolerancia y efectos sistémicos y riesgo de recidiva de la ambliopía (Pediatric Eye Disease Investigator Group., 2002; Timmerman, 1977), incluso riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, entre otros. Todos estos inconvenientes hacen que la penalización farmacológica, sea prescrita actualmente con mucha precaución y durante periodos cortos.

#### **1.8.1.4. Tratamientos farmacológicos**

Se ha investigado también varios fármacos, como la carbidopa y la levodopa, en ambliopes humanos, obteniendo

resultados óptimos, sin embargo, la mayoría de estas sustancias todavía están en etapa experimental. Se sabe que la dopamina retiniana desempeña un papel importante en la función retiniana y en el procesamiento visual central (Brandies & Yehuda, 2008). La levodopa es un precursor de la dopamina y cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, para convertirse en dopamina. La carbidopa es un inhibidor periférico de la descarboxilasa que impide la conversión periférica de levodopa en metabolitos de catecolamina, permitiendo así que mayor cantidad de levodopa pueda cruzar la barrera hematoencefálica. Esto permite reducir la dosis de levodopa necesaria para el efecto deseado en aproximadamente un 75% (Yeh et al., 1989). Se han observado beneficios al prescribir en sujetos adultos, oclusión a tiempo parcial junto con levodopa y carbidopa, mientras que la prescripción de levodopa, ofrece mejores resultados en ambliopía severa y ambliopía bilateral (Rashad, 2012). Por el contrario, en niños de 7 a 12 años con ambliopía residual, el tratamiento con levodopa y parche, no ofreció mejoras significativas frente al tratamiento de oclusión más placebo. La recidiva del efecto después de la interrupción del tratamiento sigue siendo preocupante (Singh, Nagpal, Mittal, & Bahuguna, 2017).

La fluoxetina es otro fármaco que está en estudio porque además de las funciones antidepresivas (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina), se ha estudiado como ayuda a restablecer la plasticidad en el córtex visual de ratas adultas (Maya Vetencourt et al., 2008) y también se sabe que promueve la neuroplasticidad y la neurogénesis (Castren & Hen, 2013). Un

estudio reciente con adultos ambliopes, muestra que no hubo diferencias significativas entre dos grupos de tratamiento, uno con tratamiento de aprendizaje perceptivo, parche y fluexetina y el otro con los mismos tratamientos, pero con placebo (Huttunen et al., 2018). Se necesitan, por tanto, estudios adicionales sobre estos fármacos, para evaluar la eficacia, las indicaciones y los posibles efectos secundarios.

Debido a las limitaciones de las diferentes terapias pasivas, algunos autores se cuestionan la idoneidad de las mismas, como única herramienta terapéutica y plantean la posibilidad de estimular el ojo ambliope mediante ejercicios en condiciones binoculares (Birch, 2013), es decir, terapias más activas.

### **1.8.2. Terapia activa**

Se habla de terapia activa cuando es necesaria una participación dinámica del paciente. Esta participación requiere la implicación de las capacidades cognitivas y la atención por parte del paciente. Durante muchos años, las deficiencias de la ambliopía se interpretaron dentro de un marco en el que se suponía que la ambliopía era anatómicamente monocular y carecían de cualquier tipo de binocularidad funcional. Sin embargo, en los últimos 20 años se han estudiado diferentes opciones terapéuticas, basadas en el hecho de que hay plasticidad neural para la supresión monocular y la posibilidad de tratamiento (ver revisión de Hess et al., 2014a; Kehrein, Kohnen, & Fronius, 2016). Además, existe una correlación

positiva entre la supresión y la profundidad de la ambliopía, sugiriendo que la disfunción binocular es el problema primario (ver revisión de Hess & Thompson, 2015). El equilibrio de la información vista por los dos ojos puede impulsar o promover la función binocular y llegar a lograr el restablecimiento de la visión binocular. Por esta razón los tratamientos actuales están focalizados en enfatizar la importancia de tratar la ambliopía como un problema binocular (Hess et al., 2014b). Hay que tener en cuenta que no todas las formas de terapia activa son igual de efectivas (Evans, Yu, Massa, & Mathews, 2011), además se debe valorar su eficacia a lo largo del tiempo. A continuación, se analizan los tratamientos más importantes.

#### **1.8.2.1. Aprendizaje perceptual**

El aprendizaje perceptual (PL del inglés *perceptual learning*) es una mejora a largo plazo de la capacidad perceptual, que surge de la experiencia perceptual (Sasaki, Nanez, & Watanabe, 2010). El aprendizaje perceptual se viene estudiando desde los años sesenta y fue definido por Eleanor J. Gibson (1963) como “cualquier cambio relativamente permanente y consistente en la percepción de un conjunto de estímulos, tras la práctica o experiencia con este conjunto de estímulos” (Levi & Li, 2009). Otra definición posterior, tiene que ver con el patrón que existe de interacciones laterales entre las neuronas de la corteza temprana, y que es resultado de las diferentes distancias entre los objetivos y los flancos; este patrón puede ser modulado

practicando la detección de contraste del objetivo, a través del proceso denominado aprendizaje perceptual (Polat et al., 2004).

El tratamiento *Cambridge* estimulador (CAM) (Campbell, Hess, Watson, & Banks, 1978), podría considerarse la primera aplicación que se aproxima al "aprendizaje perceptivo" en la ambliopía. El tratamiento CAM consistía en observar pasivamente las rayas que giraban lentamente con el ojo ambliope (con parche sobre el ojo dominante). Se mostraron siete tamaños de franjas diferentes (frecuencias espaciales) durante 1 minuto por día (es decir, un tiempo total de 7 minutos por día), para tener exposición a un amplio rango de frecuencias espaciales y todas las orientaciones. Los resultados fueron diversos, o bien no hubo mejoras en la AV de algunos participantes o bien la AV de ambos ojos se igualaron (Campbell et al., 1978). Estos resultados animaron a otros autores a replicar el estudio y a mejorar el experimento. No obstante, hay dos diferencias importantes entre CAM y PL: en primer lugar, el tratamiento CAM solo requería una exposición pasiva, mientras que PL requiere una participación activa y alto nivel de atención. En segundo lugar, CAM planteaba una exposición muy breve, sin embargo, PL exige un tiempo mayor realizando la tarea (Levi & Li, 2009).

El aprendizaje perceptivo se estudia también en otros campos como, por ejemplo, el oído (Amitay, Zhang, Jones, & Moore, 2014), en el campo de la dislexia (Gori & Facoetti, 2014), la influencia del sueño en el aprendizaje perceptual (Baeck, Rentmeesters, Holtackers, & Op de Beeck, Hans, 2014),

disminuir los efectos de la edad en visión próxima o presbicia (Polat et al., 2012), etc.

El conocimiento sobre PL ha ido evolucionando gracias a numerosas investigaciones. Primero se pensaba que la especificidad era una de las características del PL, lo que sugiere que la mejora del rendimiento reflejaría los cambios en las primeras etapas del córtex visual (V1) (Fiorentini & Berardi, 1981; Schoups, Vogels, Qian, & Orban, 2001). Ahora bien, como han señalado otros autores (Doshier, Jeter, Liu, & Lu, 2013; Petrov, Doshier, & Lu, 2005), la observación de que el PL es a menudo específico, por ejemplo, la localización en la retina y la orientación de los estímulos, no implica necesariamente que el sitio del aprendizaje involucre áreas visuales tempranas. Por el contrario, el aprendizaje podría implicar niveles más altos de procesamiento visual y pueden consistir en una mejora de las conexiones entre una unidad central de decisión y las áreas de entrada sensorial (Doshier et al., 2013). De hecho, estudios psicofísicos y neurofisiológicos han reportado influencias de arriba hacia abajo de las etapas "más altas" del proceso visual, sugiriendo la participación de una compleja interacción entre múltiples áreas corticales (Doshier et al., 2013; Gilbert, Sigman, & Crist, 2001; Li, Piech, & Gilbert, 2004; Petrov et al., 2005). Estos resultados están en sintonía con otro estudio que confirma que el sistema dopaminérgico está involucrado en el aprendizaje visual, ya que este podría estar a su vez relacionado con el aprendizaje asociativo (Reavis, Frank, & Tse, 2015).

Diversos estudios muestran de forma unánime, los beneficios del PL en personas con ambliopía (infancia y edad adulta), por ejemplo, incremento de AV Vernier (Levi, Polat, & Hu, 1997); mejoras en AV Snellen (P. Chen, Chen, Fu, Chien, & Lu, 2008; Fronius, Cirina, Cordey, & Ohrloff, 2005; Fronius, Cirina, Kuhli, Cordey, & Ohrloff, 2006; Li, Provost, & Levi, 2007); mejoras en reconocimiento de letras (Polat et al., 2004); mejoras en reconocimiento de diferentes optotipos (Hess et al., 2014b; Mansouri, Singh, Globa, & Pearson, 2014); mayor sensibilidad al contraste (Liao et al., 2016; Maniglia et al., 2011; Polat et al., 2004; Zhou et al., 2006); disminución del efecto de amontonamiento (Hussain Astle, & McGraw, 2012; Maniglia et al., 2011); mejora en reconocimiento de letras (Polat et al., 2004); mejor discriminación de la posición de estímulos (Li et al., 2007); disminución de la supresión (Polat et al., 2004); mejor estereopsis (Ding & Levi, 2011; Li et al., 2007; Xi, Jia, Feng, Lu, & Huang, 2014).

Actualmente se conocen varias condiciones necesarias del PL, para que suceda la transferencia del aprendizaje visual, puesto que se diseñan estudios con el objetivo de mejorar dichas tareas en cuanto a velocidad, magnitud y generalidad (Deveau, Lovcik, & Seitz, 2014), así como para adaptar el PL a video juegos que puedan realizarse en casa, ya que podría ser mejor tolerada por los pacientes (Astle, McGraw, & Webb, 2011). Nuevos estudios apoyan el hecho de que la percepción relevante de la tarea puede involucrar etapas de análisis visual de alto nivel (Mastropasqua, Galliussi, Pascucci, & Turatto, 2015). Además, se sabe que la transferencia del aprendizaje se

completa cuando se realiza una tarea secundaria en la situación de transferencia. Sin embargo, si la tarea secundaria no se realiza durante un número suficiente de intentos, la transferencia no se produce (Mastropasqua et al., 2015). También se ha estudiado como la eficiencia del PL depende en parte, de los movimientos de ambos ojos a lo largo de la escena (Peterson & Eckstein, 2014). El conocimiento en profundidad de estos factores permite crear tareas cada vez más efectivas.

El tiempo de práctica parece ser otro factor importante, junto con la severidad de la ambliopía. Algunos estudios hablan de 50 horas hasta conseguir una AV estable (Li, Levi, & Klein, 2004; Li, Young, Hoenig, & Levi, 2005), mientras que otro indica que para mejorar una línea logMAR fueron necesarias 120 horas, o si se cuantifica el número de respuestas necesarias, el rango está entre 4000 y 5000 (Li et al., 2005). En este sentido un dato interesante es el resultado aportado por (Levi & Li, 2009), en el que sugieren que el número de respuestas para que se produzca el aprendizaje y por tanto la mejora de la ambliopía, estaría relacionado con la severidad de la ambliopía. Es decir que los sujetos con ambliopía severa necesitarían mayor dosis de PL que aquellos que presentan ambliopía leve o moderada. Incluso, otra opción estima que el tratamiento con PL debe continuar hasta que el sujeto obtenga respuestas similares en tres sesiones consecutivas (Zhou et al., 2006).

Dada la abundancia de estudios sobre esta técnica, con resultados positivos, se ha considerado que el aprendizaje perceptivo puede ser una forma muy eficaz de tratamiento activo

o también llamada terapia “supervisada” (ver revisión de Evans et al., 2011; Levi & Li, 2009).

A continuación, se analizan las tres formas de aprendizaje perceptual existentes actualmente.

#### **1.8.2.1.1. Aprendizaje Perceptual Monocular**

En esta opción el paciente realiza la tarea perceptual con el ojo ambliope (ojo director ocluido). Dado que el PL exige una participación activa y muy exigente, se considera que periodos cortos de PL equivalen a periodos de oclusión muy intensos. En cada sesión el paciente debe responder múltiples veces a estímulos como parches Gabor, estímulos de agudeza Vernier, etc. Aunque la mayoría de estudios se realizaron en una primera instancia, en población adulta de diferentes edades, no se observó correlación entre la edad y el resultado de la terapia (Chen et al., 2008; Polat et al., 2004). Así lo confirmó la revisión de Levi et al. (2009), asegurando que la edad no es el principal factor de variación entre los estudios. Actualmente hay unanimidad entre la comunidad científica sobre la eficacia del aprendizaje perceptivo como tratamiento para la ambliopía. Este es uno de los tratamientos estudiados en esta investigación, con el objetivo de conocer su efecto en el sistema visual, sin utilizar el parche durante el día.

### **1.8.2.1.2. Aprendizaje Perceptual Binocular (vídeo juegos dicópticos)**

Esta forma de tratamiento está basada en estudios que han demostrado que, a pesar de la ambliopía, las personas tienen intactos pero suprimidos, los mecanismos binoculares (Baker & Meese, 2007; Knox, Simmers, Gray, & Cleary, 2012; Mansouri et al., 2008). Es conocido que los ensayos psicofísicos, repitiendo la tarea miles de veces resultan monótonos, sobre todo para la población infantil. Cuando se habla de juegos en visión dicóptica, en realidad, se trata de aprendizaje perceptual pero convertido en juegos, para hacerlos más atractivos a los participantes. Uno de los primeros juegos que se diseñaron contaba con un juego de acción y otro de no acción; los resultados fueron optimistas tanto en agudeza visual como en estereopsis (Li, Ngo, Nguyen, & Levi, 2011). A continuación, siguieron otros estudios adaptando el juego *Tetris* para poder jugar en casa con una aplicación para iPod (Hess et al., 2012) y para iPad (Li et al., 2014) y con gafa anáglifa. El programa también permitió ajustar el contraste del ojo director para favorecer la respuesta binocular. Estos autores observaron resultados positivos y significativos en AV y en cumplimiento de la tarea. A partir de estos resultados se consideró como tratamiento, la estimulación no invasiva del ojo ambliope mediante PL, en condiciones bioculares. Más recientemente, se ha retomado el estudio de la realidad virtual y se han desarrollado video juegos dicópticos con realidad virtual (Eastgate et al., 2006; Vichitvejpaisal & Chotined, 2017) comprobando que se obtienen mejoras de AV y de estereopsis

con ambliopes adultos (Ziak, Holm, Halicka, Mojzis, & Pinero, 2017).

La terapia consiste en disminuir la señal del ojo dominante y mediante una gafa dicóptica, el sujeto es capaz de obtener una respuesta binocular más equilibrada (Hess et al., 2010c; Li et al., 2013; Mansouri et al., 2014). La práctica de la tarea permite ir disminuyendo la atenuación del ojo director. Por ejemplo, el estudio de Mansouri et al. (2014), con 22 personas de edades entre 5 y 58 años, consiguieron un promedio de 0.34 logMAR. El estudio tenía programadas 18 sesiones de dos horas cada una con una media de 1000 respuestas. La mejora se mantuvo 6 meses después y, además, los resultados no dependieron de la edad ni de la AV inicial.

### **1.8.2.2. Parche y actividades en visión próxima**

Siguiendo la línea de la estimulación "activa" del ojo ambliope, para complementar el tratamiento con parche, diversos ensayos clínicos aleatorizados, incluyen una hora al día de actividades en visión próxima y la evidencia preliminar sugiere que las actividades cercanas pueden aumentar los efectos de la aplicación de parches (Holmes, 2005; Scheiman et al., 2005). El grupo PEDIG inició otro estudio aleatorizado que no pudo ser concluido por falta de reclutamiento (Lyon et al., 2013). Las actividades en visión próxima pueden consistir, dependiendo de los estudios, en completar rompecabezas de palabras, dibujos de punto a punto, colorear partes de los patrones, copiar dibujos, video-juegos, etc.

Algunos de los estudios que han experimentado con actividades en visión próxima, no son estudios aleatorizados y tampoco tienen un grupo control, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución. Muestran mejoras de AV en el grupo con oclusión y actividades en cerca, frente al grupo con oclusión (Gould, Fishkoff, & Galin, 1970; Von Noorden, Springer, Romano, & Parks, 1970; Wick & Wingard, 1992). Hay que tener en cuenta que las actividades en visión próxima pueden disminuir el tiempo de tratamiento tal y como mostró un estudio con 200 sujetos ambliopes; los resultados en AV fueron iguales para los dos grupos, sin embargo, el grupo que realizó actividades en cerca, necesitó menos tiempo para lograr la mejora de AV (Suttle et al., 2011). En la misma línea, el estudio PEDIG (Repka et al., 2003), muestra como el grupo con parche 2h/día, junto con 1 h de actividades en cerca, logra los mismos resultados en AV que el grupo con 6h de parche/día.

Posteriormente, un estudio piloto aleatorizado con 64 sujetos (M. M. Scheiman et al., 2005), incluyó entre las actividades en visión próxima, puzles y video-juegos. Los resultados mostraban que la mejora de AV fue mayor en el grupo con actividades en visión próxima (2.6 líneas frente a 1.6 líneas) que el grupo que no tuvo actividades en visión próxima, pero solo en aquellos que presentaban ambliopía severa. Sin embargo, un estudio aleatorizado con mayor muestra (n= 425) (Holmes, Lyon, Samara, & PEDIG, 2008a), y con el mismo diseño que el anterior, los resultados mostraron que no había diferencias significativas entre ambos grupos (2.5 líneas en el grupo de actividades en cerca, frente a 2.6 líneas en el grupo de

actividades en lejos). Tampoco hubo diferencias en el tiempo transcurrido para alcanzar las mejoras de AV y la estereopsis mejoró de forma similar en ambos grupos (Holmes et al., 2008a). No obstante, los resultados de (Scheiman et al., 2005) son complementarios, con otra investigación en laboratorio, dónde se realizaron tareas de posicionamiento (en las que los ambliopes muestran deficiencias) y mejoraron significativamente después de realizar dichas tareas. En los estudios llevados a cabo por PEDIG, (Holmes et al., 2008a; Repka et al., 2003; Scheiman et al., 2005), el tipo de actividades en visión próxima no estaban totalmente especificadas, sino que sugieren algunas y dejaban abierta la posibilidad de realizar otras. Probablemente hubo variaciones entre los participantes, en cuanto al tipo de tareas y al tiempo dedicado a ellas. En las actividades en visión próxima realizadas en monocular, interviene la capacidad acomodativa de forma directa y ésta podría ser una de las razones de porque mejora la AV.

La función acomodativa del ojo ambliope humano, ha sido estudiada y presenta una disminución en la pendiente de la curva estímulo/respuesta (Ciuffreda, Hokoda, Hung, & Semmlow, 1984). Además, hay evidencia de que la diferencia interocular en el error acomodativo en monocular, aumenta significativamente con el aumento de la demanda acomodativa en los ambliopes (Manh, Chen, Tarczy-Hornoch, Cotter, & Candy, 2015), mientras que el ojo director presenta una acomodación normal. La causa más probable es una pérdida sensorial primaria de la región central de la retina. También

comprobaron que los ejercicios mejoraban la respuesta acomodativa del ojo ambliope (Ciuffreda et al., 1984).

En base a los pocos estudios publicados sobre ejercicios visuales, en la revisión de (Rawstron, Burley, & Elder, 2005), determinaron que había evidencia científica publicada en la literatura para la insuficiencia de convergencia y con evidencia menos sólida, pero creíble, también para la ambliopía. Es relevante el estudio de (Chen, Manh, & Candy, 2018) que revela una acomodación deficiente del ojo ambliope frente al ojo dominante y como el ojo ambliope, mejora la amplitud acomodativa, a medida que mejora la AV. No obstante, es necesario seguir profundizando en la relación entre la acomodación y la ambliopía, por este motivo se ha planteado para esta investigación un grupo con actividades en visión próxima.

### **1.8.2.3. Estimulación Magnética transcraneal**

La estimulación magnética transcraneal (a-tDCS del inglés *anodal transcranial Direct Current Stimulation*), es una técnica no invasiva para modular la excitabilidad de la corteza motora (Nitsche & Paulus, 2000), incluso las funciones visuales primarias, como la detección del contraste, pueden ser alteradas transitoriamente por la estimulación transcraneal transitoria de corriente continua débil (Antal, Nitsche, & Paulus, 2001). Ha sido ampliamente estudiada para investigar la posible aplicación terapéutica de la estimulación cerebral a la rehabilitación del accidente cerebro vascular y se observó un cierto paralelismo

entre la forma de tratar los problemas motores después de un accidente cerebro vascular y las alteraciones neurales junto con la supresión que presenta la ambliopía. Es decir, la limitación de los miembros no afectados parecía útil en los accidentes cerebro vasculares en adultos, sin embargo, no parece tan útil la limitación del ojo no afectado (oclusión del ojo bueno) en los adultos (Epelbaum, Milleret, Buisseret, & Dufier, 1993; Thompson, Mansouri, Koski, & Hess, 2012). Un estudio mediante a-tDCS en sujetos con ambliopía, evidenció que mejoraba los efectos del entrenamiento dicóptico induciendo mejoras de estereopsis (Spiegel et al., 2013). Análisis con resonancia magnética ha permitido observar que disminuye la concentración de GABA durante la estimulación cerebral (Kim, Stephenson, Morris, & Jackson, 2014). Ello indica que mediante a-tDCS se puede reducir temporalmente las interacciones inhibitorias/supresoras dentro de áreas cerebrales específicas. Los resultados de estudios combinados de psicofísica y a-tDCS en sujetos con visión normal (Spiegel, Hansen, Byblow, & Thompson, 2012) y observadores con ambliopía (Spiegel et al., 2013) sugieren que el a-tDCS puede tener un efecto similar cuando se administra a la corteza visual. Posteriormente un estudio mostró un incremento de la amplitud de los potenciales evocados y mejoró la sensibilidad al contraste confirmó por lo que concluyeron que el tDCS puede modular las respuestas de la corteza visual a la información de los ojos ambliopes adultos y proporcionar una base para futuros estudios clínicos de tDCS en adultos con ambliopía (Ding & Levi, 2016). Actualmente la

técnica a-tDCS está en proceso de investigación, sobre todo en personas adultas ambliopes.

#### **1.8.2.4. Combinación de diferentes tratamientos**

Se ha investigado la posibilidad de combinar diferentes tratamientos, con el fin de acortar el tiempo de tratamiento y potenciar la adherencia al tratamiento. Por ejemplo, un estudio muestra como el grupo que fue tratado con parche y además el MPL mejora más rápido que el grupo que solo realizó la tarea de PL (Chen et al., 2008). Otra posibilidad es combinar primero el tratamiento monocular (durante un mes) y en segundo lugar el dicóptico, se ha observado en adultos con ambliopía, que el tratamiento monocular mejoró la AV y la estereopsis y el dicóptico produjo ganancias adicionales de estéreo-agudeza, pero no de agudeza visual, (Liu & Zhang, 2018). Similares resultados en ambliopía residual, con filtros Bangerter, además del tratamiento dicóptico (Lee & Kim, 2018), apoyan la posibilidad de que los tratamientos puedan ser complementarios con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos con el uso de la corrección óptica y la oclusión, a la vez que mejorar los resultados en visión binocular y también acortar el tiempo de tratamiento.

La Figura 6 resume los principales tratamientos hasta 2015, sin embargo, a este esquema se le pueden incorporar los video-juegos dicópticos (con/sin realidad virtual), la estimulación transcraneal y la posibilidad de combinar varios tratamientos.

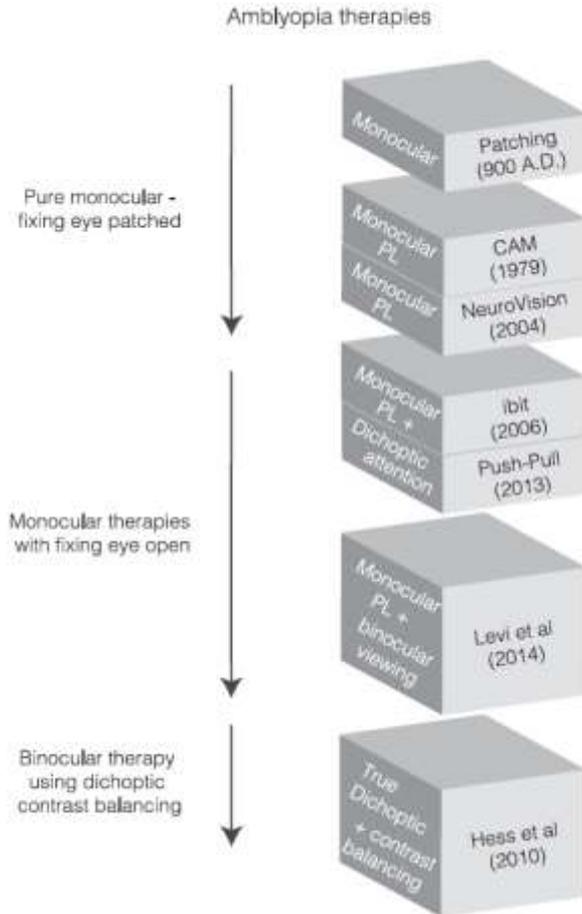


Figura 6. Resumen de diferentes enfoques de principios para el tratamiento de la ambliopía, algunos puramente monoculares, otros que contienen un elemento binocular y otros puramente binoculares con manipulación dicóptica de los parámetros. Debido a que la literatura sobre el aprendizaje perceptivo monocular es amplia, sólo se muestran ejemplos representativos. (Tomada de Hess & Thompson, 2015).

## 2. Justificación





## 2. Justificación

- La presente investigación aborda el estudio de la ambliopía desde una perspectiva multidisciplinar ya que, además de analizar las capacidades del sistema visual, también pone el foco de atención en la percepción visual y en aspectos psicoeducativos y psicomotores de la población infantil con ambliopía.
- Los déficits en el procesamiento visual de los ambliopes, no solamente se limitan a la pérdida de agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión binocular, sino que se observan otras alteraciones de tipo perceptivo, que implican diferentes áreas corticales (Wong, 2012). La AV podría completarse con otras medidas como la CSF, que caracterizan de forma más completa, a los sujetos ambliopes y que además sirva para el seguimiento y determinación del final del tratamiento.
- La ambliopía actualmente, es considerada como un trastorno principalmente binocular, lo que ha motivado la investigación de nuevos enfoques de tratamiento más

activos (aprendizaje perceptivo, actividades en visión próxima, video-juegos dicópticos, etc). En el presente estudio se incluye un grupo con tratamiento de aprendizaje perceptual monocular que solamente utiliza oclusión para realizar la tarea PL, ya que está documentado que el incumplimiento del uso del parche, provoca el fracaso del tratamiento (Newsham, 2002). El incumplimiento del mismo aumenta los fines de semana e incluso es mayor, a medida que avanza el tratamiento (Wallace et al., 2013).

- Otro de los problemas con los tratamientos de la ambliopía es que suelen alargarse en el tiempo e incluso presentar una recidiva después de haber mejorado; por ejemplo, esto sucede con la oclusión (Cleary, 2000). Se plantea en este estudio, combinar dos tratamientos como parche junto con actividades en visión próxima, con el fin de acortar el tiempo de tratamiento en la infancia y evitar así el abandono del tratamiento.
  
- Hasta la fecha no se conoce ningún estudio en el que las actividades en visión próxima, se hayan determinado con claridad y exactitud y tampoco se ha establecido el tiempo que debe dedicarle el participante, en cuanto a días por semana y minutos por día. Estos aspectos se determinan en el presente estudio, con el fin de tener un mayor control sobre las actividades que deben realizar los participantes en visión próxima.

- Las habilidades visuo-perceptuales de la población ambliope infantil, han sido poco estudiadas. En este estudio se analiza la percepción con el *Test Visual Perceptual Skills* en la línea base, con el fin de caracterizar a esta población infantil ambliope. La evaluación tras el tratamiento de 3 meses, permitirá observar si ha habido cambios o no, en las siete habilidades visuo-perceptivas que evalúa el test.



### 3. Hipótesis y Objetivos





## 3. Hipótesis y objetivos

### 3.1. Hipótesis

- I. Los tratamientos más activos como aprendizaje perceptual monocular y oclusión con actividades en visión próxima, podrían ser más efectivos en la mejora de AV, estereopsis y disminución de la diferencia interocular, que el tratamiento de oclusión, para tratar la ambliopía en la infancia.
- II. El tratamiento mediante aprendizaje perceptual monocular es capaz de mejorar la Sensibilidad al Contraste, más que el tratamiento mediante oclusión, incluso más que el tratamiento con oclusión y actividades en visión próxima.
- III. La población ambliope infantil presenta las habilidades visuo-perceptivas disminuidas con respecto a la población de control. Estas habilidades podrían mejorar

tras el tratamiento con aprendizaje perceptual y/o parche junto con actividades en visión próxima, a pesar de que el tratamiento sea monocular.

- IV. La población ambliope infantil presenta menor habilidad de coordinación ojo-mano que la población de control. Esta habilidad necesitaría tratamientos más largos y realizados en binocular, para mejorar de forma significativa. Además, la población ambliope presenta dificultades en la lectura que afectarían a su desarrollo escolar y personal.

### **3.2. Objetivos generales**

Los objetivos generales son analizar el efecto producido por cada tratamiento en la población infantil de 4 a 12 años, en cuanto a AV, estereopsis, sensibilidad al contraste, habilidades visuo-perceptuales, psicomotoras y aspectos escolares y psicosociales. Los tratamientos estudiados son: oclusión, oclusión junto con actividades en visión próxima y aprendizaje perceptual, monocular y, además, aprendizaje perceptivo en binocular.

### **3.3. Objetivos específicos**

#### **3.3.1. Objetivo A:**

- ✓ Conocer en profundidad como responde la población infantil ambliope, al uso de la corrección refractiva. Realizado a partir de las bases de datos del grupo PEDIG. (Estancia en la University of Bradford, bajo la tutela del Profesor Dr. Brendan T. Barrett).

#### **3.3.2. Objetivo B**

- ✓ Comprobar si hay repetibilidad de la medida de la sensibilidad al contraste con el instrumento Topcon CC-100 en niños no ambliopes de 4 a 9 años.

#### **3.3.3. Objetivo C**

- ✓ Analizar los cambios producidos en cada grupo de tratamiento, después de tres meses, en cuanto a agudeza visual, estereopsis y diferencia interocular.

#### **3.3.4. Objetivo D**

- ✓ Analizar el efecto producido por cada tratamiento en las variables de agudeza visual y sensibilidad al contraste de 4 a <9 años. Analizar si la CSF puede ser eficaz como herramienta para ayudar en la detección de la ambliopía, durante el tratamiento y seguimiento, así como para determinar el momento final del tratamiento.
- ✓ Analizar el efecto producido por cada tratamiento en las variables de agudeza visual y sensibilidad al contraste CSF de 9 a 12 años.

### **3.3.5. Objetivo E**

- ✓ Caracterizar a la muestra ambliope en cuanto a las habilidades visuo-perceptuales valoradas con el *Test Visual Perceptual Skills*.
- ✓ Analizar el efecto producido por cada tratamiento, en las habilidades visuo-perceptuales con el *Test Visual Perceptual Skills*.

### **3.3.6. Objetivo F**

- ✓ Analizar el efecto producido por cada tratamiento, en las habilidades psicomotoras con los test *Battelle Development Inventory* (de 0 a 7 años) y el test *Purdue Pegboard* (de 5 a 12 años).

## 4. Materiales y Métodos





## 4. Materiales y métodos

Previamente a la realización del presente estudio, se plantearon dos estudios preliminares, que sirvieron para valorar la viabilidad de la tesis. Estos dos estudios se explican en el Capítulo 6: “Puesta a punto del dispositivo”:

- ✓ Estudio preliminar 1. Desarrollo de la tarea perceptual en monocular: Estudio piloto con sujetos jóvenes sanos.
- ✓ Estudio preliminar 2. Estudio de validación: efecto de la luminancia media del test en el aprendizaje perceptual.

Los resultados óptimos de ambos estudios y en particular, el estudio preliminar de aprendizaje perceptual con jóvenes sanos, hizo que el planteamiento inicial se recondujera hacia la población infantil con ambliopía, debido al impacto que tiene en su desarrollo visual y psicosocial. En otras palabras, si la población infantil con ambliopía es tratada durante la infancia, llegarán a la edad adulta, con menos limitaciones que si no hubieran sido tratados.

El estudio en población infantil de 4 a 12 años se realizó íntegramente en la Clínica de Optometría de la Fundació Lluís

Alcanyís (Universitat de València), para lo cual se firmó un convenio de colaboración con fecha 25 de febrero de 2014 (Anexo 1). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universitat de València, siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki, con fecha 7 de marzo de 2014 (H1391717303153) (Anexo 2). Antes de iniciar el experimento los padres de los participantes leyeron y firmaron el consentimiento informado (Anexo 3).

#### **4.1 Diseño del estudio, reclutamiento y aleatorización**

Se trata de una investigación cuantitativa, aleatorizada y cuasi-experimental. Concretamente se realiza una valoración test-retest, por lo que se realizaron las mismas pruebas al inicio y al final del tratamiento, después de tres meses. El reclutamiento se realizó con una estimación de 20 pacientes en cada uno de los 4 grupos de tratamiento y además un grupo control con ambliopía y sin tratamiento, al que una vez terminado el periodo de estudio, se le ofrecería el tratamiento que mejores resultados hubiera obtenido; por tanto, era preciso reclutar un mínimo de 110 participantes. Sin embargo, el periodo de reclutamiento resultó ser más largo y difícil de lo esperado, por lo que se tomó la decisión de prescindir del grupo control de ambliopes sin tratamiento. A cada sujeto se le adjudicó un número de participante, según llegaban al estudio. Los datos se trataron según la Ley vigente en ese momento: Real Decreto 994/1999 del 11 de junio y posteriormente según la Ley de

Protección de datos, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, sobre Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, en la cual se regulan las medidas de seguridad en materia de protección de datos y se garantiza la confidencialidad y la integridad de la información.

El reclutamiento de los participantes ambliopes se llevó a cabo mediante cartas informativas a colegios públicos y concertados próximos a la Clínica de Optometría y a otros colegios donde había alguna persona de contacto. También a través de los pacientes que llegaban a la Clínica y difusión a través de las redes sociales de la Clínica de Optometría. En la fase final del reclutamiento de participantes, se envió una carta informativa del estudio a la Federación de Asociaciones de Madres y Padres de Valencia (FAMPA). En cuanto a los sujetos control, llegaron a través de amigos, conocidos, compañeros y también algunos niños/as que acudían a la Clínica para una revisión rutinaria. El estudio se cerró en enero de 2017, cuando los últimos sujetos terminaron el periodo de tratamiento y tres meses antes ya no se incluyó a ningún participante. La Figura 7 recoge en un diagrama de flujo, el proceso global de la investigación desde el inicio hasta su finalización.

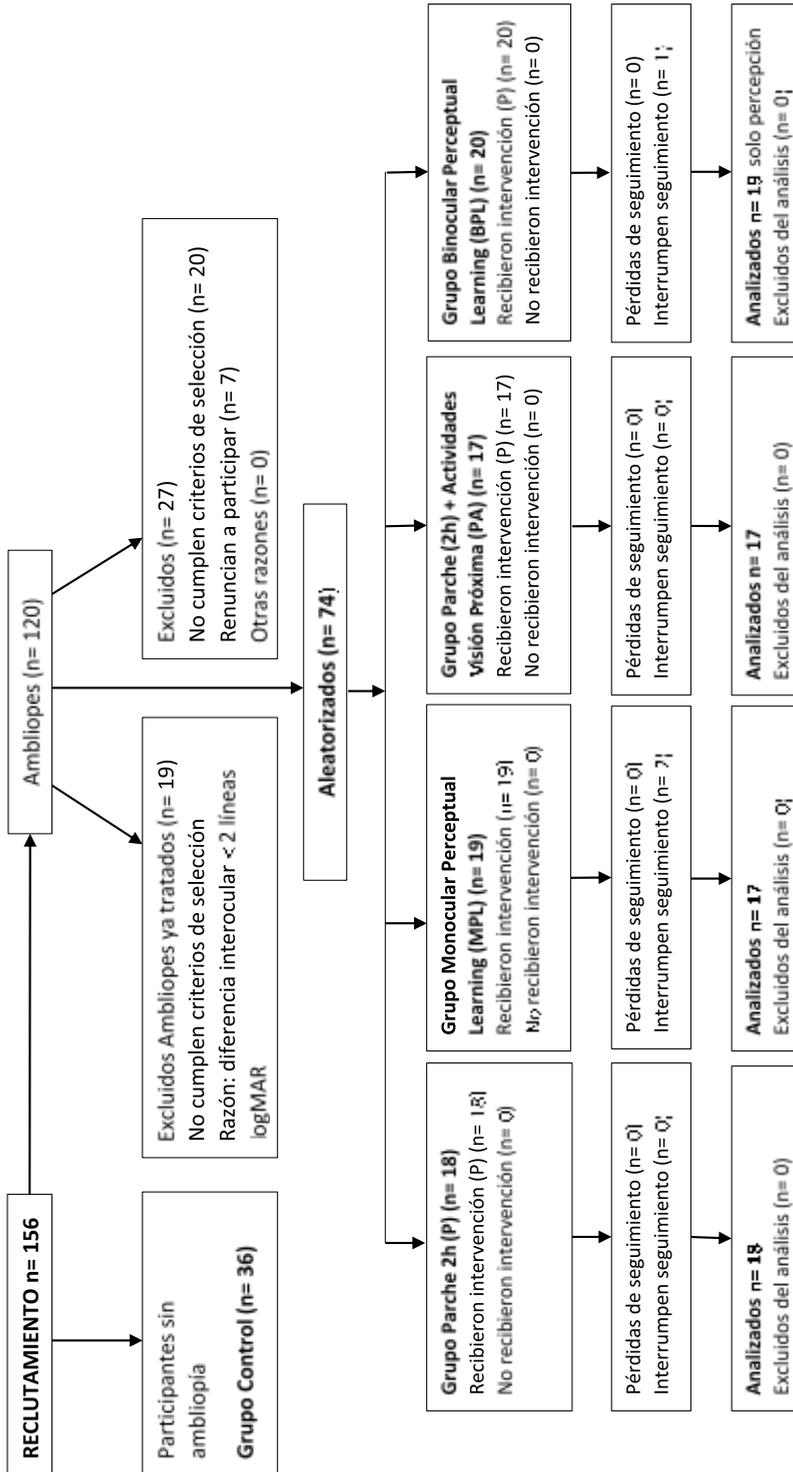


Figura 7. Diagrama de flujo del estudio.

## 4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión para el grupo de sujetos con ambliopía fueron: niños y niñas de edad entre 4 y 12 años; ambliopía monocular o binocular asociada con hipermetropía o con miopía (miopía menor de 3 dioptrías esférico equivalente), compensada con lentes oftálmicas o lentes de contacto; diferencia de AV entre los dos ojos igual o superior a dos líneas logMAR; estrabismo convergente o divergente; y ausencia de cirugía ocular, excepto en el caso de la cirugía del estrabismo. A los participantes con más de +7 dioptrías esféricas (D) se les recomendó usar lentes de contacto para minimizar el efecto de las aberraciones, presentes en las lentes oftálmicas de alta potencia. Se incluyeron pacientes que habían estado bajo tratamiento de ambliopía, pero todos ellos habían terminado el tratamiento al menos 6 meses antes.

Los criterios de inclusión para el grupo de sujetos control fueron: niños y niñas de edad entre 4 y 12 años; AV monocular entre 0.2 y -0.1 logMAR en ambos ojos, esperada según el rango de edades (Castiella JC, 1998); diferencias interoculares de AV de una línea logMAR como máximo; y estereopsis normal para su rango de edad o mejor (E. Birch et al., 2008). Todos los sujetos nacidos sanos, al menos con un peso de 2500 gramos y con un mínimo de 36 semanas de gestación (Drover, Courage, Dalton, & Adams, 2006). Desde entonces no se les ha detectado ninguna enfermedad oftalmológica ni neurológica.

Tanto en el grupo de ambliopes como en el grupo control sin ambliopía se excluyeron los pacientes que tomaban

medicamentos que pudieran afectar las funciones visuales o cognitivas, o con trastornos neurológicos y del desarrollo (autismo, dislexia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad) o con patologías oculares como cataratas congénitas o cualquier otra patología que afectara a los medios oculares. Los participantes debían haber pasado un examen oftalmológico en los últimos 6 meses. Ver resumen en Tabla 4.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b>	
<b>Criterios de inclusión grupo ambliopes</b>	Niños y niñas de edad entre 4 y 12 años.
	Ambliopía monocular o binocular.
	Asociada con hipermetropía o con miopía. Si es miopía, $\leq$ 3D esférico-equivalente. Compensación con lentes oftálmicas o lentes de contacto.
	Tener una diferencia de AV entre los dos ojos $\geq$ a dos líneas logMAR.
	En ausencia de cirugía ocular, excepto en el caso de la cirugía del estrabismo.
	Estrabismo convergente o divergente hasta 40 dioptrías prismáticas.
	Si ha sido tratado, haber terminado el tratamiento al menos 6 meses antes.
<b>Criterios inclusión grupo control</b>	Niños y niñas de edad entre 4 y 12 años.
	$AV \geq 0.2$ logMAR en ambos ojos.
	Con diferencias interoculares de AV de $\leq$ a una línea.
	Estereopsis normal para su rango de edad o mejor.
	Todos los sujetos nacieron sanos con un peso $\geq$ 2500 gramos y $\geq$ 36 semanas de gestación.
	No presentar ninguna enfermedad oftalmológica ni neurológica.
<b>Criterios de exclusión</b>	Tomar medicación que pudieran afectar a las funciones visuales y/o cognitivas.
	Sujetos con trastornos neurológicos y del desarrollo (autismo, dislexia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad).
	Sujetos con patologías oculares como cataratas congénitas u otras que pudieran afectar a los medios oculares.

Tabla 4. Tabla resumen de los criterios de inclusión / exclusión del estudio

### **4.3 Protocolo general de valoración en el test - retest**

Una vez que el sujeto llegaba a la Clínica de Optometría se le tomaba los datos personales en la recepción, para abrir la ficha. A continuación, los tutores firmaban el consentimiento informado. Las familias interesadas en el estudio fueron informadas telefónicamente de las características del estudio, además, una vez en la Clínica se les daba información oral y se aclaraba cualquier duda que tuvieran; finalmente, se les proporcionaba por escrito la información sobre el estudio.

En la etapa de selección de pacientes, los participantes tuvieron dos evaluaciones, una evaluación optométrica y una evaluación psicomotora y psicosocial de forma contrabalanceada, con un descanso de entre 15 y 20 minutos entre ellas (Figura 8). La evaluación completa se realizó siempre en la misma franja horaria, entre las 15 y 20 horas, en la Clínica Optométrica. La evaluación optométrica, con una duración aproximada de 1 hora y 20 minutos, se realizó siempre en la misma sala y con idénticas condiciones de iluminación ambiental, a cargo de una persona Graduada en Óptica y Optometría (investigadora principal). Por otra parte, la valoración psicomotora y psicosocial, con una duración aproximada de 1 hora, se realizó en otra sala distinta y adaptada para la realización de los test psicomotrices y en condiciones de iluminación ambiental constantes. Esta evaluación fue realizada por una persona Graduado en Psicología (investigador colaborador). El investigador colaborador no conocía la

condición experimental (participante con o sin ambliopía ni el tratamiento realizado).

Una vez incluidos en el estudio, los participantes eran asignados aleatoriamente a una de las condiciones de tratamiento, parche, aprendizaje perceptual monocular, parche más actividades en visión próxima y aprendizaje perceptual binocular. Para evaluar los efectos del tratamiento, se volvió a realizar exactamente la misma evaluación a los tres meses desde la inclusión en el estudio (Re-test).



*Figura 8. Esquema del protocolo general en las etapas test y retest del estudio. La flecha indica que algunos niños empezaban por la historia clínica y examen visual, mientras que otros lo hacían por la valoración psicomotora/psicoeducativa y la entrevista. Entre ambas valoraciones había un tiempo de descanso para los participantes.*

#### **4.4 Protocolo específico del examen visual optométrico**

En primer lugar, se realizaba la historia clínica (Anexo 4) que permitía conocer los datos generales (edad, curso escolar, sintomatología, etc.), y otros datos más específicos y determinantes en cuanto a la posibilidad de inclusión o no en el

estudio. En concreto, la historia clínica permitió conocer información acerca de si el sujeto estaba realizando o había realizado algún tratamiento para la ambliopía y que tipo (compensación óptica, oclusión, terapia visual, tratamiento farmacológico, cirugía), mejoras alcanzadas y cuánto tiempo hacía que lo terminó, así como si estaba diagnosticado de alguna enfermedad, tomaba medicación, etc.

Todos los participantes fueron evaluados con un examen optométrico y los datos se recogieron en una ficha creada específicamente para el estudio (Anexo 5), que incluía, por este orden:

- Agudeza visual (LogMAR) monocular y binocular con la refracción del sujeto.
- Retinoscopía (*Welch Allyn, USA*).
- Refracción subjetiva con el foróptero VT-10 (*Topcon, Japan*).
- Mejor agudeza visual (logMAR) corregida (BCVA) con el test *Tumbling E Eye Chart* a 4,3 metros, (proyector *Topcon CC-100*).
- *Cover Test Uncover* y alternante en visión lejana y visión próxima.
- Test de 4 puntos de *Worth* en visión lejana y visión próxima.
- Estereopsis mediante 3 métodos, por este orden:
  - *TNO* (Lameris Instrumenten, Groenekan, ND),

- *Randot Preschool* (Stereo Optical Co Inc, Chicago, IL)
- Test de círculos *de Wirt* (Stereo Fly- Stereo Optical).
- Sensibilidad monocular al Contraste acromático (*Topcon CC-100*) en participantes de 4 a < 7 años o con dispositivo en ordenador participantes mayores de 9 años.
- Valoración visuo-perceptiva con el TVPS-R (3rd Ed).

Todos los participantes habían sido evaluados por un especialista oftalmólogo en los últimos 6 meses, para descartar cualquier patología. La información del cuestionario, los test optométricos y la valoración oftalmológica, permitieron comprobar si los sujetos cumplían o no los criterios de inclusión y exclusión. Se descartaron algunos sujetos por diferentes razones, por ejemplo, pacientes que ya habían sido tratados y no cumplían el criterio de presentar una AV con diferencia entre los dos ojos, igual o superior a dos líneas logMAR, otros tomaban medicación que podía alterar las funciones visuales y/o cognitivas, o pacientes con diagnóstico de trastornos neurológicos y del desarrollo. También se detectó un caso con desprendimiento de retina que fue remitido al oftalmólogo.

## **4.5 Instrumentos para la evaluación optométrica**

En esta sección se explican los instrumentos optométricos utilizados para valorar y cuantificar el sistema visual, atendiendo de forma específica a aquellos que se utilizan con menor frecuencia en el ámbito optométrico, como dos dispositivos utilizados para medir la sensibilidad al contraste y un test para medir las habilidades visuo-perceptuales.

### **4.5.1 Medida de la Sensibilidad al Contraste con pantalla *Topcon CC-100* (de 4 a 9 años)**

El instrumento *Topcon® CC-100* se ha utilizado para la toma de AV, la refracción y además para medir la sensibilidad al contraste acromático. En este apartado se va a focalizar la atención en su uso para medir la curva de sensibilidad al contraste, ya que se ha comprobado en este estudio que es una herramienta útil y podría ser utilizada con mayor frecuencia si se conocen sus características y limitaciones.

Para medir la sensibilidad de contraste, el instrumento tiene tres mapas (1, 2, 3), que difieren en la frecuencia del estímulo y en el muestreo del rango de contraste. El mapa 1 escanea 4 frecuencias, 3, 6, 12 y 18 ciclos por grado (cpd), con 5 niveles de contraste. El mapa 2 escanea 5 frecuencias (1.5, 3, 6, 12 y 18 cpd) con 8 niveles de contraste y el mapa 3 escanea 9 frecuencias (1.5, 2.12, 3, 4.24, 6, 8.49, 12, 16.97 y 24 cpd) con 9 niveles de contraste. Para cada mapa también se puede

configurar el perfil espacial del estímulo (parches sinusoidales o Gabor, en una ventana circular con bordes alisados). La tarea del paciente era describir la orientación del estímulo, que cambia al azar entre tres opciones: vertical (rejilla a 0°), derecha (15°) o izquierda (-15°).

El mapa 1 no explora la gama de frecuencias bajas y por tanto la información obtenida es incompleta, mientras que el mapa 3, después de las mediciones preliminares, demostró ser demasiado largo para los niños pequeños. Por lo tanto, el estudio se realizó con el mapa 2, utilizando estímulos sinusoidales en una ventana circular con bordes suavizados. Las mediciones fueron monoculares, con la mejor agudeza visual corregida (BCVA del inglés *Best Correction Visual Acuity*) del paciente, si era necesario y duraron aproximadamente entre 4 y 5 minutos por ojo. El instrumento fue calibrado para una distancia de 4,3 metros y las mediciones se realizaron bajo condiciones fotópicas, con una luminancia de fondo de pantalla de 120 cd/m<sup>2</sup> y la luz del gabinete apagada.

La prueba determina el contraste mínimo necesario para que los niños reconozcan la orientación de la rejilla sinusoidal, utilizando el método psicofísico de los límites descendentes. La prueba comienza con la frecuencia de 1.5 cpd y el estímulo con el mayor contraste. Si el participante responde correctamente, se muestra otro estímulo con un contraste más bajo, pero si falla, se muestra de nuevo el mismo contraste. Dos fallos consecutivos terminan la secuencia. Este proceso se repite con la siguiente frecuencia, 3 cpd y así sucesivamente hasta que

todas las frecuencias sean evaluadas. Las respuestas de los niños son registradas en el mando a distancia del instrumento por el profesional, utilizando los botones de flecha; cuando no hubo respuesta, se pulsó la tecla "*none*".

A los niños se les explicaba el examen de una manera muy sencilla, especialmente a los niños más pequeños que aún no han interiorizado la lateralidad. Se utilizaron referencias espaciales de la habitación donde se realizó la prueba para indicar la orientación de las rejillas, por ejemplo, en lugar de decir a la izquierda, el infante decía "hacia la silla" y en lugar de decir a la derecha, decía "hacia la puerta" porque esta era la situación en el laboratorio de investigación.

Los datos quedan registrados en una gráfica. Los valores de contraste se extrajeron a una tabla Excel, utilizando software propio en entorno Matlab2010 (*The MathWorks, inc. Natick, MA, USA*).

#### **4.5.2 Dispositivo para medir la CSF (de 9 a 12 años)**

Este dispositivo para la medida de sensibilidad al contraste se desarrolló exprofeso para este estudio y se utilizó con participantes mayores de 9 años hasta los 12 años. La medida monocular puede ocupar alrededor de 15 minutos, por lo que después de realizar varias mediciones preliminares se observó que es demasiado larga para los niños más pequeños. Sin embargo, la ventaja que tiene este dispositivo es que

proporciona gran información en todo el rango de frecuencias bajas, medias y altas, así como de contrastes.

Se utilizó un monitor View Sonic profesional series p227f, 21 pulgadas, controlado mediante una tarjeta gráfica que, previamente fue caracterizada colorimétrica y espacialmente. El sujeto se situaba a una distancia fija de 85 cm del mismo. El control de los estímulos y de las respuestas del observador se realizó mediante un programa para entorno Matlab2010 (*The MathWorks, inc. Natick, MA, USA*).

La CSF se determinó mediante redes sinusoidales acromáticas, de frecuencias (0,5 cpg, 0,75 cpg, 1,5 cpg, 3 cpg, 6 cpg, 12 cpg y 24 cpg), presentadas sobre un fondo gris de luminancia media 50cd/m<sup>2</sup>. La tarea del observador es determinar la orientación de la red (vertical, horizontal) y se mide el umbral de contraste para esta tarea mediante método de búsqueda binaria modificada (*Modified binary search, MOBS*) (Tyrrell & Owens, 1988), intercalando al azar las medidas para cada frecuencia.

#### **4.5.3 Test Visual Perceptual Skills (TVPS)**

Se determinó utilizar el *Test of Visual Perceptual Skills* (TVPS) para esta investigación, porque es un test estandarizado y validado (Gardner, 1996), cuya repetibilidad y fiabilidad han sido evaluadas, con resultados positivos (Chan & Chow, 2005). Además, las pruebas que apoyan la validez de la prueba incluyen también la falta de sesgo de género (Brown, 2009; Chan & Chow, 2005). No obstante, se le va a dedicar una atención especial en este trabajo, puesto que no es de uso frecuente

dentro del área de Optometría. Inicialmente, en este estudio se comenzó a evaluar solo tres de las siete habilidades del TVPS: discriminación visual, constancia de forma y figura-fondo, ya que el test puede resultar largo para los participantes más pequeños. Posteriormente en un análisis preliminar, se observó que los resultados eran parciales y no era posible extraer una información visuo-perceptiva completa. Por todo ello, se tomó la decisión, a partir del momento en que se realizó el análisis preliminar, de evaluar con el test completo a los sujetos restantes.

El TVPS fue creado y diseñado originalmente por el Dr. MF Gardner (1982) y ha sido editado y corregido varias veces a lo largo de los años para mejorar ciertas características. Se diseñó principalmente para fines académicos, investigación científica y como herramienta de diagnóstico. El TVPS consta de siete sub-test que evalúan diferentes habilidades: La discriminación visual (DIS) es la capacidad de discriminar las características dominantes de los objetos; la memoria visual (MEM) es la capacidad de reconocer un estímulo después de un intervalo de tiempo muy breve; las relaciones espaciales (SPA) es la capacidad de percibir las posiciones de los objetos en relación con uno mismo y / o con otros objetos; la constancia de la forma (CON) es la capacidad de diferenciar entre otras formas una forma dada, incluso si la forma es más pequeña, más grande o está girada; la memoria visual secuencial (SEQ), es similar a la habilidad de la memoria visual, pero con varias figuras en número creciente; la figura - fondo (FGR) es la capacidad de identificar un objeto a partir de un fondo complejo o de los

objetos circundantes; y por último el cierre visual (CLO) es la capacidad de identificar una figura entera cuando sólo se presentan fragmentos.

La evaluación se realiza sin involucrar el sistema motor, lo que la hace adecuada para personas con ciertas fallas motoras que no necesariamente implican una percepción visual reducida, como los pacientes con parálisis cerebral (Bortner & Birch, 1962; Newcomer & Hammill, 1973). Si bien las versiones anteriores de esta prueba fueron diseñadas para medir las habilidades visuales en niños de entre 4 y 12 años de edad, en la 3ª edición, utilizada en el presente estudio, la edad se amplió a 18 años y 11 meses.

El manual del test (Martin, 2006) proporciona información completa, tanto para la metodología de uso, como para la codificación e interpretación de las respuestas del sujeto. Cada sub-test consta de 16 láminas que se presentan de menor a mayor dificultad. Cada sub-test se debe presentar con unas instrucciones determinadas, para que el sujeto pueda comprenderlas y responder adecuadamente. Al principio de cada sub-test hay dos ejemplos disponibles, en lugar del ejemplo único que había en las versiones anteriores. Los ejemplos son sencillos, por tanto, si el paciente responde correctamente, el examinador verifica la comprensión de la tarea por parte del sujeto. Los ejemplos no deben tenerse en cuenta al anotar las respuestas acertadas. Una vez dada la instrucción específica para cada habilidad y comprobar que ha comprendido la tarea, se le pide al paciente que señale o diga en voz alta el número de

la opción que considera correcta. Este método de respuesta es especialmente útil en niños pequeños tímidos, cuando hay una falta de habilidades verbales o por otra razón donde el paciente no puede o no quiere dar una respuesta verbal a la tarea. Estos estímulos de prueba son negros sobre fondo blanco (alto contraste), facilitando la percepción a las personas con visión cromática deficiente. Se muestran dos ejemplos en la Figura 9.

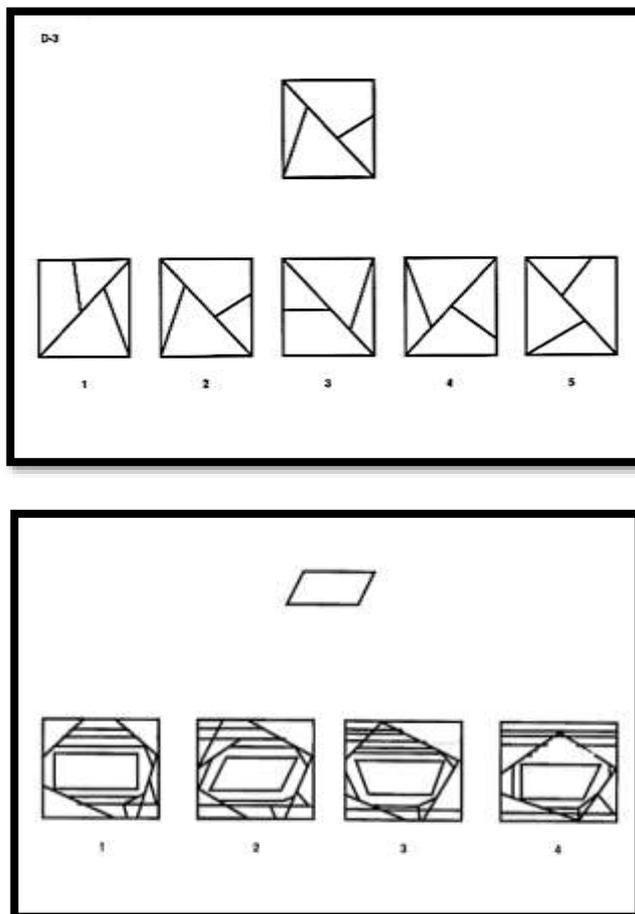


Figura 9. Ejemplos del TVPS. Arriba, lámina del sub-test Discriminación visual y abajo lámina del sub-test Figura-fondo. (Tomadas de Martin, 2006).

En la 3ª edición, los sub-test se clasifican según la complejidad de la tarea. Las subsecciones se agrupan en tres categorías: Procesos Básicos, Procesos Secuenciales y Procesos Complejos. Procesos Básicos incluye sub-test de DIS, MEM, SPA y CON, mientras que el Procesamiento Secuencial sólo está integrado por el sub-test de SEQ. Finalmente, el Procesamiento Complejo incluye los sub-test de CLO y de FGR. Las puntuaciones obtenidas en cada sub-test constituyen una puntuación global, que se encuentra en la hoja de respuestas bajo el nombre de Puntuación General (Tabla 5). Cada categoría tiene su propia puntuación global, que permite al examinador conocer las debilidades de las habilidades perceptivas en función de su complejidad.

Subtests	Subtests Scores			Index Scores			
	Raw Score	Scaled Score	Percentile Rank	Overall	Basic Processes	Sequencing	Complex Processes
1. Visual Discrimination (DIS)	9						
2. Visual Memory (MEM)	8						
3. Spatial Relations (SPA)	6						
4. Form Constancy (CON)	5						
5. Sequential Memory (SEQ)	7						
6. Figure Ground (FGR)	7						
7. Visual Closure (CLO)	9						
Sum of Scaled Scores							
Standard Scores							
Percentile Rank							
				Overall	Basic	Sequencing	Complex

Tabla 5. Sección de la hoja de registro de resultados del TVPS con los resultados brutos obtenidos (Raw Score) en un ejemplo. (Tomada de Martin, 2006)

Una vez que tenemos las puntuaciones brutas, las transformamos en puntuaciones escaladas por interpolación del vecino más cercano. Esta puntuación oscila entre 1 y 19. Este

puntaje sigue una distribución normal, en la cual más del 99.99% de los casos se mantendrán dentro del rango de 1 a 19. Los cálculos se realizan utilizando las tablas que incluye el manual TVPS-R 3ª edición (Martin, 2006), con las puntuaciones equivalentes de 4 años y 0 meses a 18 años y 11 meses de edad. Una vez que se han completado todos los cálculos, se conocerá si las diferentes habilidades del sujeto, están dentro del rango de normalidad o no, en función de su edad.

#### **4.6 Instrumentos para la evaluación psicomotora / psicosocial**

Los participantes fueron evaluados en habilidades escolares y áreas personales y sociales, así como acerca de habilidades de coordinación ojo-mano, con diferentes test en función de la edad del sujeto evaluado.

En primer lugar, se completó la selección de escalas del Inventario de Desarrollo de Battelle (Newborg, Stock, & Wnek, 1996). Después de esta prueba, se administró el tablero de pruebas de Purdue Pegboard (Tiffin, 1968).

##### **4.6.1 Inventario de Desarrollo de *Battelle***

El Inventario de Desarrollo de *Battelle* (Newborg et al., 1996) es una batería de pruebas para niños (de 0 a 7 años y 11

meses) que identifica a los niños con deficiencias en las áreas de desarrollo. En este estudio, la prueba se aplicó solamente a los niños en el rango de edad de evaluación posible. Este inventario evalúa cinco áreas del desarrollo: personal/social, comportamiento adaptativo, comportamiento motor, comunicación y cognición. Para este estudio se seleccionaron algunas sub-escalas (coordinación corporal, locomoción, razonamiento, interacción con el adulto, expresión de afecto, interacción con los pares, y rol social) con el fin de evitar sobrecargar la evaluación de los participantes. Para seleccionar estas pruebas se estudió la literatura que hacía referencia a los posibles déficits en los niños con ambliopía, centrándonos en la posible relación con las limitaciones que un sujeto ambliope podría tener tanto a nivel psicomotor, como a nivel personal y social, por el hecho de tener afectada la visión binocular y utilizar o haber utilizado parche durante algún periodo de tiempo.

El procedimiento que se siguió fue administrar la escala a la edad estimada de desarrollo y volver a un nivel anterior en caso de que el niño no lograra hacer la tarea correctamente. Se conceden dos puntos si la respuesta cumple el criterio establecido, 1 punto si intenta responder a una cuestión, pero no se cumple el criterio establecido y 0 puntos si no puede o no sabe cómo responder a un ítem o si la respuesta es muy pobre. La puntuación directa se convierte en puntuación percentil en cada sub-área y en cada área de desarrollo. También se dispone de la posibilidad de convertir los puntajes en puntajes estándar y edad equivalente. Esta prueba presenta para el rango de edad estudiado (entre 5 y 7 años) una buena fiabilidad test-retest:

Área personal-social: 0.92-0.97; Motor: 0.89-0.97; Cognitivo: 0.92-0.93 (Newborg et al., 1996).

#### **4.6.2 Test Purdue Pegboard**

El *Purdue Pegboard Test* (Tiffin, 1968) es una prueba neuropsicológica de destreza manual y coordinación ojo-mano. La prueba consiste en insertar clavijas metálicas cilíndricas en un tablero con dos filas paralelas con 25 agujeros. Esta tarea se realiza en el siguiente orden: primero con la mano dominante, segundo con la mano no dominante y tercero ambas manos y cuarto montaje/ensamblaje con ambas manos. El sujeto tiene 30 segundos en cada condición, excepto para el ensamblaje que tiene 60 segundos. Antes de empezar, se comprobó la mano dominante. Se enseñó a los participantes a colocar las clavijas en las ranuras con la mano dominante sin la ayuda de la otra mano y tomándolas una por una. Se repitieron las instrucciones para la mano no dominante. Seguidamente, fueron evaluadas ambas manos, explicando al paciente que se han de colocar las clavijas al mismo tiempo, sin ayuda de la otra mano. Para finalizar, se explicó la tarea de montaje o ensamblaje con ambas manos, que se realiza en un orden específico y requiere la colocación de clavija, arandela, tubo y terminar con arandela. Para esta condición, el niño dispone de 60 segundos. Se dejaron unos segundos para practicar y confirmar que las instrucciones habían sido entendidas.

La puntuación de las dos primeras partes viene dada por el número de clavijas insertadas en 30 segundos. La puntuación

de la tercera parte, es el número total de parejas. Para la cuarta prueba se cuentan tanto los ensamblajes completos como las piezas sueltas, aunque no se haya completado un ensamblaje. Calculamos la puntuación multiplicando en número de ensamblajes por cuatro (número de piezas que forman un ensamblaje) y le sumamos las piezas sueltas que colocó el sujeto. A continuación, la puntuación directa se convierte en puntuaciones percentiles dependiendo del sexo y el rango de edad del sujeto. Se aplica a partir de los 5 años y presenta una fiabilidad de 0,62 y 0,76 en la población escolar (Gardner, 1982). Por tanto, los niños con menos de 5 años en el momento de la inclusión no realizaron esta prueba.

### **4.6.3 Entrevista semiestructurada**

Para terminar esta parte, los participantes completaron una entrevista semiestructurada, en algunos casos, como los niños más pequeños, con la ayuda de los padres. Esta parte de la sesión duró entre 6 y 10 minutos.

La entrevista semiestructurada (Anexo 6) fue diseñada *ad-hoc* por el equipo de investigación para la recogida de datos sociodemográficos (edad, curso y tipo de escuela), información relacionada con las habilidades de lectura (problemas de lectura o dificultades en el manejo de los útiles escolares) e interacciones sociales en esta área (facilidad para establecer amistades, características de la interacción), así como actividades de ocio y tiempo libre (número de actividades extracurriculares y tipo de actividad y actividades realizadas los

fin de semana). Se obtuvo información sobre la práctica deportiva y el tiempo de uso de la televisión, el ordenador y otros dispositivos electrónicos. La entrevista se realizó en algunos casos, con la ayuda de los padres, pero siempre tratando de obtener la respuesta directamente del participante.

#### **4.7 Características de los grupos de estudio y los tratamientos**

Para garantizar que los pacientes de los tres grupos tuvieran pautas claras durante el tratamiento, se proporcionaron no solo instrucciones orales sino también escritas, con el fin de mejorar el conocimiento de las reglas, la atención y la satisfacción del paciente (Johnson, Sandford, & Tyndall, 2003). Además, el investigador contactaba con los padres/madres de los participantes de cada grupo experimental cada dos semanas, mediante mensaje telefónico o WhatsApp, para comprobar que el participante cumplía con el tratamiento asignado y para aclarar dudas que pudieran surgir durante el periodo de tratamiento. Si era necesario se establecía una llamada telefónica. El grupo control no recibió ninguna instrucción por escrito ni mensaje telefónico, excepto para recordar la fecha del retest.

##### **4.7.1 Grupo Control sin ambliopía (CG)**

El grupo control estaba formado por sujetos sanos con visión normal que cumplían todos los criterios de inclusión para este grupo. Fueron evaluados al inicio del estudio y tres meses

después. Durante estos tres meses, no se les asignó ninguna tarea en particular.

#### **4.7.2 Grupo con Parche (P)**

Los participantes debían usar un parche opaco en el ojo dominante durante 2 horas al día. Este tiempo de parche debía ser después de la escuela, mientras el niño estaba con los padres o un adulto cuidando al niño. Se les pidió que mantuvieran un registro semanal por escrito, utilizando un formulario estandarizado. El equipo investigador contactaba con los participantes de este grupo cada dos semanas, mediante mensaje telefónico o WhatsApp, con el fin de comprobar que el participante cumplía con el tratamiento de oclusión. Este registro semanal (Anexo 7) debía entregarse al equipo de investigadores en la visita siguiente.

#### **4.7.3 Grupo con Aprendizaje perceptual monocular (MPL)**

El grupo de investigación ha desarrollado el juego llamado "Caras sonrientes", para ser utilizado en este estudio. El objetivo de la tarea es mejorar la AV del ojo ambliope, estimulando las respuestas sensibles al canal parvocelular. Como se ha comentado para desarrollar este juego se realizaron dos estudios preliminares que será explicados en el Capítulo 6: Puesta a punto del dispositivo. En el estudio preliminar 1 se desarrolló una tarea inicial que fue adaptada posteriormente a la

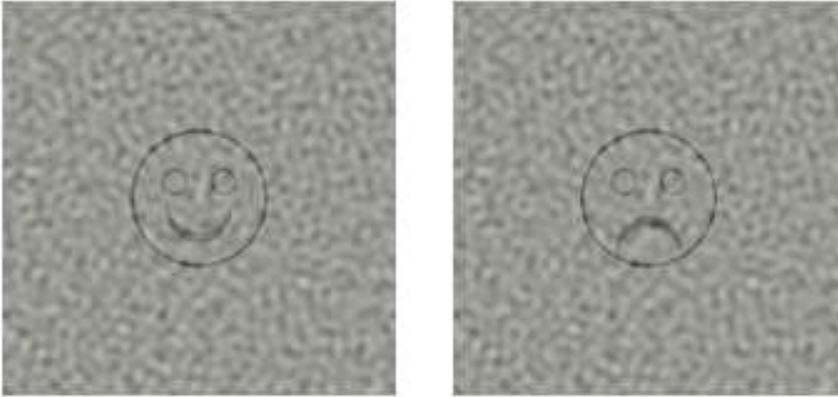
población infantil convirtiéndolo en el juego de las caras sonrientes. El estudio preliminar 2, permitió conocer si la luminancia del dispositivo podía interferir o no, en los beneficios de la tarea perceptual.

### ***Características de los estímulos y justificación del diseño***

Las características de los estímulos y la tarea se eligieron para favorecer las respuestas de los mecanismos acromáticos sensibles al canal parvocelular sensible a la frecuencia espacial media-alta. El ruido de fondo ocupó un cuadrado de  $15^\circ$  por  $15^\circ$  y la cara del objetivo apareció en posición central, excepto en la última fase, cuando el contraste alcanzado era mínimo, la cara aparecía en posiciones aleatorias alrededor del centro del fondo. Toda la escena estuvo rodeada por un estímulo gris de la misma luminancia promedio ( $50 \text{ cd} / \text{m}^2$ ). El ruido de fondo, de igual energía en la banda de frecuencia espacial de  $[0.5, 2] \text{ cpd}$ , inhibió la detección por mecanismos sensibles a la baja frecuencia espacial. El reconocimiento de objetos parece ser realizado por el área cortical temporal inferior (Bar et al., 2006; Gross, 2008; Tsao, Freiwald, Roger B. H. Tootell, & Livingstone, 2006). El canal parvocelular es el que media la detección de estímulos acromáticos, para cualquier combinación de frecuencias espaciales y temporales, excepto cuando la frecuencia espacial es baja y, al mismo tiempo, la frecuencia temporal es alta. Este canal mediaría la detección de contrastes en los estímulos estacionarios, la agudeza visual y las tareas de reconocimiento de la forma y el color (Chalupa & Werner, 2004).

### **Descripción general de la tarea**

El juego se desarrolló mediante una aplicación Matlab independiente (*The MathWorks, inc., Natick, MA, USA*), basada en la biblioteca COLORLAB (Malo & Luque, 2002), sobre un fondo acromático se mostraba una cara esquemática acromática, que consta de ojos, boca y un contorno de cara redonda, privada de elementos que implican el género o la raza o que introduzcan un sesgo de género. La cara aparecía en la pantalla, con expresión sonriente o triste, a intervalos aleatorios. A la escena se le añadía ruido acromático aleatorio, de baja frecuencia espacial, para potenciar respuestas por mecanismos sintonizados a medias y altas frecuencias (Figura 10). La tarea del paciente era responder con un clic del ratón solo cuando la cara es sonriente. La cara aparece durante 300 ms. y el tiempo máximo de respuesta permitido fue de 1 s. La falta de respuesta durante ese intervalo se registró como un fallo. La tasa de éxito del paciente se calculó como el porcentaje de aciertos durante el juego. Tanto la respuesta a la cara sonriente como la falta de respuesta a la cara triste se contaron como aciertos. Dada la importancia del refuerzo positivo en el aprendizaje perceptivo (Liu, Lu, & Doshier, 2012; Seitz, Nanez, Holloway, Tsushima, & Watanabe, 2006), el programa mostraba un cuadrado verde cada vez que había un acierto y un cuadrado rojo cuando se producía un fallo (Figura 10). Este cuadrado verde o rojo aparecía en la esquina superior derecha de la escena, fuera de la zona de aparición de la cara, por lo tanto, no cae en la zona de fovea. Los niños obtuvieron premios, en forma de estrellas, por los éxitos registrados.



*Figura 10. Imagen del programa “Caras sonrientes”. A la izquierda, cara con expresión sonriente y a la derecha con expresión triste, que aparecerán a intervalos aleatorios y disminuyendo el contraste de la boca progresivamente.*

El contraste de Michaelson del ruido acromático fue siempre la unidad. En el primer juego, el contraste inicial ( $C_i$ ) de la cara se eligió en función de la AV inicial del paciente ( $C_i$  es 0.40 si AV es  $\geq 0.60$  logMAR;  $C_i$  es 0.20 si AV está entre  $\leq 0.30$  y  $\leq 0.60$  logMAR, y  $C_i$  es 0.10 para AV mejor que 0.3 logMAR). El contraste se redujo progresivamente cuando el paciente obtuvo un 70% de aciertos o aumentó, hasta 0.8, si el paciente falló.

Mediante el programa se organizó una sesión de juego en bloques de 65 intentos cada uno, donde el contraste se mantuvo constante, con una breve pausa (5”) entre los bloques y una pausa más larga (30”) después de completar 3 bloques. Cuando se alcanzaba la duración estipulada del juego, el programa anunciaba el final de la sesión. Después de 3 meses,

los niños entre 4 y 6 años debían haber jugado un total de 24 horas y los niños mayores 36 horas.

### ***Secuenciación temporal***

Los niños entre 4 y 6 años de edad jugaban 20' al día y los niños mayores, 30', todos 6 días a la semana. Solo mientras jugaban al juego, los niños llevaban un parche ocular sobre el ojo dominante. El equipo investigador contactaba con los participantes de este grupo cada dos semanas mediante mensaje telefónico o WhatsApp, con el fin de comprobar que la tarea se realizaba y por si había alguna duda. Los participantes realizaron la tarea en casa. El programa registra automáticamente la hora de inicio y finalización de la tarea. A todos ellos se les recomendó un valor constante de 100 para el brillo del monitor. El valor del contraste del monitor recomendado fue de 50.

El programa está disponible en el repositorio institucional “Repositori de Objectes Digitals per a l’Ensenyament la Recerca i la Cultura” (RODERIC) de la Universitat de València. Desde dicho repositorio, las familias podían descargarlo. Se entregó al padre/madre de cada participante, las instrucciones necesarias para la instalación del programa, así como para empezar a jugar (Anexo 8)

### ***Limitaciones del juego***

La principal limitación del juego es que no es muy atractivo para los participantes, por lo que pierden la motivación con facilidad. Es necesario que un adulto este siempre supervisando, apoyando y reforzando la motivación inicial. Para algunos participantes, la motivación inicial fue “no tener que usar el parche para ir a la escuela, solo durante el tiempo del juego”. Sin embargo, para otros participantes, la motivación era conseguir premios cuando mejoraba, que el mismo juego de “Caras sonrientes” le adjudica, en forma de estrellas. Posteriormente sus padres los transformaban en premios como un helado, un juguete, ir al parque de bolas, ir al cine, etc.

#### **4.7.4 Grupo con Parche y Actividades en visión próxima (PA)**

Los procedimientos de la terapia de actividades en visión próxima, han sido descritos con detalle por otros autores (McGraw, 1996; Griffin, John, Grisham, 2002; Scheiman & Wick, 2008). El objetivo de las actividades en visión próxima en monocular, es mejorar la AV del ojo ambliope mediante la estimulación foveal y aumentando la capacidad acomodativa.

### ***Características de los estímulos y justificación del diseño***

La literatura muestra los beneficios de las actividades en visión próxima, como se ha visto en la introducción (Holmes,

2005; Scheiman & Wick, 2008). No obstante, son pocos los estudios existentes y además la selección de las actividades en visión próxima se suele dejar abierta a “tareas en cerca”. Para este estudio, se seleccionaron actividades en visión próxima que todos los participantes pudieran realizar, incluso los más pequeños. La diferencia con otros estudios es que, en este, se han estipulado de manera concreta que actividades realizar y durante cuánto tiempo. En principio se pensó prescribir estas actividades 6 días a la semana, al igual que los otros dos tratamientos activos MPL y BPL. Sin embargo, en una experiencia preliminar con 3 niños, se observó que los niños no cumplían los 6 días, sino que realizaban la tarea 3/4 días por semana. Por esta razón, se planteó un objetivo más realista para los niños/as y sus familias o dicho de otro modo, que fuese más probable y fácil el cumplimiento: realizar la tarea 3 días por semana.

### ***Descripción general de la tarea***

Los ejercicios asignados (cada dos semanas) (Anexo 9) deben realizarse de forma monocular, con la refracción, si el paciente la requiere y un parche sobre el ojo fijador. El participante debe realizar cada día, un ejercicio de cada una de las tres categorías. Las tres categorías fueron entrenadas de forma secuencial:

- **Ejercicios de acomodación:** Tabla de Hart, Diana (en inglés *Macdonald Bull's eye*) y acomodación a tres

distancias (cerca, medio, lejos). Los tres ejercicios tienen en común que se realizan en monocular para asegurar que la acomodación se ejercita. Se eligieron estos tres ejercicios porque los niños más pequeños también los pueden realizar. El ejercicio Carta de Hart (Figura 11), consiste en, una vez elegida una fila o columna de la carta de cerca y otra de lejos, nombrar el primer objeto de la carta (dibujo/letra/número) que el paciente tiene en la mano (30-40 cm), seguidamente nombrar el primer objeto (dibujo/letra/número) de la carta de lejos, situada a la máxima distancia a la que el participante puede reconocerla. De este modo se van alternando un símbolo de cerca y otro de lejos, hasta completar las dos filas o columnas que se han elegido. Las filas o columnas deben ser diferentes para evitar que los niños hagan trampas. El ejercicio de la Diana (Figura 11) es similar al anterior, pero en visión próxima (30-40 cm) la carta de dibujos/letras/números se sustituye por una carta transparente con unos círculos concéntricos (diana) que tiene un punto central en el centro y otra zona (fuera de los círculos) con letras/números. La realización es parecida a la carta de Hart: en visión de cerca, el sujeto debe mirar el punto central de la diana o bien una letra y al pasar a mirar de lejos, debe mirar el símbolo de la carta de lejos, a través del círculo que se le indica. El ejercicio de la Diana presenta mayor dificultad que la carta de Hart. El sujeto debe seguir así sucesivamente hasta completar la fila o línea elegida. Por último, el ejercicio de

la acomodación a tres distancias requiere que el participante enfoque lo mejor posible en monocular a tres distancias, cerca (30-40 cm), media (80-100 cm) y lejos. Deberá hacer cambios de un punto a otro siempre que haya enfocado lo mejor posible en cada distancia. De este modo se ejecuta acomodación máxima en cerca, media al mirar a 80-100 cm y se relajará la acomodación al mirar lejos (4 metros o más).

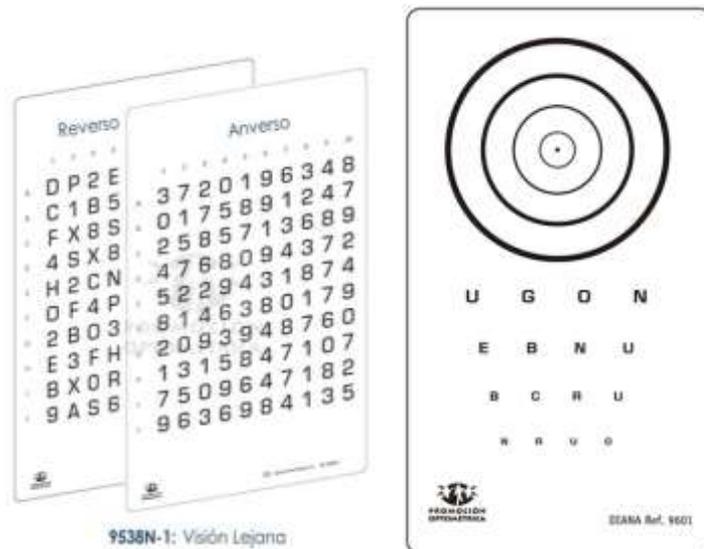


Figura 11. Carta de Hart (izquierda) y Diana (derecha). (Imágenes autorizadas por Sr. Ramón García, responsable de la empresa Promoción Optométrica).

- o **Ejercicios de fijación foveal y coordinación ojo-mano**, consistentes en i) resolver laberintos recorriéndolos con una pintura de color intenso, (Figura 12) de tamaños decrecientes cada dos semanas (Weiss,



horizontales, verticales, diagonales, círculos, montañas, números), y con una amplitud similar al ancho de los hombros del niño/a, el participante debe seguir la luz puntual/puntero sin mover la cabeza y tratando de no perder la fijación en la luz puntual/puntero.

### ***Secuenciación temporal***

En cada sesión se comprueba cómo ha realizado las actividades el participante. Además, es necesario que en casa sean supervisados por el padre, la madre o un adulto. Los participantes usaron un parche sobre el ojo fijador 2 horas al día, con una persona adulta que controle su uso correcto. Las actividades de visión cercana se llevaron a cabo en sus casas, después de las 5:00 p.m., bajo la supervisión de un adulto. A cada niño se le dio el material necesario y una planificación semanal de ejercicios, detallando las tareas individuales, su duración y el tiempo total que debería dedicarse a su realización. Los ejercicios debían realizarse tres días a la semana durante 20' (niños entre 4 y 6 años de edad) o 30' (niños de 6 años de edad o mayores). Los pacientes visitaban la clínica cada dos semanas, para aprender nuevos ejercicios y entregar los formularios de registro de ese período transcurrido. En cada visita el participante realizaba los nuevos ejercicios bajo supervisión de la investigadora principal, para tener la seguridad de que los comprendía correctamente y además se entregaban instrucciones escritas, junto con un formulario de registro semanal, al adulto que acompañaba al participante.

### **Limitaciones de las actividades en visión próxima**

La principal limitación de estas actividades surge por la falta de tiempo de los adultos (padres/madres), para dedicar el tiempo necesario a realizar las actividades con el participante. Debido a ello hubo que disminuir la frecuencia de las actividades de 6 a 3 días, tal y como se ha comentado anteriormente. Estas actividades requieren la supervisión de un adulto para que el participante no las haga deprisa, con el fin de acabar pronto. Si esto sucede, el niño/a no presta atención a enfocar bien y realizarlo lo mejor que pueda. En general los niños/as prefieren jugar antes que hacer las actividades, no obstante, si se les plantea como una tarea-juego que deben realizar y hacerlo de forma dinámica, los niños colaboran bien.

#### **4.7.5 Grupo con Aprendizaje Perceptual Binocular (BPL)**

El programa utilizado por el grupo BPL es un software surgido de los proyectos dirigidos por el profesor Dr. Santiago Martín González del Área de Expresión Gráfica en la Ingeniería (Departamento de Construcción e Ingeniería de Fabricación), de la Universidad de Oviedo. Con fecha 1 de diciembre de 2014 se firmó un acuerdo de colaboración entre la estudiante de doctorado Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés, los directores de la presente tesis, Dra. M<sup>a</sup> Josefa Luque Cobija y Dr. Miguel Ángel Serrano Rosa de la Universitat de València y el profesor Dr. Santiago Martín. El acuerdo firmado tuvo dos objetivos, i) incluir un grupo experimental en este estudio con tratamiento de

aprendizaje perceptual en binocular, mediante el programa “VisionaryTool©” y ii) realizar aportaciones que pudieran servir para mejorar el mencionado programa. El periodo de participación en el programa se extendió hasta principios de enero de 2017.

En el momento en el que se utilizó, el programa se encontraba en estado experimental. Los derechos de explotación fueron cedidos a la empresa VisionaryTool, S.L. a través de un acuerdo con la Oficina de Transferencia de Resultados de la Investigación (OTRI) de la Universidad de Oviedo, con fecha 24/07/2015.

### ***Características de los estímulos y justificación del diseño***

Los participantes utilizaron el software VisionaryTool© durante los 3 meses de tratamiento, como sustituto de los parches. Este software consiste en un conjunto de mini juegos y pruebas organizados en tres diferentes categorías: monoculares, binoculares y estereopsis. Los participantes en este grupo realizan la tarea con gafas rojo-azul y el software prepara y envía diferentes imágenes a cada ojo (anáglifos), diseñadas de acuerdo con la categoría de terapia. Todos los juegos e incluso las pruebas de sensibilidad al contraste tienen un personaje en común, el perro Bowie, quien deberá realizar las tareas o actividades, con ayuda del usuario/a del juego.

La categoría monocular incluye dos pruebas o test diseñados para medir el umbral de sensibilidad de contraste en

condiciones estáticas y dinámicas y también tres juegos, para entrenar y mejorar los valores de sensibilidad de contraste del paciente. Las pruebas permiten estimar la función de sensibilidad de contraste, aunque, con un dispositivo –monitor y gafas- sin calibrar colorimétricamente, el resultado sólo es válido cualitativamente, a efectos de seguir la evolución del paciente y para establecer la dificultad de los mini juegos, asegurando que el paciente está trabajando en su umbral perceptual.

Tanto las pruebas como los mini juegos utilizan parches de Gabor, a diferentes frecuencias y niveles de contraste, que son vistos sólo por el ojo ambliope. El resto de la escena es vista por ambos ojos. El software tiene en cuenta la resolución de la pantalla del ordenador, creando sólo las frecuencias que se pueden mostrar correctamente. También tiene en cuenta el tamaño de la pantalla, fijando a partir de ese tamaño, la distancia que el usuario debe situarse de la pantalla, por ejemplo, el ángulo visual de la escena es constante a pesar de las dimensiones de la pantalla.

La categoría binocular incluye dos juegos en los que algunos objetos de la escena no se muestran (o se muestran con bajo contraste) al ojo dominante, con el fin de entrenar la supresión. También incluye marcas parpadeantes que se muestran sobre esos objetos para despertar el ojo ambliope, en caso de que aumente el porcentaje de fallos del participante.

Por último, la categoría estereopsis incluye una prueba de puntos aleatorios para medir la agudeza estereoscópica del sujeto y establecer la dificultad de los mini juegos incluidos en

esta categoría final. Sin embargo, esta categoría no se utilizó en este estudio.

### **Descripción general de la tarea**

- **Prueba de sensibilidad de contraste monocular.** Muestra un patrón Gabor. Tan pronto como el paciente ve la dirección del patrón, tiene que hacer clic (para dejar de aumentar la intensidad de contraste). Luego, el paciente selecciona la dirección del patrón, simplemente haciendo clic sobre uno de los dibujos (huesos) que aparecen en la parte inferior de la pantalla. El paciente usa la gafa anáglifa y el patrón se ve con un solo ojo.
- **Prueba de sensibilidad de contraste monocular Dinámica.** Se trata de una prueba dinámica de sensibilidad al contraste monocular. El mismo procedimiento que la anterior, solo que en este caso el parche Gabor puede aparecer en cualquier punto de la pantalla y se desplaza.
- **Mini juego “Caza Frisbees”.** Utiliza los resultados de la sensibilidad al contraste inicial para establecer la dificultad. Aparece un parche Gabor (Figura 13) y el usuario tiene que hacer clic en una de las cuatro áreas, justo en la que haya aparecido el parche Gabor. El perro Bowie, será trasladado allí para atrapar el *frisbee*.

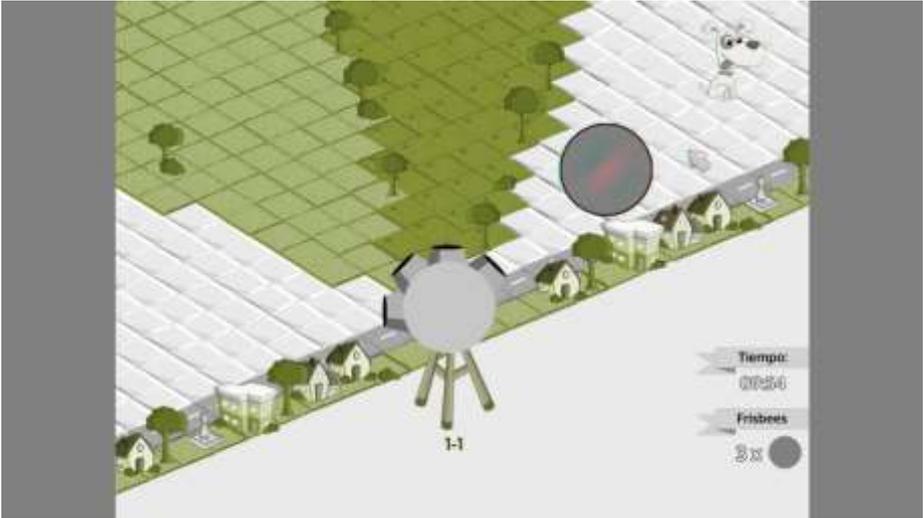


Figura 13. Escena del juego Caza Frisbees. El parche Gabor aparece en el cuadrante superior derecho. Cedida por el Prof. Santiago Martín González.

- **Mini juego “Pincha Globos”**. Simplemente se trata de hacer clic en los globos con el mismo patrón de Gabor que el que tiene el perro Bowie. Mejora los resultados del FSC con la dificultad de amontonamiento.
- **Mini juego “Come Galletas”**. Bowie tiene que comer las galletas que tienen el mismo patrón de Gabor que el que se presenta en la esquina inferior izquierda.
- **Prueba de “Dominancia”**. Esta prueba inicia el segundo paso del tratamiento. Está diseñado para medir cuánto hay que reducir el contraste en el ojo dominante, es decir, cuánto tiene que ser penalizado, para evitar la supresión.
- **Mini juego “Cruzando el Río”**. El paciente tiene que mover al perro Bowie arriba/abajo (o izquierda/derecha, cambia cada vez que el usuario juega) para evitar los

obstáculos. Lamentablemente, la versión demo no aplica ningún filtro al ojo dominante (debería utilizar el resultado de la prueba de Dominancia). Este filtro se aplicaría únicamente a los obstáculos. Si se falla y se golpean varias veces los obstáculos, una cruz parpadeante se disparará sobre ellos, para despertar al ojo ambliope.

- **Mini juego “Marcianitos”**. Es un juego clásico. De nuevo la versión demo no aplica ningún filtro al ojo dominante. Ese filtro se aplicaría sólo a las naves espaciales alienígenas. Si el usuario tiene éxito en los primeros niveles, las naves alienígenas comenzarán a moverse en tres planos de profundidad, incluso en más si sigue teniendo éxito. Por lo tanto, se trata de una transición a la formación de vergencias fusionales.
- **Mini juego “Recogebolas”**. Proporciona formación para la vergencia fusional. También es un primer paso hacia la estereopsis. A medida que el paciente resuelve los primeros niveles, el ángulo de la cámara cambia, haciendo más difícil calcular la profundidad. El usuario debe recoger en una cesta las bolas que van cayendo de una en una, pero de forma continua.
- **Test / mini juego de “Siluetas Ocultas”**. Es el clásico estereograma aleatorio por puntos, tal vez más divertido para los niños, que sirve para medir el grado de estereopsis. A partir de este test estaba previsto desarrollar ejercicios para mejorar la estereopsis.

### ***Secuenciación temporal***

Los niños entre 4 y 6 años de edad jugaban 20' al día y los niños mayores, 30', todos 6 días a la semana. Los participantes realizaron la tarea en casa. El programa registra automáticamente los niveles alcanzados de la tarea y el tiempo que ha dedicado a cada juego. El equipo investigador contactaba con los participantes de este grupo cada dos semanas mediante mensaje telefónico o WhatsApp, con el fin de comprobar que la tarea se realizaba y por si había alguna duda. Se entregaba a los participantes las instrucciones, preparadas por VisionaryTool©, para instalar el programa y empezar a jugar.

### ***Limitaciones del programa***

Se realizaron aportaciones durante el tiempo de uso por parte de los participantes y también una vez concluido el proceso de tres meses de tratamiento. A continuación, se describen las aportaciones más relevantes:

- Sugerencia de modificar la gráfica de CSF para que aparezca un rango de normalidad en vez de una línea. Esto permitiría realmente comparar si el sujeto está dentro de ese rango de normalidad o no.
- En el eje de ordenadas de la gráfica de CSF aparece el nombre de "Agudeza", cuando en realidad, es una Sensibilidad (inversa del contraste umbral).
- En los valores de la frecuencia más alta 16 cpg, se observa que los niños/as ambliopes obtienen, en general

un valor inicial, similar o incluso algo más alto que la línea de referencia. Sería necesario revisar la referencia que se ha tomado para esta frecuencia por si hubiera que hacer alguna modificación.

- El programa recomendaba realizar el test de CSF cada 2 semanas; sin embargo, hay varias razones por las que no debería hacerse con tanta frecuencia. Una de ellas es que al repetir los test se produce un efecto aprendizaje, que puede influir en los resultados, probablemente falseándolos al alza. Desde el punto de vista clínico, no es conveniente repetir las pruebas de forma frecuente, dado que los pacientes pueden adquirir cierta fijación por los resultados de los test, lo cual puede llegar a ser perjudicial para la persona.
- El test de CSF de VisionaryTool© en un principio se realizaba en binocular con la gafa anáglifa. Técnicamente sabemos que lo correcto es hacerlo en monocular. Este aspecto es muy importante, sobre todo para los profesionales que utilizan el programa y que dan las instrucciones a los pacientes.
- No queda claro a qué juegos afecta la penalización del ojo no ambliope. Si afecta también a test de vergencias y/o estereopsis, influirá negativamente en la realización de la tarea y en el avance del paciente ya que la penalización podría imposibilitar o dificultar la fusión correcta.
- Los contrastes que aparecen en la gráfica presentan demasiados decimales, se podrían redondear a dos,

como sucede en otros dispositivos. Esto facilitaría la lectura e interpretación por parte del profesional.

### ***Ventajas del programa de aprendizaje perceptual binocular***

El programa presenta importantes ventajas como por ejemplo que resulta atractivo para la población infantil, tanto por el protagonista Bowie, como por la variedad de juegos que tiene y las actividades entretenidas que deben realizar los niños. Actualmente (2019) cuenta con mayor cantidad de juegos para entrenar no solo la AV monocular sino también, vergencias fusionales positiva y negativa y estereopsis. Otra ventaja importante es que cada juego se puede programar de forma personalizada. Ya se ha explicado que el nivel inicial de dificultad para cada participante parte de la curva de Sensibilidad al Contraste individual, la cual actualmente está diseñada para medirla monocularmente. Además, el tiempo de juego se puede programar para cada mini juego y también el tiempo total de los juegos. La programación individual resulta sencilla para el profesional ya que los mini juegos están clasificados en tres categorías, tal y como se ha explicado al inicio. Finalmente hay que señalar que, la información del tiempo de juego y de las características de los juegos que realizan los usuarios, actualmente queda registrada, sin los problemas que el equipo tuvo al principio de su andadura. El resto de inconvenientes se han ido resolviendo satisfactoriamente.

***Justificación de por qué se desestima el grupo BPL en el análisis final del estudio***

Una vez concluido el periodo de colaboración, se determinaron algunos inconvenientes que hacían pensar en no tener en cuenta en el análisis estadístico, al grupo BPL. A continuación, se explican las razones de la decisión:

a. Datos recuperados del sistema

Durante el periodo de tiempo en el que existió la colaboración mencionada, el programa sufrió sucesivas revisiones, corrigiendo fallos en juegos y test y migrando los datos a un nuevo repositorio. Esta migración realizada el 1 de diciembre de 2016 hace que en la hoja de resultados falten los datos de diciembre y enero de 2017 de tres pacientes. Los datos de enero 2017 se pudieron recuperar manualmente, sin embargo, los datos de diciembre se perdieron, pues estos pacientes no actualizaron el juego a 1 de diciembre.

b. Variabilidad de los datos

Los participantes ambliopes utilizaron su ordenador personal. Los monitores de los ordenadores utilizados son de diferentes tamaños, el más pequeño de 300 mm de ancho, el mayor de 822 mm. Como la distancia de trabajo se calcula para un ángulo vertical de visión de 20° constante para todos los pacientes, las distancias de trabajo varían entre los 533 mm y los 1310 mm. Además, no se obtuvieron medidas de la luminancia máxima proporcionada por cada monitor.

c. Error en el registro del ojo ambliope

Parece que se invirtió la variable que indica el ojo ambliope en la extracción de datos respecto a lo recogido en las fichas. Posiblemente solo fue un error de registro que no afectaba al ojo ambliope que el sujeto estaba trabajando con el programa.

d. Curvas de sensibilidad al contraste

En este punto se observaron varios problemas: i) debido a un error en la aplicación, hasta el verano de 2015 los resultados obtenidos de la CSF, sólo se almacenaban si eran mejores que los anteriores. Por ello las curvas sólo mejoraban, no registraban retrocesos; ii) al no utilizar todos los pacientes el mismo monitor, los valores absolutos de sensibilidad obtenidos no son comparables entre ellos a priori; iii) también hay que tener en cuenta que, al no haber una calibración gamma de los monitores, los valores obtenidos están desplazados una magnitud desconocida; iv) al no haber un control de la distancia del usuario al monitor, si el usuario se acerca percibirá las frecuencias medias como bajas y las altas como medias. Esto supone en la práctica un desplazamiento de la curva hacia la derecha.

En resumen, teniendo en cuenta los problemas mencionados, se realizó un análisis preliminar del grupo de tratamiento BPL junto con el resto de grupos. Los resultados mostraban que el grupo de aprendizaje perceptual binocular mejora significativamente en AV y en estereopsis al igual que el resto de grupos. Observando las medias quedaba en penúltimo lugar, justo delante del grupo con parche. Sin embargo, finalmente se consideró que lo adecuado era no incluir al grupo

BPL en el análisis del presente estudio, ya que los resultados no ofrecían la suficiente fiabilidad y seguridad. Ahora bien, el grupo BPL se ha incluido en el análisis de las habilidades visuo-perceptuales en la línea base, con el fin de poder comparar los datos basales de los participantes ambliopes frente a los sujetos sin ambliopía, antes del periodo de tratamiento.

A continuación, se presenta un resumen del número de participantes (n) en cada grupo del estudio (Tabla 6).

<b>Grupos</b>	<b>Participantes (n)</b>
<b>Control sin ambliopía</b>	36
<b>Parche (P)</b>	18
<b>Monocular Perceptual Learning (MPL)</b>	18
<b>Parche + Actividades Visión Próxima (PA)</b>	17
<b>Binocular Perceptual Learning (BPL)</b>	19

Tabla 6. Resumen de los participantes de cada grupo del estudio.



## 5. Análisis Estadístico





## 5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 24.0 para *Windows (IBM, Amonk, NY, USA)*, excepto para el análisis de los datos PEDIG que se utilizó el programa *Stata* versión 13.1. El nivel de significación  $p < 0.05$  se utilizó para todos los test estadísticos.

En primer lugar, se evaluó la normalidad de las variables mediante el *test Saphiro - Wilk o Kolmogorov Smirnov* en función de si  $n < 50$  o bien  $n > 50$ , utilizando un nivel de confianza del 95% y un nivel de significancia del 5%. Se consideró que los datos seguían una distribución normal cuando el *p*-valor fue superior a 0.05.

Dadas las características de la muestra, que no presenta normalidad en la mayoría de variables, se utilizó estadística no paramétrica. Se realizó una transformación logarítmica de algunas variables, como la estereopsis inicial y final y los valores de sensibilidad al contraste, con el fin de incrementar la probabilidad de detección de pequeños cambios en estas variables.

A continuación, se analizó si había diferencias significativas en el momento inicial, entre los dos tipos de

sujetos, ambliopes vs no ambliopes, mediante el test *U- Mann-Whitney*. Para comparar k grupos independientes, se ha utilizado el test *H de Kruskal – Wallis*. El análisis *post-hoc* se ha realizado con el test *Kolmogorov-Smirnov*.

También se han utilizado el análisis mediante modelo lineal general, con el fin de poder predecir diferentes resultados, así como la influencia de algunas variables, en los resultados finales.

Por último, se han utilizado diferentes test mediante gráficas como, por ejemplo, Curvas ROC (del inglés *receiver operating characteristic curve*), Bland - Altman y análisis de regresión Pasing – Bablok, en algunos análisis específicos:

- Las curvas ROC han sido utilizadas para evaluar la capacidad discriminativa de un test, es decir, su capacidad para diferenciar sujetos sanos versus enfermos (en el análisis de las habilidades visuo- perceptuales).
- Las gráficas Bland – Altman (2010) han sido utilizadas para ver el grado de concordancia entre dos medidas (repetibilidad de sensibilidad al contraste en niños sanos sin ambliopía).
- El acuerdo de intersección, al estudiar la sensibilidad al contraste, fue analizado mediante un análisis de regresión Passing – Bablok, (1983) mediante el programa Matlab (*The MathWorks, inc., Natick, MA, USA*). Este análisis compara la relación entre la línea de igualdad ( $x=y$ ) y la línea de regresión, obtenida a partir de los resultados del estudio.

## 6. Puesta a punto del Dispositivo





## 6. Puesta a punto del dispositivo

Los siguientes dos estudios preliminares, como se ha indicado en el apartado de metodología, permitieron valorar la viabilidad del estudio en cuanto a la respuesta del aprendizaje perceptual como tratamiento y a la opción de poder usar un dispositivo en el domicilio de los participantes, sin calibrado previo. Ambos estudios contaron con la aprobación del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universitat de València (Anexo 10) (Anexo 11).

### **6.1. Estudio preliminar 1. Desarrollo de la tarea perceptual en monocular: Estudio piloto con sujetos jóvenes sanos.**

El objetivo de este trabajo fue analizar si los sujetos jóvenes y sanos pueden mejorar la agudeza visual, la sensibilidad de contraste y la percepción de las diferencias visuales, mediante tres sesiones de aprendizaje perceptual monocular.

En el estudio piloto participaron 40 sujetos jóvenes divididos aleatoriamente en tres grupos, experimental (EG), grupo de control (CG) y grupo de placebo (PG). Todos los sujetos

realizaron un examen optométrico con una batería de pruebas de referencia: Agudeza Visual, Función de Sensibilidad de Contraste y prueba de percepción de diferencias. El grupo experimental (n=11) realizó una tarea que incluía el aprendizaje perceptivo. La tarea perceptiva fue diseñada para favorecer un mecanismo acromático de origen Parvocelular. El grupo placebo (n= 9) realizó un ejercicio de detección de movimiento, el cual no involucró ningún aprendizaje útil y los estímulos fueron modulados a lo largo de la dirección del canal azul-amarillo del espacio de color. El grupo control (n = 20) no realizó ningún entrenamiento visual.

La tarea del EG consistió en la discriminación o reconocimiento de la orientación de las barras de una red sinusoidal de luminancia (acromática) de contraste controlable, sobre un fondo o ruido distorsionante y constante. La dificultad de la tarea era progresiva y se aumentaba al disminuir el contraste de la red sinusoidal. El tamaño angular del fondo es de  $16^\circ \times 16^\circ$  y la senoide ocupa una región circular en el centro de la imagen, con un radio de  $2,5^\circ$ . La red tiene una frecuencia espacial fija de 12cpg, con una inclinación de  $\pm 10^\circ$  respecto a la vertical y un contraste inicial de 0,8. En la sesión 2 y sesión 3 a todos los sujetos experimentales se les modificó el contraste inicial de la red señal a 0,5 lo cual suponía una mayor dificultad. El ruido o fondo distorsionador de la imagen tiene una luminancia de  $50 \text{ cd/m}^2$  con contraste constante de 1. Se trata de ruido blanco (esto es, la energía de todas las frecuencias es la misma) con rango de frecuencias de 2 a 18cpg.

La duración del estímulo es de 300 msg y el tiempo máximo para responder es de 1sg. El total de presentaciones de una sesión de medida es de 50. Si el sujeto responde después de 1sg, el sistema lo recoge como un fallo, aunque haya reconocido correctamente la dirección de las líneas. Como algunos autores informan de la importancia de tener un refuerzo externo en el PL (Liu et al., 2012; Seitz et al., 2006), el sistema muestra al sujeto una pequeña imagen de color verde si acierta o de color rojo si falla. Estas imágenes aparecen en el extremo superior derecho del cuadro de adaptación y por lo tanto caen fuera del campo visual central, es decir fuera de la fóvea. Así conseguimos que la fóvea no reciba ninguna estimulación añadida. Se ha optado por este mecanismo de retroalimentación visual en vez de auditivo para que no intervenga ningún otro estímulo sensorial. El sistema nos da información completa y específica sobre: a) el tiempo de reacción del sujeto, b) si la persona ha respondido dentro del tiempo de 1sg y c) si ha reconocido o no la orientación de la red.

Los sujetos del grupo experimental, realizaban la tarea de aprendizaje perceptual 6 veces, 3 con cada ojo, siendo aleatorio el orden en el que se hacía con cada ojo. Se intercalaban descansos de 1,30 minutos entre cada ojo y un descanso de 3 minutos en la mitad del proceso, es decir, después de realizar la tarea 3 veces.

Como resultados se observó que después de tres sesiones aprendizaje perceptual la AV mejora monocularmente en el ojo entrenado (seleccionado al azar) en el grupo experimental ( $p=$

0,027) y también mejora la percepción de las diferencias con el test de CARAS-R (Thurstone & Yela, 2012) ( $p= 0,007$ ) pero no mejora la sensibilidad al contraste. Las mejoras de la AV desaparecen después de tres meses. Sin embargo, en el grupo experimental la sensibilidad al contraste, 3 meses después, muestra una mejora significativa en comparación con los valores obtenidos justo después del entrenamiento, para las frecuencias ciclos por grado (cpg) 0,75 ( $p= 0,030$ ), 6 ( $p= 0,0001$ ), 12 ( $p= 0,0004$ ) y 24 ( $p= 0,00008$ ). Además, tres meses después, la sensibilidad al contraste es mejor que la medida inicial (línea base) para las frecuencias 1,5 ( $p= 0,026$ ), 6 ( $p= 0,0003$ ), 12 ( $p= 0,0002$ ) y 24 cpg ( $p= 0,0003$ ). El grupo control no presentó cambios significativos en la VA ni en sensibilidad al contraste. Sin embargo, en la prueba perceptual hay mejoría significativa después de una semana ( $p < 0.001$ ), y también tres meses después ( $p < 0.001$ ).

Como conclusión, puede decirse que el aprendizaje perceptual produce cambios relativamente rápidos en los jóvenes, en cuanto al aumento de la AV monocular y además conduce a mejoras en la percepción de las diferencias medidas con el test CARAS-R.

## **6.2. Estudio preliminar 2. Estudio de validación: Efecto de la luminancia media del test en el aprendizaje perceptual.**

Antes de iniciar el tratamiento de aprendizaje perceptual se realizó un estudio previo para comprobar como afectaba la

luminancia media del test a los resultados. Se consideró que este análisis era necesario porque cada participante iba a realizar la tarea en su domicilio con su propio dispositivo y estos no iban a ser previamente calibrados, con lo que la luminancia media de la escena diferiría del nivel esperado.

Se obtuvo el correspondiente consentimiento informado de cada uno de los pacientes antes de comenzar el estudio y se les informó debidamente sobre el mismo, aclarando que podían solicitar el abandono del mismo en cualquier momento.

Se evaluaron 17 pacientes jóvenes estudiantes, 11 mujeres y 6 hombres, con edades comprendidas entre 18 y 23 años (edad media  $20,82 \pm 1,78$ ). Los criterios de inclusión para el estudio fueron: observadores jóvenes, sanos, sin enfermedad neurológica ni ocular conocida, sin medicación que pudiera afectar a la visión ni a las capacidades cognitivas, en el momento del estudio. Además, la AV monocular con compensación debía ser  $\geq 0.00$  logMAR. Quedaron excluidos del estudio observadores con anomalías binoculares, estrabismo y ambliopía y los que hubieran sufrido alguna cirugía ocular. Todos los sujetos realizaban un cuestionario completo previo, sobre su estilo de vida.

Respecto a los errores refractivos en los sujetos las dioptrías estaban dentro de un rango de equivalente esférico entre -6,00 y +6,00 Dioptrías.

Las pruebas de la línea base se realizaron a todos los sujetos en el mismo laboratorio, con las mismas condiciones ambientales, de iluminación y utilizando los mismos

instrumentos de medida. Se evaluó AV y la sensibilidad al contraste.

El Test de AV se realizó con optotipo de letras (*Snellen Visual Acuity Chart, Precision Vision, USA*), primero con ojo derecho (OD), a continuación, con ojo izquierdo (OI) y después AO. Seguidamente se realizaba el test de AV con la figura E de Sellen (*Tumbling E Eye Chart, Precision Vision, USA*) de nuevo primero OD, después OI y finalmente AO. Ambos test estaban situados a 5 m del sujeto y seguían escala decimal. Los datos de AV se han transformado al sistema logMAR.

Para el test de la CSF, la medida también se realizó monocularmente, primero con OD y después con OI, intercalando un breve descanso entre cada ojo. La CSF se determinó mediante redes sinusoidales acromáticas, de frecuencias (0.5 cpg, 0.75 cpg, 1.5 cpg, 3 cpg, 6 cpg, 12 cpg y 24 cpg), presentadas sobre un fondo gris de luminancia media 50 cd/m<sup>2</sup>. El observador debe determinar la orientación de la red (vertical, inclinada a la derecha o inclinada a la izquierda 15°) y se mide el umbral de contraste para esta tarea mediante método MOBS (Tyrrell & Owens, 1988), intercalando al azar las medidas para cada frecuencia. La distancia del observador hasta el monitor fue de 86 cm. Se utilizó un monitor DELL 2007FPb de 20 pulgadas y resolución espacial 1600x1200, a una frecuencia temporal del 64Hz.

Las medidas iniciales se realizaron el día 1 y a continuación se realizaba la primera sesión de aprendizaje perceptual. El proceso de sesiones (Figura 14) se desarrolló

durante tres semanas consecutivas, en tres sesiones cada semana (días 1, 2 y 3), con un total de 9 sesiones. En la sesión día 3 de cada semana, una vez hecha la tarea perceptual, se realizaba la CSF con el ojo que había hecho la tarea y a continuación las pruebas de AV monocular y binocular. De esta forma se pueden valorar los cambios que ha habido cada tres sesiones.

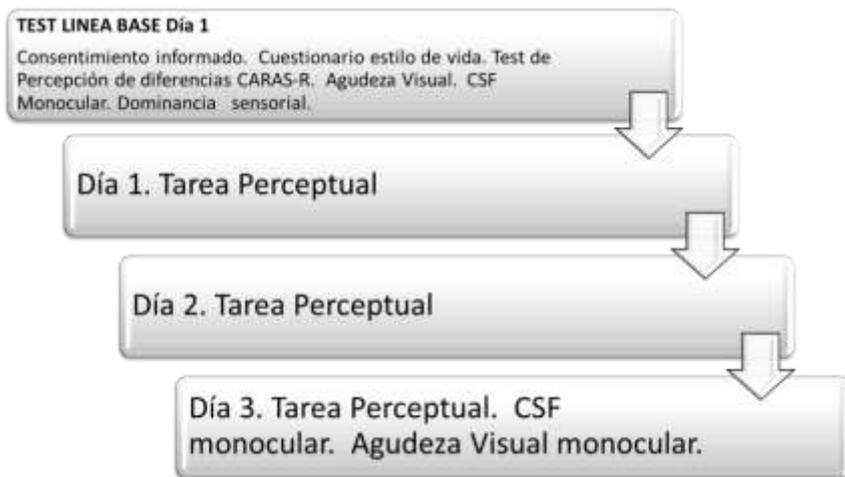


Figura 14. Esquema del protocolo para el estudio de validación con diferentes luminancias.

El monitor fue colorimétricamente caracterizado utilizando ColorCal de *Cambridge Research Systems* y utilizando un modelo *Game Offset Gamma* implementado con las funciones de COLORLAB. En cuanto al brillo del monitor se trabajó con un valor constante de 100. El valor del contraste del monitor utilizado fue de 50. Es decir que los valores de brillo y contraste del monitor fueron valores fijos para todos los observadores.

La tarea (descrita en el apartado 4.7.3 Grupo con aprendizaje perceptual monocular- MPL), se realizó a una distancia del monitor de 89 cm. Cada sujeto la realizó con una luminancia variable ( $10 \text{ cd/m}^2$ ,  $20 \text{ cd/m}^2$ ,  $40 \text{ cd/m}^2$ ,  $80 \text{ cd/m}^2$ ), mediante el mismo monitor que para la medida de la CSF. La distribución de luminancias fue realizada aleatoriamente, así como el ojo para realizar la tarea. Todos los sujetos empezaban la tarea perceptual en la primera sesión, con un contraste de  $C=0,2$ ; este contraste fue tomado como el mínimo contraste con el que los pacientes obtenían un porcentaje igual o superior al 50% de aciertos. El contraste se reducía en cada sesión cuando el porcentaje de aciertos era igual o superior al 80%, con el objetivo de que la tarea no fuera muy fácil para el observador. En cada sesión la tarea perceptual era repetida 5 veces y cada una de ellas constaba de 50 presentaciones.

Los resultados de este análisis previo, confirmaron que las diferentes condiciones de luminancia de la pantalla no afectaban a los resultados. Por lo tanto, se procedió a transformar la tarea perceptual para adaptarla a la población infantil ambliope.

## 7. Results & Discussion

### Objective A





## Results

The results of the Thesis are divided in two Chapters, **Chapter 7 and Chapter 8**.

**Chapter 7**, answers the question: What is the effect of optical correction in amblyopic children from 3 to <7 years-old who start wearing spectacles for the first time? (Objective A)

To answer this question, an analysis was performed using data from the Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG). This analysis was done under the supervision of Dr. Brendan T. Barrett of the University of Bradford (UK). This Chapter contains its own introduction, methodology and results.

**Chapter 8**, includes the results of the Thesis. These results answer to Objectives B, C, D, E, and F. Each objective contains the results and the discussion, since the methodology is common to all five Objectives (B, C, D, E, and F).

## 7. Results Objective A

*Analysis of the effects of optical correction on amblyopic children without prior treatment, using data from two studies of the Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG).*

### INTRODUCTION

Amblyopia is most commonly a loss in visual function in one eye in comparison to the other and is often caused by associated factors that force the visual system to prefer one eye (Von Noorden & Campos, 2002). The most common factors are anisometropia and strabismus, therefore the most frequent classification in terms of the etiology of the amblyopia is in anisometric amblyopia, strabismic amblyopia and mixed amblyopia (strabismus and anisometropia). Early detection of amblyopia and early initiation of treatment has been shown to improve visual acuity (VA) outcomes in children with amblyopia (Stewart et al., 2004; Williams, Northstone, Harrad, Sparrow, & Harvey, 2002). One of the most important references on the effect of spectacles on children with amblyopia was the study by (Moseley et al., 2002) in which it was found that eight out of twelve patients who had been prescribed glasses for the first time improved 3 lines or more in the amblyopic eye by optical correction alone. Optical correction in this context was described by the expression “*refractive adaptation*” (sometimes referred to in a clinical setting), because correcting the optical defects present in amblyopic eyes may, in the long term, be therapeutic

even where no attempt has been made to remove the competitive advantage of the fellow eye (Moseley et al., 2002). Nevertheless, PEDIG prefer simply to speak of “**optical treatment of amblyopia**” (Cotter, 2006).

In 1997, the Pediatric Eye Disease and Investigator Group (PEDIG) was formed to investigate the treatment modalities for amblyopia by using randomized trials in a multicenter format. The group is a collaborative network with >60 participating sites and >120 practitioners, with funding from the National Eye Institute of the National Institutes of Health in USA (Gunton, 2013). PEDIG focuses on studies that can be conducted through simple protocols with limited data collection, implemented by both university-based and community-based practitioners as part of their routine practice (Beck, 1998). Data may be downloaded from the PEDIG website: <https://public.jaeb.org/pedig>

Several studies with children aged from 3 to 7 years old have shown that refractive correction improves VA in the amblyopic eye by (Asper et al., 2018), and may even resolve the amblyopia completely (interocular difference  $\leq 1$  line) (Cotter, 2006; Cotter et al., 2007; Cotter et al., 2012; Moseley et al., 2002; Stewart et al., 2004). However, sample size is small in some studies (Cotter et al., 2007; Moseley et al., 2002), and there is no agreement about the length of the period of improvement, which ranges from between 4 months (Stewart et al., 2004), and 6 months (Cotter et al., 2007; Moseley et al., 2002). In addition, it has been suggested that maximum visual acuity improvement

can be achieved over an 18-week period (Stewart et al., 2004). In addition, none of the studies (Cotter, 2006; Cotter et al., 2007; Stewart et al., 2004) shows what changes occur in stereopsis, eye alignment or interocular difference (IOD) after wearing glasses. In other words, VA is the main (in fact usually the only) outcome measure for evaluating the benefits of amblyopic treatment.

This work focuses mainly on studies of children between 3 and 7 years old from PEDIG. This team defines each study with the name “Amblyopia Treatment Study” (ATS) and adds a number for identification. Studies involving children over the age of 7 have been ruled out because by that age most children have been wearing spectacles for some time and may even be under treatment other than spectacles. Data in this study comes two protocols, ATS5, “A randomized trial to evaluate two hours of daily patching for amblyopia in children for children 3 to less than 7 years of age” and ATS13, “An observational study of optical correction for strabismic amblyopia for children 3 to less than 7 years of age”. Complete protocols for these studies are available on the PEDIG Website [http://pedig.jaeb.org/ViewPage.aspx?PageName=Home\\_Page](http://pedig.jaeb.org/ViewPage.aspx?PageName=Home_Page)

These trials were specifically chosen because both protocols required stability of amblyopic eye visual acuity in spectacles prior to enrollment into the later, non-refractive treatment phase of the trial. For PEDIG, as described in the ATS protocol, vision is classified as “stable” when the amblyopic eye VA has not improved at least 1 line (confirmed by a retest with a

-1.00D lens over the spectacles) from the previous study visit. In that case, the refractive adaptation for the patient is considered complete. Vision is classified as “improving” when the amblyopic eye VA has improved 1 or more lines from the previous study visit. In ATS13, additional follow up exams were scheduled every 9-weeks ( $\pm 10$  days) until vision was classified as “stable”. In ATS5, the criterion was similar but the follow-up visits occurred every 5 weeks ( $\pm 1$  week). This means that in both studies each participant was followed from their enrollment until they achieved their highest VA with refractive correction alone. It is important to point out that none of the children in these two studies had previously worn spectacles or had any other form of amblyopia treatment prior to being enrolled in the study.

It is expected glasses alone should produce a bigger VA improvement in anisometropic than in strabismic amblyopic. Improvement in amblyopic eye VA with spectacles alone in patients with anisometropic amblyopia is easily understandable because the refractive correction provides equally sharp retinal images. The mechanism by which visual acuity improves in strabismic amblyopia, with or without anisometropia, is not apparent unless the optical correction should totally eliminate the strabismus at first position of gaze, thereby allowing binocular vision and as a consequence good visual acuity. If the elimination of the tropia is not complete, the underlying amblyogenic condition of a manifest strabismus will still be present, and active cortical inhibition would probably remain. Hence, except in cases of fully accommodative strabismus one might expect that glasses alone would be more effective in anisometropic amblyopia to

those with strabismic or mixed amblyopia (Clarke et al., 2003; Clarke & Noel, 1990; Kivlin, 1981; Moseley et al., 2002).

The main purpose of this study was to answer the following key questions: 1) does optical-only treatment of anisometropic, strabismic or mixed-mechanism amblyopia significantly improve- visual acuity in children between 3 and 7 years-old? 2) Which group -anisometropic, strabismic or mixed-shows the biggest improvement with glasses? 3) Which of the following factors determine the benefits of the use of spectacles as a treatment in amblyopic children from 3 to <7 years old: initial VA, interocular difference (IOD), age, vector refraction, initial tropia in far and near distance and stereopsis? 4) Does stereopsis improve with glasses? There is also one supplementary question, 5) How does time influence the use of glasses according to the etiology of amblyopia? The answers could provide relevant information at the clinical level and also to help guide future improvements of treatment.

## **METHODS**

One of the characteristics of the ATS5 and ATS13 studies is that once the refraction of the participant is determined, the spectacles are delivered by the examiner and the VA measured within the first half hour that the child wears the spectacles. This moment has been called “Spectacle Baseline” and all variables measured in this moment are identified as such: “*Specbaseline*”. In this way, the evolution of visual acuity can be analyzed from the first moment the spectacles are put on until the patient

reaches their maximum VA. In both studies, visual acuity and tropia were measured before the patients started wearing glasses. The cover–uncover test and the simultaneous prism and cover test (SPCT) were used to assess and measure ocular alignment at distance and near without refractive correction at the initial screening visit. Both the cycloplegic refraction and the final refraction in glasses were recorded. Stereo acuity was measured at the beginning and the end in study ATS13, but in ATS5 stereo acuity was measured for the first time just as the children were finishing the spectacle phase, before they were randomly assigned to a treatment group, at the stage called Randomized Controlled Trial (*RCTBaseline*). Therefore, the initial stereopsis measurement for this analysis is not available. *RCTBaseline* is then the final moment of this analysis for those children who go to the patch group with activities, as it concludes the phase of wearing only the glasses. The children, who at the time of randomization go to the spectacles group, continued using the spectacles and were therefore included in this analysis.

In the ATS5 study, “*protocol-specified follow-up visits*” were conducted every 5 ( $\pm 1$ ) weeks as long as the amblyopic eye acuity (i) had improved at least one line (0.1 logMAR) from the prior visit and (ii) was still at least 1 lines worse than the sound-eye acuity. At every visit, VA was measured in each eye, and if the amblyopic eye VA had not improved at least 1 line from the prior 5-week visit, the amblyopic eye was retested. Follow-up was complete when neither measurement of the amblyopic eye acuity showed improvement of at least 1 line from the prior visit. Amblyopia was considered resolved in patients achieving an

interocular acuity difference of  $\leq 1$  line. These patients continued using their spectacle correction, did not have other treatment prescribed, and had a final follow-up visit 4 to 6 months later” (Cotter, 2006).

In ATS13, “*protocol-specified follow-up visits*” were conducted 9 and 18 weeks ( $\pm 10$  days) after the baseline visit, with the 18-week visit specified as the primary outcome visit. At the time of the 18-week visit, if the better of the corrected amblyopic eye visual acuity with and without a -1.00 D lens over the spectacles was not  $\geq 1$  line better than the visual acuity measure from the previous study visit, then study participation ended. Otherwise, follow-up continued with visits every 9 weeks ( $\pm 10$  days) until amblyopic eye visual acuity was better than or equal to the better fellow eye acuity or visual acuity in the amblyopic eye did not improve 1 line (with or without a -1.00 D lens) from the prior visit (Cotter et al., 2012).

First, an individual analysis of the ATS5 and ATS13 studies was conducted to understand the protocols used and their characteristics.

**A) ATS 5: “A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for amblyopia in children 3 to <7 years old”**

The first stage of this study consists in following up a sample of children that wear spectacles for the first time, until they reach their maximum VA, that is, when the VA is no longer better than in the previous visit. At this point, the children were randomized

into two groups: one group began wearing the patch along with near vision activities (Patching treatment) and the other group continued with the use of glasses only (Control group with spectacles). One of the limitations in the ATS5 study is that stereopsis was not measured until the participants reached the point of randomization. Given that in ATS5 stereopsis was evaluated only at the randomization stage and neither at baseline nor during follow-up, the analysis of possible changes in stereopsis was not possible with patients from the ATS5. Obviously, the group that starts using the patch is no longer included in this analysis from that time onwards.

This analysis comprises the time lapse from the first time the glasses are worn to the moment when the subject is assigned to one of these groups. However, the evolution of the control group, which did not receive patching or any other treatment beyond spectacles, was monitored for a longer time, and these extended data will be included in the present analysis.

To select the patients of interest in the ATS5 study, we have used two variables from the dataset “*ATS5Enroll*” (moment of enrollment): “*SpecClass*” (whether new refraction was to be prescribed) and “*HxSpecUse12Mo*” (whether spectacles were habitually worn in the last 12 months or not). It is important to clarify that the original names of the tables and variables have been respected, whenever possible. The PEDIG patient identification number (PEDIG PtID) has also been respected, so the codes in the text are the original PEDIG PtIDs.

ATS5 included 342 children. 50 subjects appearing in the PEDIG dataset as “*Dropped*” (e.g. not having registered the initial VA and/or the final VA, not having registered the group to which it belonged), were also checked and 4 of them (PEDIG PtIDs: 65, 140, 310 and 353) were found to comply with the PEDIG requirements. We included subjects for which all data from the time of enrollment in the study to the point of randomization, which was the final point to assess the effect of having worn spectacles. The remaining 292 patients appear as “*Completed*” and verify the required conditions, except for two children (PEDIG PtIDs 194 and 250) that had undergone previous strabismus surgery and were excluded from our analysis (Figure 15). Final VA was the VA measured at the randomization point, except for the 40 patients that had reached the final goal (i.e. amblyopia resolved) of study before that stage. For these patients, final VA was defined as the best value obtained at their last visit.

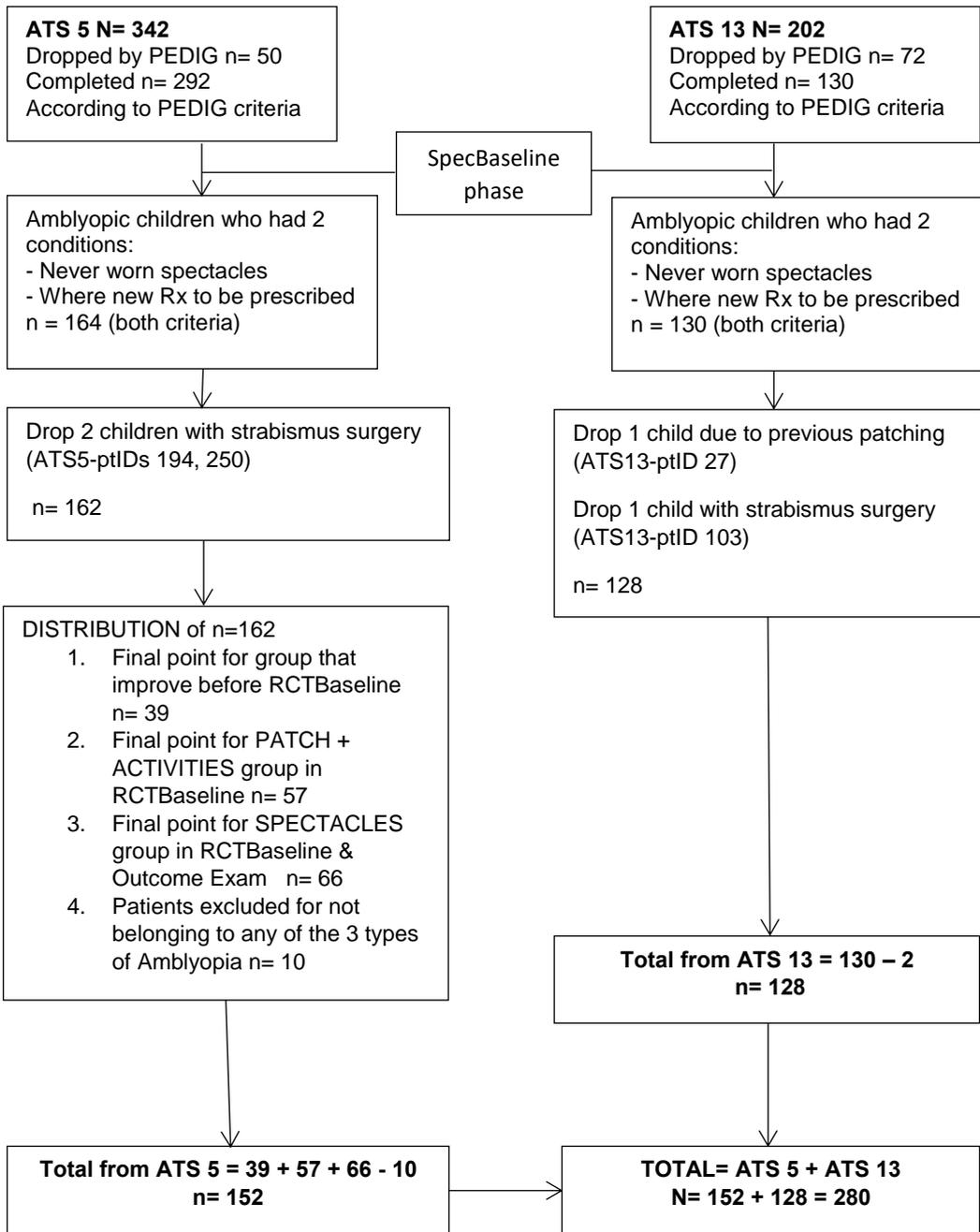


Figure 15. Selection criteria and participants in each Amblyopia Treatment Study (ATS), ATS5 and ATS13.

**B) ATS 13: “An observational study of Optical Correction for strabismic Amblyopia in children 3 to <7 years old”**

Patients were selected using the variable “*NopriorSpecCorr*” (No prior spectacle correction), in table “*Spectacle Eligibility Check*”. This variable reflects whether the patient had worn glasses before this study. Since prior wearing of glasses was one of the exclusion criteria for this PEDIG study, all participants should be eligible for this analysis.

The patient sample comprises 202 participants, among which 72 appear as “*dropped*”. Patients were dropped by PEDIG, for a variety of reasons on the compliance with the criteria of the study. These reasons could depend on the children or their families (for instance, the patient may abandon the study, the parents may have not given their informed consent, there may be a conflict between parents and child, they could have refused to take part in the study...) or because of a practitioner’s or researcher’s criterion (e.g. the patient missed a visit, a deviation from the established protocol was detected, etc.). The remaining 130 participants classified as “*completed*” are included in this study (Figure 15).

Except for few exceptions, participants in the ATS13 study present horizontal tropia (esotropia or exotropia). PEDIG PtID 10 had vertical tropia during both near and far vision, PEDIG PtID 103 had undergone strabismus surgery, as reflected in the “*Strabismus Exam form*” table and PEDIG PtID 27, who according to the original table, had been treated with an ocular

patch for 2h per day. Though these patients appear as “*Completed*”, they have been excluded from this analysis because they were clearly not untreated amblyopes.

The set of variables of interest is demographic data, amblyopic eye, and for each visit, refraction, visual acuity, tropia and stereopsis, treatment compliance and elapsed time from baseline. These variables give information about the evolution of the patient from the screening and baseline stages until the visits 9 and 18 weeks after baseline (and subsequent follow-up visits). At each visit, the protocol was for the VA testing to be repeated with a -1.00 D lens over the spectacles in the amblyopic eye (to account for persistent accommodative tone), and testing was repeated in the fellow eye when VA was reduced  $\geq 1$  lines from the previous visit (Cotter et al., 2012). The best value obtained has been taken as the final VA for each visit. Stereo acuity values were classified using 7 categories (1= 40”; 2= 60”; 3= 100”; 4= 200”; 5= 400”; 6= 800”; 7= >800”), since the code >800 could not be used in the data analysis software. In this way, it is possible to better understand the changes in stereopsis whilst respecting measures of PEDIG.

In the original tables, the sequence of visits for all patients is the same (*Screening, Specbaseline, 9 weeks, 18 weeks and Follow up Improver*), except for a set of eight participants (PEDIG PtIDs 20, 29, 40, 67, 83, 87, 146, and 150), who had to return to the baseline stage. The reason is because PEDIG sets the following condition: “In cases of presumed latent hyperopia (i.e., persistent accommodative tone), the acuity should be retested

with  $-1.00$  D lens. If minus lens does not improve visual acuity, the patient can begin the study unless the investigator suspects an error in refraction, in which case the refraction should be repeated, and if found to be different, the spectacles should be changed and the patient should return for the Spectacle Phase Baseline Visit at a later date". This has been taken into account, to define the initial values of the variables.

In a set of 16 patients (PEDIG PtIDs 5, 12, 13, 49, 50, 62, 70, 89, 103, 120, 135, 144, 162, 171, 197 and 202), the "Treatment Prescribed-Follow" table showed that refraction was modified and this has been taken into account when processing the data.

Some differences in the cycloplegic refraction values reported in the "Cycloplegic Refraction" and "Visual Acuity" ATS13 tables were found. We have taken the cycloplegic refraction from the "Cycloplegic Refraction" table given that the cycloplegic refraction of some patients had not been recorded in the "Visual Acuity" table.

Once the subjects of each study were selected, they were merged into a single table. Some considerations before the data analysis are presented:

1. Data from the original tables have been extracted and re-organized using a library of Matlab functions. Data extraction has been carried out by several successive steps, in order to make errors easier to detect and correct. The outcome of each stage has been carefully checked and compared with the original data.

2. Refraction in the PEDIG tables appears in sphere-cylinder and axis notation. To facilitate statistical analysis these values have been converted to vector format ( $M$ ,  $J_0$ ,  $J_{45}$ ).
3. Snellen visual acuities were first extracted as originally reported, to check for errors, and then converted to LogMAR. A Matlab program was used to create new variables containing the VA and the refraction of the amblyopic eye (AE) and non-amblyopic eye (NAE).
4. To classify the subjects according to the type of amblyopia, the PEDIG criteria (Cotter et al., 2012) have been followed: 1) anisometric amblyopia was defined as amblyopia without any strabismus and a  $\geq 0.75$ -D difference between eyes in the vertical ( $J_0$ ) or the oblique ( $J_{45}$ ) Jackson cross-cylinders or  $\geq 1.41$ -D vector difference in diopters (VDD), 2) strabismic amblyopia was defined as amblyopia with any strabismus with the magnitude of anisometropia less than that specified for combined-mechanism amblyopia, 3) combined-mechanism amblyopia was defined as any strabismus (by SPCT at distance or near or a history of strabismus), and a  $\geq 0.75$ -D difference between eyes in the vertical ( $J_0$ ) or the oblique ( $J_{45}$ ) Jackson cross cylinders or  $\geq 1.41$ -D vector difference in diopters (VDD). All analyses were performed separately for the anisometric, strabismic and combined-mechanism amblyopia groups. We detected a group of ten children from ATS5 who do not meet any of these three conditions (PEDIG PtIDs 16, 64, 114, 147,

237, 254, 304, 316, 324 and 334) and, given the small size of this sample, we excluded them from our analysis (Figure 15).

5. In the original tables, successive measurements of a given variable,  $V$ , for a given patient appear as different rows. We created a set of variables,  $V_1, V_2, \dots, V_n$ , to contain the value of  $V$  at each of the  $n$  visits.
6. For the study of tropia, some variables were transformed to make the analysis of the patient's binocularity easier. Two new variables were defined: a) "Any strabismus", describing whether the subject is strabismic and whether the strabismus is present at distance ( $D_i$ ), at near ( $N_r$ ) or at both distances. This variable has four values: 0 (No strabismus), 1 (far distance strabismus), 2 (near distance strabismus) and 3 (strabismus at all distances) and b) "Part time or full time Strabismus", describing whether the strabismus is present all the time (constant in time and appearing at all distances) or not (either because it is intermittent or because it is present at far but not at near distance). This variable has three values: 0= no strabismus, 1=part time and 2= full time.
7. Spectacles compliance was recorded in the PEDIG tables as "*SpecCompliance*" in four categories: Excellent, Good, Fair and Poor. In the follow-up visits after starting to wear glasses, the compliance was over 90% regardless of the number of subjects in each follow-up visit. In other words, 93.21% (261 children) had excellent compliance in the first follow-up visit, 91.79% (235

children) in the second visit, and 95.48% (127 children) and 92.10% (35 children) in the third and four visits.

## Statistical Methods

Primary analysis was focused in assessing changes between initial (*SpecBaseline*) and final (*RCTBaseline*) data subjects (Figure 15). The selected variables are VA, tropia and stereoacuity. The total time it takes each participant to reach the best visual acuity has also been considered. Total sample size is N=280, with 52 patients from ATS5 and 128 from ATS13 who meet all the criteria. Non-parametric statistics have been used because most variables do not follow the normal distribution.

Regression model analysis was used to evaluate which factors were independently associated with visual acuity improvement. Besides the initial VA of the amblyopic eye at baseline, we analysed the effect of vectorial refraction, age, tropia at far and near distance and stereo level (1 to 7).

Finally, the time necessary to improve or resolve amblyopia was analysed, considering the initial and final stages and two intermediate measurements (Figure 16). These two intermediate measurements were been chosen after observing the time sequence of each study and trying to adjust the number of days from baseline to include as many subjects as possible, but without moving too far away from the visits established in the original studies. The times considered were: 1) day when newly prescribed spectacles are first worn (baseline), 2) between 6 to

10 weeks  $\pm 3$  days from baseline, 3) between 14 to 18 weeks  $\pm 3$  days and 4) day of last visit. The total number of subjects from both studies who have these four measures for the elapsed time analysis was N= 148 (Figure 16).

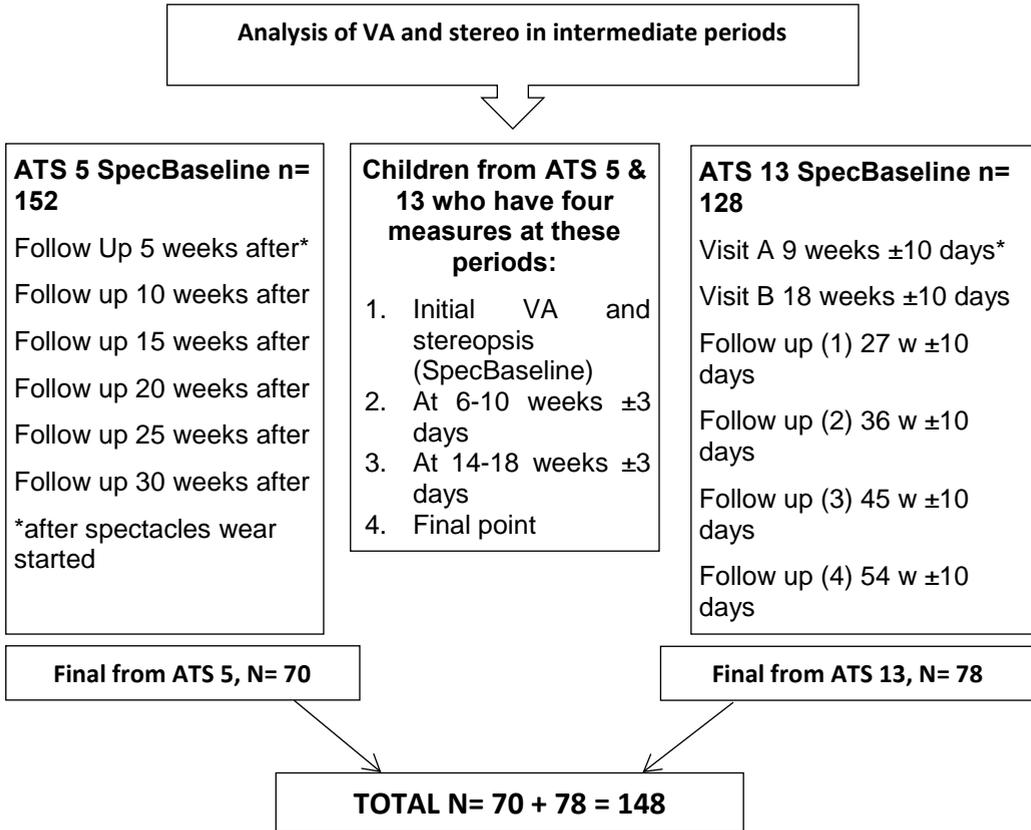


Figure 16. Selection of subjects from the two studies (ATS 5 & ATS 13), which have the 4 measures established: 1) Initial (SpecBaseline), 2) 6-10 weeks ( $\pm 3$  days), 3) 14-18 weeks ( $\pm 3$  days) and 4) the final moment of each participant. (See text for details).

## RESULTS

Demographical characteristics of the sample are summarized in Table 7. Baseline characteristics, final results and changes in VA, IOD and Tropia are summarized in Table 8. The results are organized in sections following the questions presented in the Introduction.

<b>Types of Amblyopia</b>			
	<b>Anisometropic</b>	<b>Strabismic</b>	<b>Mixed</b>
<b>Age (mean ± SD) (years)</b>	5 ±1	4 ±1	5 ±1
<b>Gender (children)</b>			
<b>Female</b>	43	39	60
<b>Male</b>	54	44	40
<b>Race</b>			
<b>White</b>	78	73	89
<b>Black / African American</b>	9	6	4
<b>Asian</b>	3	1	3
<b>American Indian / Alaskan Native</b>	1	0	0
<b>More than one race</b>	4	2	2
<b>Unknown / Non reported</b>	2	1	2
<b>Total n</b>	<b>97</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

Table 7. Demographical characteristics of each group. SD: Standard Deviation. n: sample size.

**Does optical treatment of anisometric, strabismic or mixed-mechanism amblyopia significantly improve visual acuity in children between 3 and 7 years-old?**

The optical treatment period of amblyopia ended when VA stopped improving. On average, the anisometric amblyopia group improved by 2.4 lines, the strabismic amblyopia group by 2.7 lines and the mixed amblyopia group by 2.3 lines (Table 8). VA improvement is statistically significant for all three groups ( $p < 0.001$ ) (Table 8) (Figure 17). The mean time elapsed was  $160 \pm 69$  days (23 weeks).

Types of Amblyopia												
	Anisometropic n = 97			Strabismus n = 83			Mixed mechanism n = 100			P value Wilcoxon	P value Wilcoxon	
	Baseline	Final	Change	P value Wilcoxon	Baseline	Final	Change	P value Wilcoxon	Baseline			Final
<b>VA AE LogMar</b>												
Mean ± SD	0.53	0.29	0.24 ±0.17	P < 0.001	0.60 ±0.23	0.33 ±0.23	0.27 ±0.21	P < 0.001	0.67 ± 0.23	0.44 ± 0.30	0.23 ±0.19	P < 0.001
Median	±0.22 0.50	±0.23 0.30	0.20		0.60	0.30	0.29		0.60	0.40	0.20	
<b>IOD LogMAR</b>												
Mean ± SD	0.50	0.32	0.18 ±0.18	P < 0.001	0.47 ±0.20	0.28 ±0.22	0.18 ±0.18	P < 0.001	0.56 ±0.25	0.41 ±0.28	0.15±0.19	P < 0.001
Median	±0.23 0.49	±0.22 0.30			0.40	0.20			0.50	0.30		
<b>Tropia D (Δ)</b>												
Mean ± SD	-	-	-	-	10 ± 10	4 ± 6	6.5 ± 10	P < 0.001	7 ± 8	4 ± 6	2.5 ± 5.4	P < 0.001
Median					8	2	2		4	2	2	
Percentile (P25, P75)					(4.0, 15.0)	(0, 6.0)	(0, 10.0)		(2.0, 12.0)	(0, 5.0)	(0, 4.0)	
<b>Tropia N (Δ)</b>												
Mean ± SD	-	-	-	-	13 ± 10	7 ± 7	7 ± 9.5	P < 0.001	9 ± 8	7 ± 7	3 ± 5.2	P < 0.001
Median					10	4	4		7	4	2	
Percentile (P25, P75)					(5.0, 20.0)	(2.0, 12.0)	(2.0, 10.0)		(2.0, 14.0)	(2.0, 10.0)	(0, 5.0)	
<b>Optical Treatment Duration</b>			151 ±73 (days)			158 ±63 (days)					171 ±70 (days)	
<b>Global average Optical treatment for 3 groups (days)</b>									160.3 ±69			

Table 8. Participant numbers and clinical characteristics from the combined PEDIG studies ATS13 and ATS5 (overall total, n= 280). Comparative between three groups (anisometropic, strabismic and mixed amblyopia) in initial baseline, final and change for: VA AE (Amblyopic Eye) (absolute value LogMAR), interocular difference (IOD) (absolute value LogMAR), Tropia Distance (Δ= prismatic diopter), Tropia near (Δ) and elapsed time (days) for each group and global time for the three groups overall, from initial wearing of spectacles to final VA with spectacles. Non-parametric statistics (Wilcoxon test) have been performed comparing baseline where spectacles are first worn and after period of the use of spectacles.

Amblyopia may be considered resolved when the patient shows “an improvement in amblyopic eye visual acuity to within 1 line of fellow eye” (Cotter et al., 2012). Using this criterion, the percentages of resolved amblyopia were slightly different in the different amblyopic groups, with 22.7% (95% CI, 15.2-31.7) (22 cases) anisometropic amblyopes, 24.1% (95% CI, 15.9-34.1) (20 cases) strabismic amblyopes and only 13% (95% CI, 7.5-20.6) (13 cases) the mixed amblyopes. That is to say, amblyopia was resolved only in 19.6% of the sample (CI, 15.3-24.6) (55 children).

Thus in a majority of participants the optical treatment was not enough to resolve their amblyopia. Specifically, the anisometropic amblyopes group had 77.3% (95% CI, 68.3-84.8) (75 cases) without resolution; the strabismic amblyopia group 75.9% (95% CI, 65.9-84.1) (63 cases) and the mixed amblyopia group 87.0% (95% CI, 79.4-92.5) (87 cases). On average the percentage of cases in which amblyopia has not been resolved is 80.4% (CI, 75.4-84.7) (225 children).

The interocular VA difference (IOD) is another means to assess the depth of amblyopia and therefore the change in IOD provides another means to assess the improvement of the amblyopic subjects. At the end of optical treatment period there was a significant decrease in IOD ( $p < 0.001$  in the Wilcoxon rank test) (Table 8). The final IOD is the same in anisometropic amblyopia and the strabismic amblyopia group ( $0.18 \pm 0.18$ ) and is, on average, slightly smaller in the mixed group ( $0.15 \pm 0.19$ ). Figure 18 shows that all the three groups exhibited reduced IOD after the period of spectacle wear. Statistical comparisons of the improvement in amblyopic VA and reductions in IOD are made in section below.

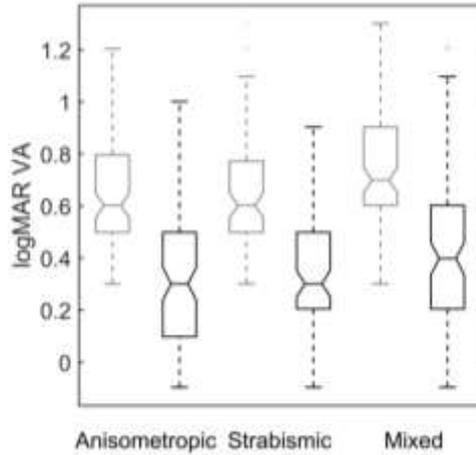


Figure 17. Distribution of initial (gray) and final (black) VA values in the three study groups (anisometropic, strabismic and mixed amblyopia). The box represents the interquartile interval and the whiskers represent the region covering the data at largest distance from the median that cannot be considered outliers. The notch shows the 95% confidence interval of the distribution median. VA improvement is evident, but not enough to solve amblyopia in most patients.

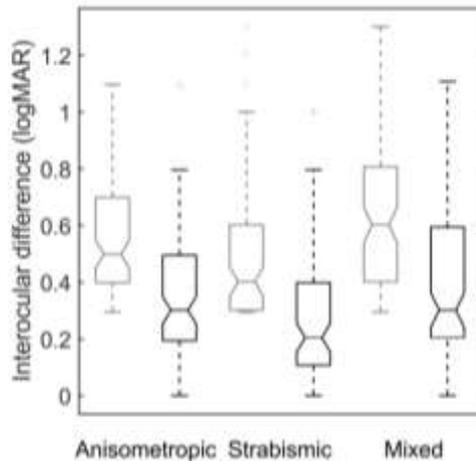


Figure 18. Distribution of initial (gray) and final (black) interocular difference in VA (IOD) values in the three study groups (anisometropic, strabismic and mixed amblyopia). The box represents the interquartile interval and the whiskers represent the region covering the data at largest distance from the median that cannot be considered outliers. The notch shows the 95% confidence interval distribution of the median.

**Which factors determine the treatment benefits of optical correction in amblyopic children aged from 3 to <7 years?**

Table 9 shows the results of a linear model for final, amblyopic eye VA as a function of baseline VA, age and amblyopia group. The model shows a significant ( $p < 0.001$ ) influence of baseline VA on the final amblyopic eye VA whereby bigger improvements occur in eyes with poorer initial VA. For children aged 3 to less than 7 years old, there is no effect of age on the VA of the amblyopic eye at the end of the spectacle baseline period ( $p = 0.459$ ). When the initial VA and age are taken into account, the improvement in the amblyopic eye VA in the anisometropic group does not differ from that of the strabismic ( $p = 0.689$ ) or mixed amblyopic ( $p = 0.132$ ) groups.

Final VA AE	Coefficient	SE	t Statistic	P Value	95% CI
Initial VA AE Spec Baseline	0.78	0.05	16.00	<0.001	0.69 to 0.88
Age at Baseline	-0.01	0.01	-0.74	0.459	-0.03 to 0.01
Anisometropic vs Strabismic	-0.01	0.03	-0.40	0.689	-0.07 to 0.04
Anisometropic vs Mixed	0.04	0.03	1.51	0.132	-0.01 to 0.09
Constant	-0.09	0.07	-1.39	0.165	-0.22 to 0.04

*Table 9. Results of regression analysis for Final Visual Acuity in Amblyopic Eye (AE) (dependent variable). Independent variables: Age, Initial VA AE SpecBaseline.*

When the same model is run using the inter-ocular difference in VA as the outcome measure, the same pattern of results is obtained (Table 10). The higher the initial IOD, the higher the final IOD ( $p < 0.001$ ) and there is no effect of age ( $p = 0.856$ ). When these factors are taken into account there are no significant differences between the final IOD in the anisometric group compared to the strabismic ( $p = 0.715$ ) or mixed-mechanism groups ( $p = 0.097$ ).

<b>Final Interocular Difference</b>	<b>Coefficient</b>	<b>SE</b>	<b>t Statistic</b>	<b>P Value</b>	<b>95% CI</b>
Initial Interocular Differ.	0.75	0.05	16.06	< 0.001	0.66 to 0.84
Age at Baseline	0.001	0.01	0.18	0.856	-0.02 to 0.02
Anisometric vs Strabismic	0.01	0.03	0.36	0.715	-0.04 to 0.06
Anisometric vs Mixed	-0.04	0.03	-1.66	0.097	-0.09 to 0.01
Constant	0.05	0.06	0.82	0.411	-0.07 to 0.17

Table 10. Results of regression analysis for final Interocular difference (dependent variable). Independent variables: Age and Initial Interocular difference (IOD).

The influence of the amblyopic eye refraction on the final VA was also analysed. If the initial VA is not considered, the value of the three vector components (M, J<sub>0</sub> & J<sub>45</sub>) significantly determine the final VA (p= 0.001 for M, p= 0.025 for J<sub>0</sub> and p= 0.022 for J<sub>45</sub>). However, if the initial VA is taken into the account in the model, none of the components of the amblyopic refractive error are statistically significant determinants of the amblyopic eye visual acuity at the end of the period of refractive adaptation. Although the result for the oblique astigmatism component is borderline, the coefficient is small. That is, the initial VA (p< 0.001) has greater influence on the final VA than the refraction (Table 11).

Final VA AE	Coefficient	SE	t Statistic	P Value	95% CI
Initial VA AE Spec Baseline	0.81	0.05	16.28	<0.001	0.72 to 0.91
Cycloplegic M AE	-0.01	0.01	-1.37	0.172	-0.02 to 0.003
Cycloplegic J <sub>0</sub> AE	-0.03	0.02	-1.18	0.240	-0.07 to 0.02
Cycloplegic J <sub>45</sub> AE	0.07	0.04	1.87	0.062	-0.004 to 0.15
Constant	-0.10	0.04	-2.73	0.007	-0.17 to - 0.03

Table 11. Results of regression analysis for Final VA Amblyopic Eye (AE) (dependent variable). Independent variables: Initial VA AE SpecBaseline, Cycloplegic M AE, Cycloplegic J<sub>0</sub> AE, Cycloplegic J<sub>45</sub> AE.

The values of the tropia, at distance (Figure 19) and near (Figure 20) decreased significantly ( $p < 0.001$ ) (Wilcoxon, Table 8), at the end of spectacle phase, for the strabismic amblyopia and mixed amblyopia groups. The strabismic amblyopia group exhibited a greater reduction in the tropia at distance ( $6.50 \pm 10$ ) and near ( $7 \pm 9.50$ ), more than the mixed amblyopia group at distance ( $2.50 \pm 5.45$ ) and at near ( $3 \pm 5.16$ ) (Table 8). At distance, there was an average reduction in the size of the tropia of  $7.2\Delta$  ( $p < 0.001$ ) from the beginning of spectacle wear to the end of the period of optical treatment and the reduction in strabismic group was greater by around  $4.4\Delta$  ( $p = 0.02$ ). At near the average reduction in the size of the tropia was  $7.1\Delta$  ( $p < 0.001$ ) from the beginning of spectacle wear to the end of the period of optical treatment and again the reduction in strabismic group was greater by around  $4.5\Delta$  ( $p = 0.01$ ).

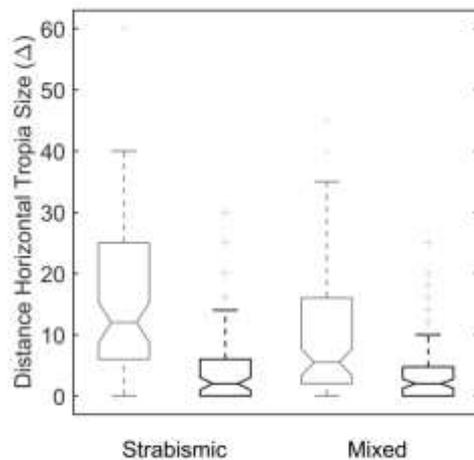


Figure 19. Initial (light grey) and final (dark grey) tropia horizontal size (dioptres) at distance for the group of strabismic amblyopes and mixed amblyopes.

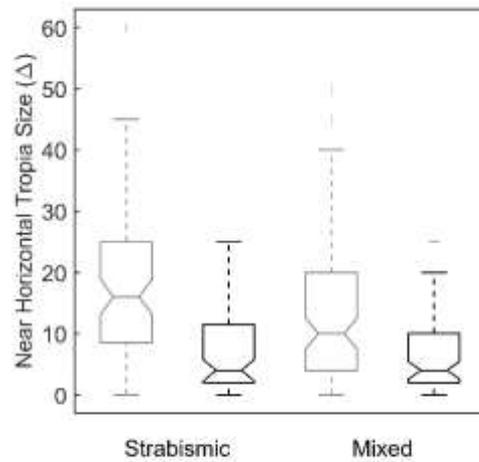


Figure 20. Initial (light grey) and final (dark grey) tropia horizontal size (dioptries) at near for the group of strabismic amblyopes and mixed amblyopes.

### Does stereopsis improve with glasses?

Figure 21 shows the initial and final stereoacuity values following spectacle wear, though it should be kept in mind that the group with anisometropia has no initial stereopsis data. The statistical test (Wilcoxon) for stereopsis shows that strabismic subjects (n= 55), present a significant improvement ( $p < 0.001$ ), with a mean change of  $-0.96 \pm 0.23$  levels (i.e. almost a category). The group with mixed amblyopia (n= 63), also exhibited a significant improvement ( $p < 0.001$ ) but the mean is less than in the strabismic group,  $-0.66 \pm 0.15$  levels.

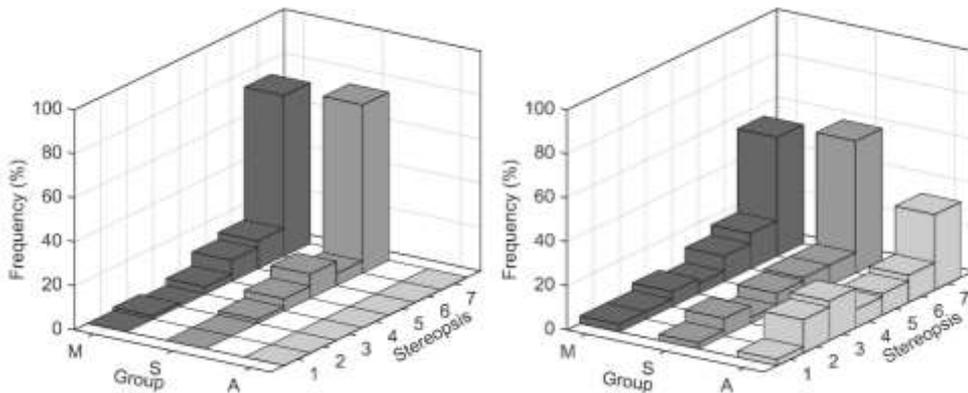


Figure 21. Distribution of initial (left) and final (right) stereoacuity levels for anisometropic amblyopia, strabismic amblyopia and mixed amblyopia. Stereo levels from 1 (40") to 7 (>800"). No initial stereopsis data were available for the anisometropic group.

The final value of the stereoacuity was also analysed by a model taking into account age, and whether the participants present tropia at distance or near only, or both. This model shows that the initial value of the stereopsis is a highly significant ( $p < 0.001$ ) predictor of the final stereopsis, but neither age ( $p = 0.07$ ) nor tropia at distance ( $p = 0.501$ ) are significant predictors of the level of stereopsis at the end of the period of refractive adaptation (Table 12). This, poorer initial stereopsis means worse stereopsis at the end of the spectacle phase. The presence of a tropia at near (whether or not there is also distance tropia) is a significant determinant of the final level of stereopsis (Table 12). Given that stereoacuity measurements are taken at near, it is no surprise that the presence of strabismus at near at baseline means poorer stereopsis at the end of the optical treatment of amblyopia.

Final Stereoacuity	Coefficient	SE	t Statistic	P Value	95% CI
Initial Stereo Baseline	0.95	0.13	7.18	<0.001	0.69 to 1.22
Age at Baseline	-0.23	0.13	-1.83	0.070	-0.48 to 0.02
Strabismic at Distance	-0.96	1.42	-0.67	0.501	-3.78 to 1.86
Strabismic at Near	1.17	0.41	2.84	0.005	0.35 to 1.98
Strabismic at all distances	1.26	0.32	3.93	<0.001	0.62 to 1.89
Constant	-0.43	1.18	-0.36	0.718	-2.76 to 1.91

Table 12. Results of regression analysis for Final Stereo (dependent variable). Independent variables: Initial Stereo Baseline and Age.

### **Does the presumed aetiology of amblyopia influence the time taken to achieve optimum VA following spectacle wear?**

Changes in visual acuity over time were analysed for the three groups, from the initial measurement in baseline to the achievement at the maximum VA (Figure 22). The average treatment time is  $160 \pm 69$  days. There were fifteen subjects whose optical treatment lasted longer than 300 days, and two cases of 378 days. The group with anisometropic amblyopia is the group taking the shortest time ( $151 \pm 73$

days) to achieve the best VA, followed by the strabismic group (158  $\pm$ 63) and then by the mixed amblyopia group (171  $\pm$ 70) (Table 8).

To analyse the time, course of VA change with spectacles, subjects (n= 148) with VA measurements at four selected points (Figure 16) were selected: 1) newly issued spectacles at baseline, 2) follow-up visit at 6-10 weeks ( $\pm$ 3 days), 3) follow-up visit at 14 to 18 weeks ( $\pm$ 3 days) and 4) at the final visit. Figure 8 shows how VA changes over time.

The regression model analysed possible interactions between time and amblyopia group. It was observed that there are no interactions between the anisometric amblyopia group and the strabismic amblyopia group, nor with the mixed amblyopia group. Table 13 shows that there are no significant differences between the anisometric and strabismic amblyopia groups ( $p= 0.498$ ) in terms of the time taken to complete the period of optical treatment. On the contrary, there are statistically significant differences between the anisometric and mixed amblyopia groups ( $p= 0.006$ ). The mixed amblyopia group takes longest time to reach its best VA.

Initial VA AE Spec Baseline	Coefficient	SE	z Statistic	P Value	95% CI
Anisometric vs Strabismic	0.27	0.04	0.68	0.498	-0.05 to 0.11
Anisometric vs Mixed	0.11	0.04	2.72	0.006	0.03 to 0.18
Days from Baseline	-0.001	0.00	-26.47	< 0.001	-0.002 to -0.001
Constant	0.57	0.03	19.45	< 0.001	0.51 to 0.62
Sigma u	0.18	0.01			0.16 to 0.21
Sigma e	0.14	0.003			0.13 to 0.14
Rho	0.65	0.03			0.58 to 0.71

Table 13. Results of regression analysis for Initial VA AE Spec Baseline (dependent variable). Independent variable: Days from baseline.

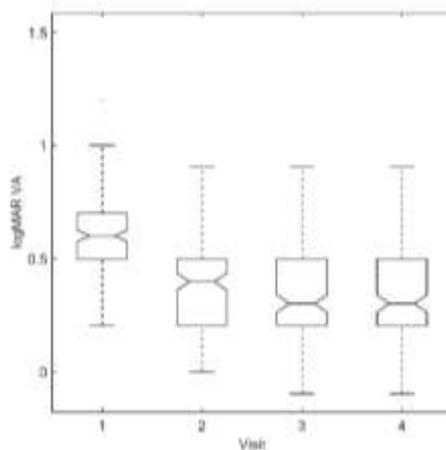


Figure 22. Box plot for VA of the amblyopic eye at four different visits, 1: Baseline; 2: 8 weeks; 3: 16 weeks; and 4: final measure. Data are shown for all amblyopes (n= 148) for whom data were available at these time points.

Figure 23 shows how stereopsis changes over time. Whereas VA was observed to improve especially in the first weeks (Figure 22), the Figure 23 suggests that stereopsis changes slowly during the initial weeks and faster towards the end of the treatment.

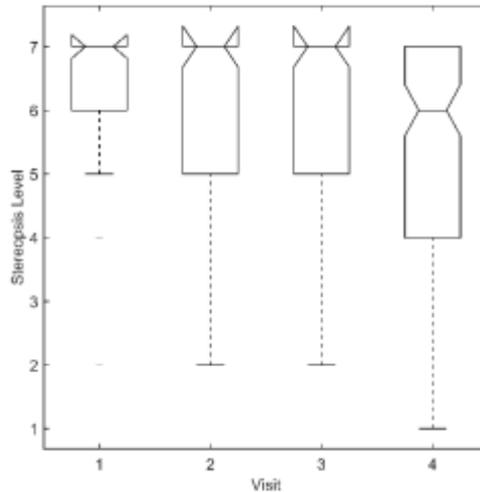


Figure 23. Box plot for Stereopsis in four different visits, 1: Baseline; 2: 8 weeks; 3: 16 weeks; and 4: last measure. Only strabismic and mixed amblyopes are included here as no data were available at baseline for the anisometric amblyopes.

## DISCUSSION

The present analysis shows that all three groups significantly improve VA wearing glasses. These results agree with other studies that show how VA improves with the use of spectacles alone (Moseley et al., 2002; Stewart et al., 2004). The highest percentage of resolved amblyopia (24.1%) occurs in the strabismic amblyopia group, followed by the anisometric group (22.7%) and finally the mixed amblyopia

group presents the lowest percentage of resolved amblyopia (13.0%). IOD is another way to assess the changes in the VA produced by the use of the glasses. It is observed that it decreases significantly in three groups and this decrease is the same in anisometropic amblyopia and the strabismic amblyopia group ( $0.18 \pm 0.18$ ) but less in mixed amblyopia ( $0.15 \pm 0.19$ ), although there are not significant differences between the three groups.

It is also observed that the tropia diminishes in a statistically significant way in the strabismic and mixed amblyopia groups both at far and near distance. Therefore, the answer to the first question is affirmative: optical-only treatment improves VA in children from 3 to <7 years of age and the overall percentage of resolved amblyopia is 19.6%, when resolved amblyopia is defined following the PEDIG criteria (patients achieving an interocular acuity difference of  $\leq 1$  line). It is necessary to think what are the treatments required for the remaining 80.4%. For this reason, research into new treatments for amblyopia (Hess et al., 2012; Li et al., 2016a; Li et al., 2014; Portela-Camino, Martín-González, Ruiz-Alcocer, Illarramendi-Mendicute, & Garrido-Mercado, 2018) continues with the aim of achieving greater success in the resolution of amblyopia.

When answering the second question about which group shows the biggest improvements, it was surprising that the strabismic amblyopia group improves even more than the anisometropic group in the VA. It seems necessary to consider that the period of refractive adaptation i.e. the phase of use of the glasses is also essential for strabismus amblyopic children before initiating any other treatment.

The improvement of stereopsis is also greater in the strabismus group compared to the mixed amblyopia group.

Regarding the third question about the factors that determine the benefit of the use of the glasses as a treatment for children with amblyopia, it can be said that they are the initial VA and the initial IOD. The other factors, such as the three vector refraction components, the initial tropia, and the initial stereopsis, do not exhibit statistical significance when the initial VA is taken into account. Specifically, it is observed that the initial VA is a greater contributor to final visual outcome than the three vector components of refraction ( $M$ ,  $J_0$ ,  $J_{45}$ ). One possible explanation is that a higher refraction is associated with a decreased VA, which leads to a poorer final VA. When initial VA is introduced in the model the refraction loses influence. In fact, a study with anisometric amblyopic subjects concludes that higher rates of resolution were associated with lesser amounts of anisometropia (Cotter, 2006), which are associated with better VA at the beginning of treatment. Also the present analysis reflects in different models that if both initial VA and age are taken into account, the result of the treatment was not related to age in the 3 to <7 years' age range. If the age range was greater, age might show statistical significance in the model. This is suggested by Asper et al. (2018), which includes a study (Scheiman et al., 2005) with participants up to 17 years old. This study shows that age influences the treatment with spectacles where more effective treatment occurs in younger children and this decreases systematically with age.

To answer the fourth question about whether stereopsis improves with glasses, it is observed that stereo acuity is worse if there

is still a strabismus at near at the end of the spectacle wear phase (Table 13). This is consistent with the conclusion that stereopsis is more impacted in strabismic than in anisometric amblyopia (see review by (Levi et al., 2015)). The tropia at near diminishes but it does not disappear altogether and in spite of it the VA improves and the IOD decreases that is amblyopic eye VA improved regardless of the residual angle of strabismus. These results suggest that elimination of all strabismus is not necessary for the patient to benefit from spectacles. The mechanism for improving visual acuity of the amblyopic eye with optical treatment alone in strabismic amblyopia and mixed amblyopia in the presence of some strabismus is unknown. Cotter et al, (2012) explain that it is possible the amblyopic eye fixates during some activities and thus take advantage of the new focused image. The fact that the strabismic amblyopia group improves more than the mixed amblyopia group can be explained if it is considered that in mixed amblyopia two amblyogenic factors are present however, in strabismic amblyopia only one amblyogenic factor is present (Cotter et al., 2012). While the strabismus group initially has higher tropia values than the mixed group, finally both groups reach similar mean values.

Fifth question asks about the elapsed time wearing spectacles and the analysis indicates that the time has a different influence in VA according to the aetiology of amblyopia. There are statistical significant differences between the anisometric and mixed amblyopia groups ( $p= 0.006$ ). It is the mixed amblyopia group that takes longest time to reach its best VA ( $170\pm 70$  equivalent to 24 weeks). Clinically it should be taken into account that some children may need more time to reach the maximum VA, for example, up to 54 weeks in some subjects in the

present analysis. Furthermore, the analysis of four measurements (Figure 16) shows how the VA improves most between visit 1 and visit 2 (Figure 22). Although the greatest increase in VA occurs in the first eight weeks of spectacles use, some improvements are observed even up to visit 4 (last visit) which is extended for some children up to 53 weeks. A study (Chen et al., 2007) also reveals this trend showing that the VA showed a big improvement in the first twelve weeks followed by a period of stabilization, with some improvements up to 68 weeks. Similarly, several studies suggest that VA continues to improve until 24 (Moseley et al., 2002) or even 30 weeks (Scheiman et al., 2005). Optical treatment should be the first step and it is suggested that the spectacles time should be at least 25-30 weeks and then the VA has stabilized it is reasonable to monitor visual acuity in spectacles until no further improvement has occurred before any new treatment is added (Cotter et al., 2012). Recently, it has been suggested that following treatment and continued monitoring treatment, if needed, is associated with long-term stability of the visual acuity improvement (Wallace et al., 2018). In addition, the change in stereopsis is different from the change in VA. It is observed that the stereopsis improves not only at the beginning but also towards the end of the period with the spectacles. For this reason, it is important to expect long-term improvement and stability of the stereopsis, which could also be clinically verified.

The improvements in the strabismic group are produced by mechanisms which are still unknown, but it has been suggested that among of the great diversity of neuroplasticity mechanisms can be distinguished two that could be involved in improving binocular vision: a) adaptation-type plasticity that occurs on time scales from milliseconds to minutes, and b) learning-type plasticity that occurs on

time scales of weeks). Specifically, adaptation-type plasticity likely reflects the ability of the visual system to optimize performance within the typical variations of natural environments in an on-going manner (see review of (Basgöze, Mackey, & Cooper, 2018)). In this line, there is a study that suggests the visual system of individuals with strabismic amblyopia may act to maximise the possibilities for binocular co-operation (Barrett, Panesar, Scally, & Pacey, 2013).

In translating these results into the clinical practice, it is important to consider the findings in the context of untreated 3-to <7-year-old children. Based on this analysis, there are some clinical implications. Firstly, it is necessary to consider that the period of refractive adaptation is essential not only for anisometropic children but also for strabismic amblyopes before starting any other treatment. This group obtained improvements in VA and stereopsis, as well as tropia reduction. Even for those with mixed amblyopia there is a visual benefit during the period of wearing the spectacles, though less than in the other groups. There should be also a period of at least 18 weeks using the glasses if we consider only VA, but if stereopsis is taken into account, a more prolonged period would be necessary, because it has been seen improvements in stereopsis are slower.

Secondly, given that the overall percentage of resolved amblyopia (19.7%, 55 children) is only one fifth of the studied population (280 children), it is necessary to recognize that the use of the spectacles, although necessary, it is not enough. Therefore, it is necessary to investigate more about how amblyopia may improve.

Finally, after the present analysis we think that it would be necessary to consider a common set of sensitive test (useful clinically

and in research), that includes in addition to VA, contrast sensitivity, stereopsis and binocular functions (Maurer & McKee, 2018), and interocular difference, to establish the criterion of "resolved amblyopia".

In the present analysis, similar findings have been obtained (Cotter, 2006; Cotter et al., 2012) with the same data set has been used. Some results are also similar to those reflected in the review by Asper and coworkers, (Asper et al., 2018) as it too include the PEDIG studies. They indicate that optical treatment of amblyopia resulted in a large positive effect size on visual acuity, with effect sizes ranging from moderate to large, regardless of whether participants were younger or older children, or on whether the etiology was refractive or strabismic.

In summary, the two parameters that allow predicting the degree of success of optical treatment with glasses, in children from 3 to <7 years, are the initial VA and the initial IOD. Age is not relevant to the treatment outcome. The type of amblyopia influences the results, in such a way that mixed amblyopia patients are the group with the least improvement in VA, tropia and stereopsis and the group which takes longest to achieve the improvements. Strabismic amblyopia is the group that improves more in VA even more than anisometropic amblyopia. Furthermore, there was no relationship between the degree of refractive error in the amblyopic eye and visual acuity improvement.



## 8. Results & Discussion

### Objective B





## 8. Results Objective B

✓ *“Repeatability of Contrast Sensitivity Test in Children”*

During the measurement process with the study participants, we asked ourselves whether the device was able to pick up subtle changes between the initial and final measurement. In addition, the device used has a standard range of normality that in principle is for adult subjects. The manufacturer does not provide this information. For this reason, we set ourselves the goal of checking whether the device has repeatability or not.

The main objective of the present clinical report is to evaluate whether contrast sensitivity function measurements with the Topcon® CC-100 instrument are repeatable in children between 4 to <9 years of age and to establish a normal range for these ages.

Contrast sensitivity was measured for 25 children between 4 to <9 years-old, 11 boys and 14 girls whose mean age is  $7.66 \pm 1.43$  and  $6.19 \pm 1.50$  respectively.

## Results

There are no statistically significant differences between the median of the first and second measurement at any of the frequencies except 1.5 cpd ( $Z = -2.028$ ;  $P = .043$ ) (Wilcoxon test). Bland-Altman plots (Figure 24) are consistent with this result, but show large variability within the sample, with wide limits of agreement (LOA), at least 3 times the device's average minimum sensitivity step, though the percentage of subjects whose sensitivity changes at most one sensitivity step is large (68, 88, 72% for 1.5, 3, 6 cpd, but, 52 and 44% for 12 and 18 cpd). The plots follow a funnel pattern, showing that lower sensitivities are associated with larger variability.

Coefficients of variation (CV) (Lexell et al., 2005) are better for the middle-range frequencies (6.6% and 7.8% at 3 cpd and 6 cpd, respectively) and worst at 18 cpd (18.2%), with intermediate values at 1.5 cpd (11.3%) and 12 cpd (13.7%). The same pattern is repeated in both age groups, but CV values for children under 7 years old are systematically larger than for older children (Table 14). Neither contrast sensitivity nor the change in contrast sensitivity significantly depends on gender ( $P > 0.05$  in the Mann-Whitney test) in any of the frequencies.

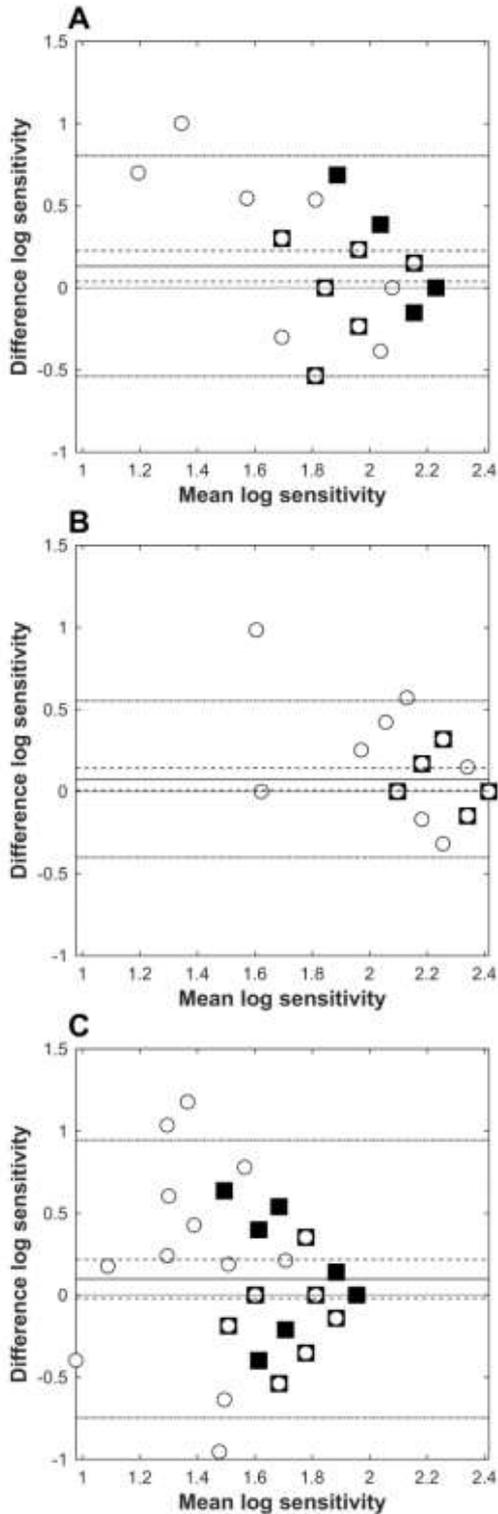


Figure 24. Bland - Altman plots for (A) 1.5 cpd, (B) 6 cpd and (C) 18 cpd. The difference between the logarithm of the second and first measurements, which followed the normal distribution, has been plotted versus the mean of both measurements. The reference lines are the mean of the differences (continuous line), the confidence interval of the mean (dashed lines), the 95% prediction interval of the population (dash-dot line) and the value 0 (dotted line). Circles: children <7 years old. Squares: children ≥7 years old.

Coefficient of Variation - CV %					
Age Range	1.5 cpd	3 cpd	6 cpd	12 cpd	18 cpd
<b>Entire sample</b>	11.3	6.64	7.76	13.7	18.2
<b>4 &lt;7years-old</b>	13.7	9.49	11	19.4	23.6
<b>&gt;=7 years-old</b>	9.07	2.59	3.28	7.38	13.6

Table 14. Values of the coefficient of variation (CV%) for each spatial frequency and age range.

The normal range in the first visit is wider than in the second (Figure 25A) and neither coincide with the device’s standard. The upper limit of the range for children lies above the device’s standard in both test and retest, and the same trend is seen in the high frequency range at the lower limit, but at low frequencies this limit was considerably lower than the standard in the first visit and higher in the second. Given that test-retest differences were larger for subjects with lower sensitivities, and that sensitivity increased with age, the sample was divided in two groups, from 4 to <7 years-old and from 7 to <9 years-old. The normal range for the whole sample coincides with the one derived for the younger children (Figure 25A, 25B). The normal range for the older children (Figure 25C) was considerably narrower than the standard, narrowed from test to retest, and the sensitivities for both the upper and lower normal limits were equal (at 3 cpd) or higher (at 1.5, 6, 12 and 18 cpd) than the standard.

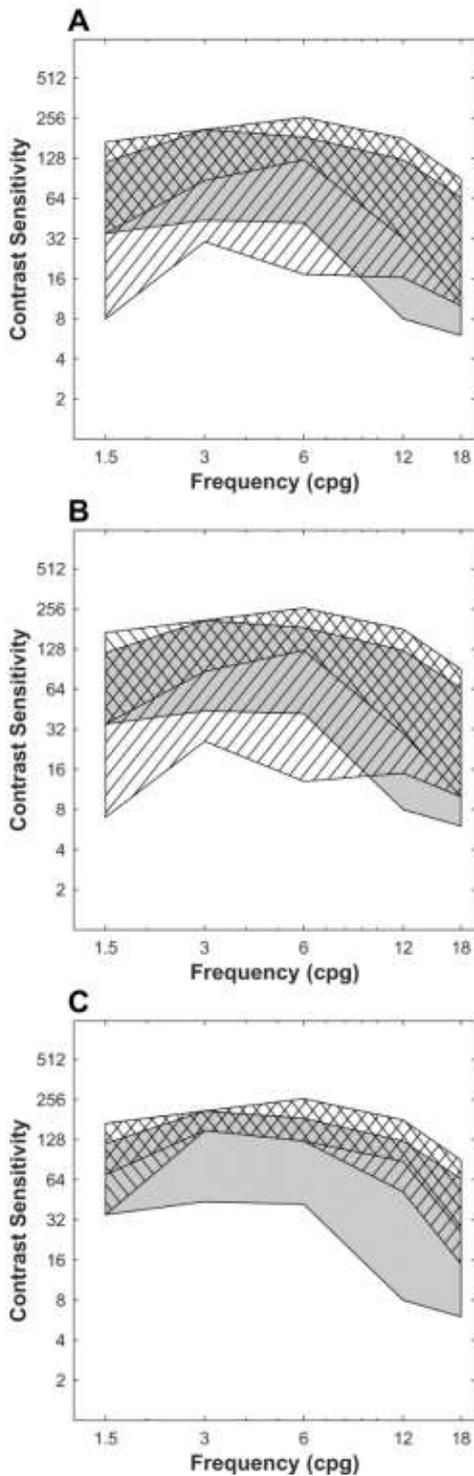


Figure 25. Normal ranges for children for the first (oblique left hatched pattern) and second (oblique right hatched pattern) measurements compared with the default Topcon CC-100 standard (gray). Cross-hatched regions correspond to the intersection between children's normal ranges A) Children between 4 and 9 years old (n=25), B) children between 4 and <7 (n=12), C) children between 7 and <9 (n=13).

## Discussion

While the changes in mean sensitivity of the sample are not significant, except at 1.5 cpd, test-retest differences could be large, if it were compared with the mean difference between consecutive contrasts in the device which is about 0.2 log units. This result suggests that children need a training process, especially children <7 years old. Besides, the normality range was considerably wider in the first than in the second measurement. The measurement procedure implemented in the Topcon CC-100 for contrast measurement presents, at least, two problems affecting reliability: in the first place, the method of descending limits is subject to both anticipation and perseveration effects, that are not counterbalanced by measurement of ascending limits (Norton, Corliss, & Bailey, 2002) (see, f.i., Corliss & Norton, 2002); on the second place, frequencies are always explored in the same sequence, from the lowest to the highest frequency, potentially leading to larger learning effects for 1.5 cpd, which would account for the lack of repeatability at this frequency, and larger fatigue effects at 18 cpd.

The narrowing of the normal range for children might be due to a learning effect, but also to changes in the children themselves, particularly in the youngest subjects. Although no consistent practice effects were demonstrated either for the two children or for one adult in the study of Bradley and Freeman (1982), sensitivity of adult subjects may improve substantially with practice (De Valois, Albrecht, & Thorell, 1982). Most authors agree that contrast sensitivity increases with age reaching significant maturation, understood as adult-like values, by up to about 8 years (Bradley & Freeman, 1982), and also that immaturity

in the contrast normalization process persists until approximately 11 years of age (Benedek, Benedek, Kéri, & Janáky, 2003; Pei, Baldassi, Tsai, Gerhard, & Norcia, 2017) and during adolescence (Beazley, Illingworth, Jahn, & Greer, 1980) and between 8 and 19 years (Leat, Yadav, Irving, 2009). Also, the study with the LEA Symbols and Hiding Heidi test reveal significant differences between children and adults (Leat & Wegmann, 2004). The results of the present work also show improvements in sensitivity with age and more variability is observed in the results of 4 <7 years-old than in 7 to <9. This may be related to the way in which children solve the task guessing more than adults (Bradley & Freeman, 1982). Besides, the comprehension process for 4-7 years-old is not the same as for 7-9 years-old because of their different cognitive maturity development (Betts, McKay, Maruff, & Anderson, 2006); younger children may have more variability or shorter attention capacity. However, in both age groups the upper bound of the normality range for frequencies 1.5, 6, 12 and 18 cpd was higher than for adults. It was described that attention fluctuations within trials are not likely to be responsible for the lower sensitivities found in younger children (Bradley & Freeman, 1982). However, in our study it has been observed that younger children often lose attention and it is necessary to encourage them continuously to reach the end of the test. This fact has already been described in another study (Beazley et al., 1980).

The differences between the standard normal range's device and the normal range for children may significantly affect diagnosis. For instance, it has been suggested that contrast sensitivity and not just visual acuity could be used as a parameter to assess and determine the development, diagnosis and treatment of problems such as amblyopia as well as follow-up (Beazley et al., 1980; Oner, Akca Bayar,

Oto, Gokmen, & Tekindal, 2017; Sjostrand, 1981). In Figure 26, we show, as an example, the contrast sensitivity functions of three amblyopic children. Since these were the first measurements carried out by these patients, the normal range derived from the first measurements of our normal subjects (Figure 26A), as well as the standard normal device range (Figure 26B) have been used. At the low frequency range the patients would be considered as normal compared with subjects of their same age, and two of them out-of-normal range with the device's default standard. At the high frequency range -12 and 18 cpd- the three examples comparing with the range of children (Figure 26A) would be considered anomalous. However, if we compare them with the range of normality of the device (Figure 26B), one of them would still be considered anomalous; another would have sensitivity in the limit for the frequency 12 cpd and out of range in 18 cpd.

The other example would have a normal sensitivity for 12 cpd and close to normal for the frequency 18 cpd. If the normal range defined by the second measurement is used, patients might pass as normal with the standard normality region, whereas they would show sensitivity losses when compared with patients of their same age range. This is why it is important to have a normality criterion for children. We are aware that this technical report needs to enlarge the sample in order to confirm or not the repeatability of the instrument. To establish a comparison with data from other studies, it should be kept in mind that the method of measurement is not the same and that age ranges vary from one study to another. For example, in the Krasny and co-workers (2006) used CSV-1000 in children from 6 to 10 years of age and Larsson and co-workers (2006) the Vision Contrast Test

System (VCTS), in the [9, 10] age range. Both studies obtain lower values at all frequencies than those obtained in the present study, but SD is higher in our study. If we calculate the Confidence Interval (CI) of the mean of the first measurement (6 to 9 years), we can see that Larsson's values are within this CI. However, Krasny's (2006) values are outside this interval.

In conclusion, Map 2 in the Topcon® CC-100 instrument is, for testing time and difficulty, adequate for children between 4 and 9 years old. However, test-retest variations may be large for subjects with low sensitivity, and coefficients of variation in the high frequency range are large. Moreover, the test seems subject to a learning effect and the standard normality range may not be adequate for children.

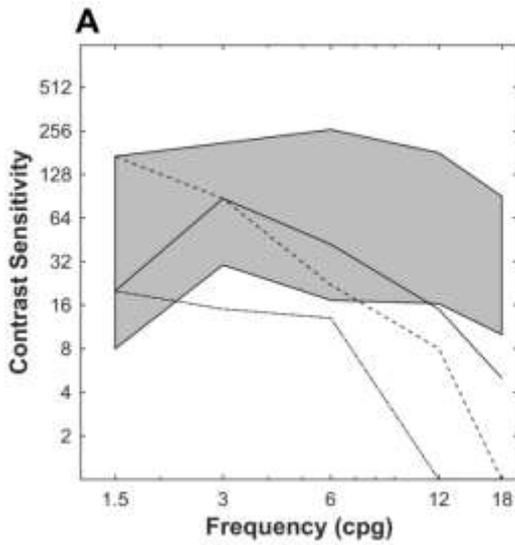
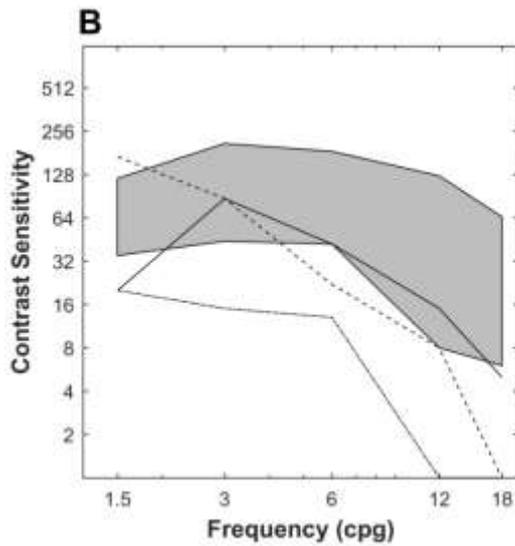


Figure 26. Comparison of the contrast sensitivity functions of three examples of amblyopic children with (A) the normal range obtained in the first visit and (B) with the device's normal range.



## 8. Results & Discussion

### Objective C





## 8. Results Objective C

- ✓ *Near vision activities and Perceptual Learning improve amblyopia in Visual Acuity, stereopsis and interocular difference more than occlusion therapy in children 4 < 9 years old”.*

### **Baseline characteristics**

Baseline characteristics of the sample are summarized in Table 15. In the case of the vectorial refraction, we show both the averages of the M,  $J_0$  and  $J_{45}$  and their absolute values,  $|M|$ ,  $|J_0|$  and  $|J_{45}|$ . The small difference between these two sets of values reflects the low rate of myopic patients. Ophthalmic lens users wore their best correction, actualized during the last 6 months. Two of the participants wore contact lenses occasionally for sport practice.

The Kruskal-Wallis (KW) test was used to check for differences between groups, with the Kolmogorov-Smirnoff (KS) test as a post-hoc. The analysis revealed that the mean age of the P group was significantly lower than the rest ( $p < 0.001$  for the comparison between CG and P,  $p = 0.039$  for P and PA and  $p = 0.028$  for P and MPL). Although both the MPL and PA groups seem to have worse VA than the P group, the difference is significant between P and PA only ( $p =$

0.035 in the KS test). The Wilcoxon signed rank test reveals that for amblyopic eyes  $|M|$  is significantly larger than for the fixing eyes in the MPL and PA groups ( $p= 0.002$  and  $p= 0.011$ , respectively). Amblyopic eyes have larger  $|J_0|$  values than fixing eyes in the P group ( $p= 0.035$ ) and larger  $|J_{45}|$  values in all groups ( $p= 0.016$  for P,  $p= 0.016$  for MPL and  $p= 0.008$  for PA).

Using Passing-Bablok linear regression diagrams, we can check graphically possible improvements in VA, SVA and ID for the control group and the three groups after the treatment period. The results of the control group are shown on the top section of Figure 27. In Figure 27A, it is observed that the VA (logMAR), presents certain variability of results, i.e., some patients improve, others remain the same just on the  $x=y$  straight line, while others show even a slight decrease in VA. The pre- and post- values of VA are significantly correlated in the control group (Spearman) ( $\rho= 0.812$ ;  $p< 0.001$ ). In Figure 27B, SVA (dB) shows a general improvement since the adjustment line is below the equality line, except in some subjects that remain the same ( $x=y$ ). However, no significant correlation between pre- and post- values is found ( $\rho= 0.221$ ;  $p= 0.195$ ). Figure 27C shows that the ID does not improve as the fit line is mostly above the equality line, and, as in VA, pre- and post- values are significantly correlated (Spearman) ( $\rho= 0.771$ ;  $p< 0.001$ ). These graphs agree with the results of the Wilcoxon signed rank test which indicates non-significant changes for VA and ID ( $p= 0.159$  and  $0.531$ , respectively) and a significant improvement in SVA ( $p= 0.004$ ) (Table 16).

<b>BASILINE CHARACTERISTIC</b>	<b>Control Group N=36</b>	<b>Patching N= 18</b>	<b>Monocular PL N=17</b>	<b>Patching + Near activities N= 17</b>
<b>Gender:</b>				
Female		17	10	12
Male		19	8	5
<b>Race</b>	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
<b>Age Mean (SD)</b>	7.55 ± 1.93*	5,78 ± 1.80*	7.38 ± 2.05	7.32 ± 2.78
<b>Refraction (vector notation) (D) AE</b>				
M	-	2.275 ± 2.605	3.125 ± 1.705	2.738 ± 2.553
J <sub>0</sub>	-	0.320 ± 0.667	0.103 ± 0.285	0.387 ± 0.673
J <sub>45</sub>	-	0.066 ± 0.410	0.060 ± 0.120	0.140 ± 0.450
<b>Refraction (D) (Absolute vector notation) AE</b>				
M	-	2.813 ± 2.466	4.816 ± 2.330	2.728 ± 2.210
J <sub>0</sub>	-	0.422 ± 0.515	0.326 ± 0.316	0.472 ± 0.588
J <sub>45</sub>	-	0.215 ± 0.264	0.153 ± 0.238	0.305 ± 0.330
<b>Refraction (D) (vector notation) NAE</b>				
M	0.512 ± 1.372	2.416 ± 2.412	3.544 ± 1.978	1.367 ± 1.961
J <sub>0</sub>	0.273 ± 0.964	0.211 ± 0.356	0.185 ± 0.309	0.198 ± 0.620
J <sub>45</sub>	-0.068 ± 0.186	0.005 ± 0.094	0.001 ± 0.127	0.012 ± 0.012
<b>Refraction (D) (Absolute vector notation) NAE</b>				
M	-	2.458 ± 2.367	3.544 ± 1.979	1.529 ± 1.830
J <sub>0</sub>	-	0.249 ± 0.336	0.236 ± 0.270	0.329 ± 0.559
J <sub>45</sub>	-	0.040 ± 0.085	0.058 ± 0.112	0.068 ± 0.106
<b>VA AE (logMAR)</b>				
Median	-	0.25*	0.34*	0.30*
CI	-	0.20 to 0.30	0.24 to 0.50	0.26 to 0.50
Percentile 25 / 75	-	0.20 / 0.30	0.23 / 0.51	0.23 / 0.50
<b>VA NAE (logMAR)</b>				
Median	-0.10*	0.08	0.02	0.10
CI	-0.10 to 0.00	0.00 to 0.14	-0.10 to 0.10	-0.05 to 0.20
Percentile 25 / 75	-0.10 / 0.00	0.00 / 0.20	-0.10 / 0.11	-0.10 / 0.25
<b>RANDOT SVA (dB)</b>				
Median	1.60*	0.60*	0.00*	0.30*
CI	1.60 to 1.60	0.30 to 0.75	0.00 to 0.60	0.00 to 0.60
Percentile 25 / 75	1.42 / 1.60	0.30 / 0.98	0.00 / 0.60	0.00 / 0.60
<b>ID (Interocular Diff)</b>				
Median	0.00*	0.20*	0.24*	0.20*
CI	0.00 to 0.20	0.12 to 0.20	0.20 to 0.54	0.16 to 0.30
Percentile 25 / 75	0.00 / 0.05	0.10 / 0.20	0.20 / 0.57	0.13 / 0.30
<b>Anisometropic (n)</b>	-	8	6	9
<b>Strabismus (n)</b>	-	2	4	3
<b>Mixed (n)</b>	-	8	7	5
<b>Use of spectacles</b>	5	18	16	16

Table 15. Baseline Characteristics of randomized participants.

The results of the three treatment groups P, PA and MPL are shown in the bottom part of Figure 27. Figure 27D shows an improvement in the VA (logMAR), as the fit line is below the x=y line, which means that the post value was smaller than the initial value, except for some cases that are just on the equality line. As in the normal group, pre- and post-values are significantly correlated (Spearman) ( $\rho = 0.540$ ;  $p < 0.001$ ). Figure 27E shows that SVA (dB) increases for most patients, i.e. they reach a higher value after treatment, so the equality line is below the fit line, except for some cases that are just on the x=y line. In this case, pre- and post- values are correlated ( $\rho = 0.853$ ;  $p < 0.001$ ). For the ID (Figure 27F) it is observed that there is a decrease of the ID for the majority of the sample, therefore the fit line is below the equality line in practically all the range of the variable. As in VA, pre- and post-values are significantly correlated ( $\rho = 0.676$ ;  $p < 0.001$ ). These graphs agree with the statistical analysis according to the Wilcoxon signed rank test, which gives for the three variables statistically significant differences between pre- and post- values for all groups (Table 16).

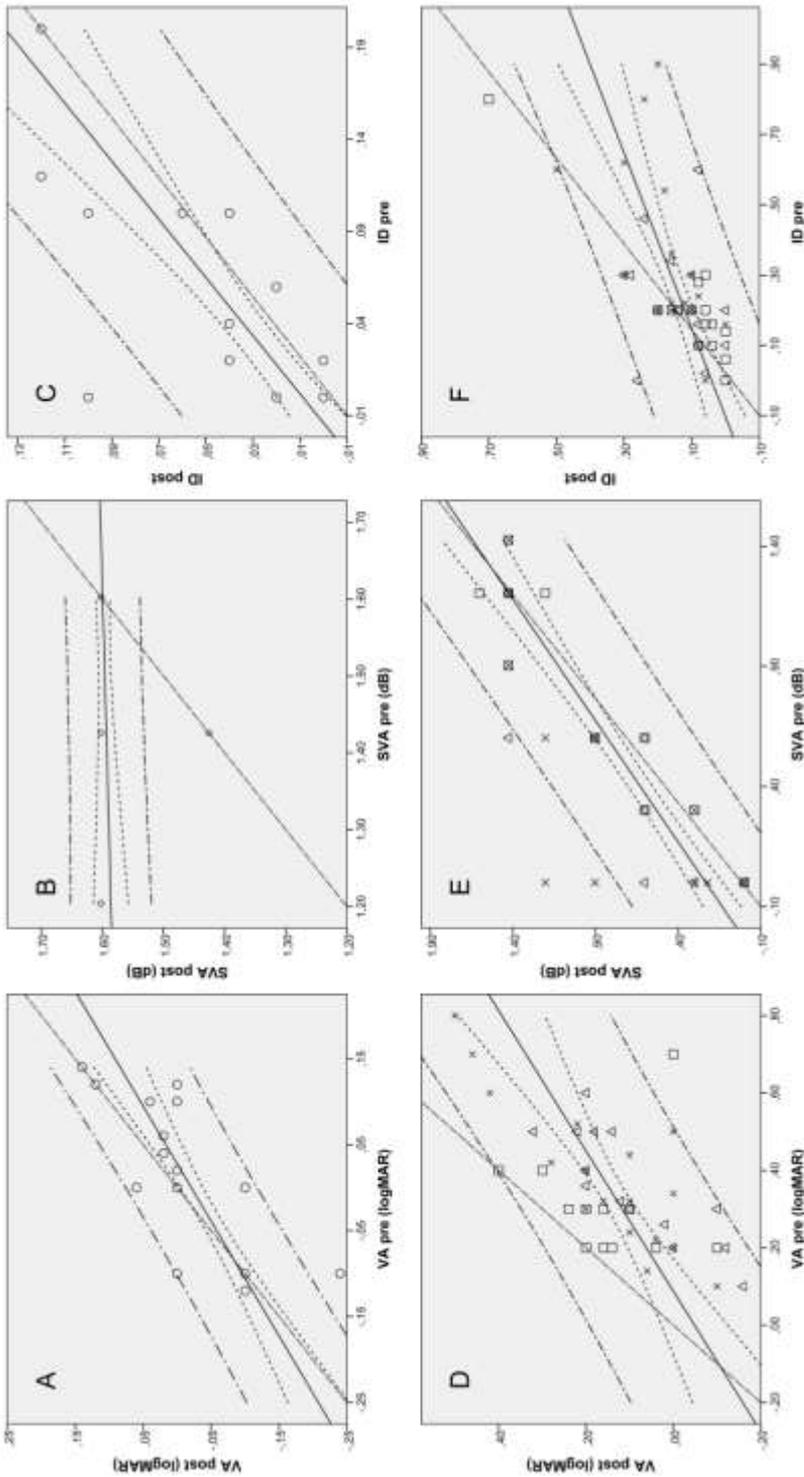


Figure 27. Passing Bablok scatter diagram for Visual Acuity (VA), Stereo Visual Acuity (SVA), Interocular Difference (ID), with the regression line (solid line), the confidence interval for the regression line (dotted line, short strokes) and identity line (x=y, dashed line, long strokes). A, B, C: control group VA pre-post, SVA pre-post, ID pre-post (CG: O). Spearman's correlation are respectively in control group: A ( $p = 0.812$ ;  $p < 0.001$ ), B ( $p = 0.221$ ;  $p = 0.195$ ), C ( $p = 0.771$ ;  $p < 0.001$ ). D, E, F: three groups of treatment, VA pre-post, SVA pre-post, ID pre-post (group P.: ; group MP<L: X; group PA: Δ). Spearman's correlation is respectively in treatments group D ( $p = 0.540$ ;  $p < 0.001$ ), E ( $p = 0.853$ ;  $p < 0.001$ ), and F ( $p = 0.676$ ;  $p < 0.001$ )

Mean $\pm$ SD of pre-post treatment variation P-value (Wilcoxon)			
Group / Variable	$\Delta$ VA	$\Delta$ SVA	ID Change
<b>PA</b>	-0.25 $\pm$ 0.08 $p < 0.001^*$	0.27 $\pm$ 0.21 $p = 0.001^*$	-0.08 $\pm$ 0.16 $p = 0.026^*$
<b>MPL</b>	-0.22 $\pm$ 0.10 $p < 0.001^*$	0.27 $\pm$ 0.36 $p = 0.007^*$	-0.18 $\pm$ 0.20 $p = 0.001^*$
<b>P</b>	-0.12 $\pm$ 0.17 $p = 0.001^*$	0.15 $\pm$ 0.18 $p = 0.010^*$	-0.08 $\pm$ 0.07 $p = 0.001^*$
<b>CG</b>	-0.01 $\pm$ 0.05 $p = 0.159$	0.07 $\pm$ 0.12 $p = 0.004^*$	-0.00 $\pm$ 0.03 $p = 0.531$

Table 16. Mean values and standard deviation (SD) of the change in VA (logMAR), Stereopsis (dB) and Interocular Difference (ID) (logMAR) in each group after treatment. The significance of these differences was evaluated by means of the Wilcoxon test for paired samples. Asterisks indicate statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

The mean values of the increments in VA and SVA point to a greater increase in the PA group, followed by the MPL group, with the smallest improvement for the P group (Table 16). The ID Change mean indicates that the MPL group has achieved the greatest change after treatment, followed by the P and PA groups both with the same mean. The Kruskal Wallis test shows that there are significant differences between the 4 groups (VA:  $X^2=59,372$ ;  $p < 0.001$ ; SVA:  $X^2= 14,931$ ;  $p= 0.002$ ; ID:  $X^2= 30,603$ ;  $p < 0.001$ ). The post-hoc analysis (KS) detects significant differences between the control group and all the amblyopic groups for VA and ID after treatment, with still better results in both variables for normal than for amblyopic subjects.

However, the difference between the MPL and PA groups is not significant (Table 17). In spite of the improvement in SVA of the amblyopic subjects, their values are still significantly worse than those of the non-amblyopic participants, and the differences between treatment groups are not significant (Table 17).

Post Hoc Kolmogorov Smirnov (P value)						
Variable/ Groups	CG- P	CG-MPL	CG- PA	P - MPL	P - PA	MPL - PA
<b>VA</b>	0.001*	<0.001*	<0.001*	0.010*	<0.001*	0.454
<b>SVA</b>	0.087	0.020*	<0.001*	0.940	0.331	0.454
<b>ID</b>	<0.001*	<0.001*	0.005*	0.209	0.901	0.454

Table 17. Statistical results (p value) post hoc (KS) between groups for VA increase, increase in stereopsis (SVA) Interocular difference (ID). Asterisks indicate statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

### The factors that could influence the changes in VA, SVA and final ID

A general linear model (GLM) was used to determine the factors that could influence the observed changes in VA, SVA and ID. Pre-treatment values of VA, SVA, ID and age were used as independent variables and Group as a factor. The model's coefficients are summarized in Table 18. For VA and ID, the final outcomes are

influenced by the initial value of VA and ID, respectively, with greater improvements in subjects with worse initial values. In addition, the GLM suggests that, all other factors being equal, the PA group would get the most improvement in VA, followed by the MPL group and finally the P group. For the SVA, all others factors being equal, the MPL group would obtain greater improvement followed by the PA group and finally the P group. For the ID, all others factors being equal the group P would improve more than the MPL group and finally the PA group (Table 18). It has been observed in the model that age only significantly influences the increase of SVA ( $p= 0.031$ ;  $P= 0.578$ ) (Table 18).

Variable	$\Delta VA$			$\Delta SVA$			Final ID		
	B	Pvalue	Power	B	Pvalue	Power	B	Pvalue	Power
<b>Intercep</b>	-0.014	0.832	0.55	0.127	0.428	0.123	0.021	0.747	0.062
<b>VA Pre</b>	-0.337	<b>0.010*</b>	<b>0.745</b>	-0.455	0.142	0.310	0.012	0.924	0.051
<b>SVA Pre</b>	-0.033	0.377	0.141	-0.028	0.757	0.061	0.043	0.245	0.211
<b>ID Pre</b>	-0.035	0.757	0.061	-0.007	0.981	0.050	-0.621	<b>&lt;.001*</b>	<b>1.000</b>
<b>Age</b>	-0.014	0.077	0.425	0.043	<b>0.031*</b>	<b>0.587</b>	0.003	0.712	0.065
<b>Group P</b>	0.096	<b>0.016*</b>	<b>0.690</b>	-0.081	0.387	0.137	-0.032	0.406	0.130
<b>Group MPL</b>	0.047	0.209	0.239	0.012	0.895	0.052	-0.019	0.621	0.078
<b>Group PA</b>	0	-	-	0	-	-	0	-	-

Table 18. Statistical data of the general linear model for increment of Visual Acuity ( $\Delta VA$ ), increment of Stereo Visual Acuity ( $\Delta SVA$ ) and final interocular difference (ID). The influence of the initial VA and ID pre is observed. B: coefficient for each variable in each model. Age has significant influence for  $\Delta SVA$ . Asterisks indicate statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

## Discussion

At the beginning of this study, we purposed to compare the efficiency of three monocular treatments: patching 2h, patching with near vision activities for the first time (according to our knowledge) and monocular perceptual learning after a period of three months, taking into account two issues: 1) to evaluate the VA, the ID and the stereopsis before and after treatment because we considered that these parameters are linked and are important to determine whether the visual performance of amblyopia subjects had really improved (Levi et al., 2015) and 2) to ensure all patients had clear guidelines during treatment, providing not just oral but written instructions, to improve knowledge of the rules and better compliance. The three treatments groups have two characteristics in common: 1) the study participants did their assigned tasks at home and 2) all subjects, including the patch treatment group, received written instructions.

The improvement in VA after three months' treatment was greater in the group combining patching with near vision activities, followed by the monocular perceptual learning group and finally the patching group. The results of the present study were in good agreement with previous studies (Ciuffreda et al., 1984; Holmes et al., 2005). However, the protocol used by PEDIG (Holmes, 2005), presents important differences with this study. In the first place, we have assigned a specific and fixed set of activities for all participants of the PA group, whereas in the study by Holmes and co-workers the participants had 1h of open activities (video games, working with computers, reading, homework). Secondly, the subjects performed the activities at near vision every day. The activities at near vision have been discarded in many occasions due to the lack of randomized studies and the systematization of the exercises.

Therefore, in this study, both aspects have been taken care of and it is observed that the improvement obtained in VA and SVA exceeds the treatment with patch alone studied in this work. And thirdly, Holmes and co-workers (2005) prescribed 1 drop of atropine sulfate daily in the non-amblyopic eye. These differences may explain the improvements obtained in this study. We therefore suggest that specific activities at near vision should be taken into account as treatment for amblyopia in conjunction with the patch in order to shorten the duration of the occlusion.

Perceptual monocular learning has been a highly researched technique with positive results (Birch; Ding & Levi, 2011; Huang, Lu, & Zhou, 2009; Polat et al., 2012; Wong, 2012). A neuronal model was developed suggesting that perceptual learning strengthened direct feeding connectivity between lateral geniculate nucleus (LGN) to V1 (Bejjanki, Beck, Lu, & Pouget, 2011). If this actually happens, it may be possible that learning occurred before the binocular signals were combined in a way that was specific to the trained eye and contributed to the binocular combination. Therefore, increasing the use of PL in a clinical setting level may be beneficial before moving on to binocular tasks or even performing them at the same time, i.e. it may be more practical than a prolonged occlusion in which the amblyopic eye is more passive (Li et al., 2005). Even combining PL and patch, recovery from amblyopia during childhood can be accelerated (Li et al., 2007).

One difference between the P, MPL and PA groups was that the PA subjects attended the Optometric Clinic every 2 weeks to have their exercised changed. It is known that contact with the clinicians favors adherence to treatment (Tjiam et al., 2011) and that direct communication between the clinician and the child improves

compliance with the treatment and leads to better results for the patient's health (Loudon et al., 2006). However, to ensure regular contact with the other groups P and MPL, the research team sent every 2 weeks a cell-phone text message asking whether they had performed the assigned tasks and encouraging them to go on. However, the MPL group also shows significantly better results than the P group after three months of treatment. This result leads us to think that the improvement in MPL may not be due just to the monitoring by the clinicians by text message, but to the tasks performed by the patients.

The increment of stereo acuity points out to improvements in the groups with more active treatments, achieving the higher mean the MPL group followed by the PA group and finally the P group (Table 18). Although improvement in stereo acuity after three months is statistically significant for each group, the differences between treatment groups are not. Interestingly similar results of SVA and VA have been also reported, but with subjects that underwent binocular training (Huang et al., 2014; Knox et al., 2012). In contrast, results recently obtained after 16 weeks of 2h-daily patching in one group and 1h-binocular gaming in another, did not find changes in stereopsis (Holmes et al., 2016) despite being a binocular treatment. In the same line, Li and co-workers (2014) also failed to find improvements in stereopsis using binocular gaming, although VA was better after training. It seems that improvements in stereopsis is not only influenced by the type of task, compliance and treatment length, but some other factor that could be key in determining which treatment is more appropriate in each case. For instance, age has been taken into account in the GLM and it is noteworthy that age is significant in the increase of SVA. We believe that this fact can be explained by the evolution process of the visual

system, since there are participants from 4 years of age. In fact, it has been reported variable improvement in stereopsis (Levi, Knill, & Bavelier, 2015) and other studies also did not find any influence between initial SVA and final SVA (Hussain, Astle, Webb, & McGraw, 2014; Stewart et al., 2013).

Regarding the ID, all groups show a reduction after treatment. Patching group shows the higher improvement, then MPL group and finally PA group. This would be explained because at the baseline of the study, participants in group P had a smaller interocular difference than the rest of the participants, although there were no significant differences between the three experimental groups (Table 15). Therefore, the MPL group that initially started with a higher ID reaches even greater improvement than the patching group.

The GLM shows that the initial value of the VA influences the improvement in VA, so that the patients with the lowest VA show the greatest improvements in VA. This was suggested in a meta-analysis (Tsirlin, Colpa, Goltz, & Wong, 2015). This trend is also true for the final ID, i.e. all others factors being equal, if the initial ID is high, it will probably be lower in the final outcome. However, the GLM indicates that, all other factors being equal, for the increase of the SVA no influence the initial value of the stereopsis is observed.

The results suggest the convenience of more participative treatments for children and especially those that are developed through computer games, as they arouse more enthusiasm among children. This approach is in line with other authors who indicate the need for more active treatments in order to recover stereoscopic vision (Levi et al., 2015). Tsirlin et al., (2015) suggest that as long as the amblyopic eye has the opportunity to work effectively either alone

or together with the fellow eye, improvement will occur. However, it appears that, for successful treatment, with VA and stereopsis improvements and as lower recurrence as possible, the patch is not enough. To achieve this, Levi & Li (2009) proposed making perceptual learning more attractive for young children, following the lines of "Rocketship Psychophysics" (Abramov et al., 1984). In this way, in addition to accelerating the treatment, it would be possible to reduce the negative effects, on an emotional level, caused by the patch (Carlton & Kaltenthaler, 2011).

Our hypothesis was that the group that trained with MPL tasks would improve more than the group with patch and even more than PA group, but in this study was PA group, which shows more VA improvement instead of MPL group. It is possible to explain the results because children, especially the younger ones, declared they found program a bit boring. Consequently, the compliance was lower than in PA group. However, the MPL group improved significantly after three months of treatment in SVA. These results had potential implications for clinical applications.

The study has some limitations, for instance, the perceptual learning program "smiling faces" has proved unattractive to participants, making adherence to treatment difficult. The control of the use of the patch and the compliance with the exercises, which was not technologically monitored, relies only on the information that the parents recorded in writing. Finally, a larger sample would allow comparison with another binocular or dichoptic treatment group and even analyze by types of amblyopia.

In conclusion, visual acuity improvement and estereopsis are greater in groups with more active treatments (patch with near vision

activities and monocular perceptual learning), with regular practice of 20 to 30 minutes, three days per week for near activities group and six days per week for PL group, both treatments for 3 months. Our findings may suggest that specific activities at near vision and monocular perceptual learning should be taken into account as treatments for amblyopia in conjunction with the patch in order to shorten the duration of the occlusion. In addition, both monocular treatments are able to transfer their results to the improvements in binocular function.

## 8. Results & Discussion

### Objective D





## 8. Results Objective D

- ✓ *Perceptual learning and near activities with patching increasing contrast sensitivity and visual acuity in children 4 to 9 years old, with amblyopia.*

Observation: The lack of repeatability in contrast of sensitivity with Topcon CC-100 device, should be taken into account when judging results on differences between the non-amblyopic and amblyopic samples and changes pre- and post-treatment.

Sixty-one children were analyzed, 25 of whom were healthy without amblyopia and formed the control group (CG) and 36 of whom were amblyopic. The 36 amblyopic children were randomly assigned to the three treatment groups: group P (n= 14), group MPL (n= 13) and group PA (n= 9).

### ***Descriptive analysis at baseline***

Table 19 reflects the main characteristics (gender, race, age) and the initial visual state in terms of VA (logMAR) of the participants according to the group in which they were randomized. It should be noted that in average the PA and P groups are significantly younger than the CG ( $p= 0.011$  and  $0.028$ , respectively, in the KS test). The

mean VA (logMAR) shows that the CG has higher acuity ( $-0.02 \pm 0.08$ ) than the treatment groups followed by the P group ( $0.26 \pm 0.06$ ) then the PA group ( $0.34 \pm 0.15$ ) and finally the MPL group ( $0.36 \pm 0.16$ ). VA has been compared between groups (K-S) (Table 20). The differences in VA between the CG and the treatment groups are statistically significant, as well as those between P and MPL, with higher initial visual acuity in the P group.

	Control Group N=25	Patching N=14	Monocular Perceptual Learning N=13	Patching + Near activities N=9
<b>Gender:</b>				
<b>Female</b>	14	9	10	5
<b>Male</b>	11	5	3	4
<b>Race</b>	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
<b>Age Mean (SD)</b>	$6.83 \pm 1.60$	$5.48 \pm 1.32$	$6.51 \pm 1.30$	$5.66 \pm 0.99$
<b>VA (SD) LogMAR</b>	$-0.02 \pm 0.08$	$0.26 \pm 0.06$	$0.36 \pm 0.16$	$0.34 \pm 0.15$

Table 19. Baseline characteristics of randomized participants: gender, race, age and visual acuity (VA) Mean  $\pm$  Standard Deviation (SD).

Statistical differences between groups (KS) - Baseline						
<b>VA</b>	<b>CG - P</b>	<b>CG - MPL</b>	<b>CG - PA</b>	<b>P - MPL</b>	<b>P - PA</b>	<b>MPL - PA</b>
	p< 0.01*	p< 0.01*	p< 0.01	p= 0.037	p= 0.153	p> 0.999
<b>SVA</b>	<b>CG - P</b>	<b>CG - MPL</b>	<b>CG - PA</b>	<b>P - MPL</b>	<b>P - PA</b>	<b>MPL - PA</b>
	p< 0.001*	p< 0.001*	p< 0.001*	p= 0.005*	p= 0.005*	p= 0.998

Table 20. P-values for statistical differences at baseline for visual acuity (VA), and stereo-acuity (SVA) between groups, using Kolmogorov Smirnov. Control Group (CG); Patching (P); Monocular Perceptual Learning (MPL); Patching and activities at near vision (PA). Asterisks indicate statistically significant difference (p< 0.05).

Both contrast sensitivity changes for each frequency and overall changes, related to the area under the curve (AUC) were analyzed. At 1.5 cpd there are no significant differences (KW) between CG and the amblyopic groups ( $\chi^2 (3) = 2.035$ ; p= 0.565). However, significant differences were observed in the rest of frequencies 3, 6, 12 and 18 cpd, with lower sensitivities in the three treatment groups (Table 21).

Magnitude	CG-P	CG-MPL	CG-PA	P-MPL	P-PA	MPL-PA
<b>3cpd</b>	0.030*	0.981	0.252	0.008*	0.950	0.075
<b>6 cpd</b>	0.013*	0.997	0.059	0.074	0.999	0.175
<b>12 cpd</b>	0.004*	0.032*	0.004*	0.435	1.000	0.357
<b>18 cpd</b>	0.001*	0.004*	0.021*	0.689	0.874	0.876
<b>AUC</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.312</b>	<b>0.021*</b>	<b>0.069</b>	<b>0.950</b>	<b>0.018*</b>
<b>VA (logMAR)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.037*</b>	<b>0.153</b>	<b>1.000</b>

Table 21. P-values for statistical differences at baseline between groups for different frequencies, the Area under Curve (AUC) and the logMAR visual acuity (VA), are using the Kolmogorov Smirnov test. At 1.5 cpd there are no significant differences (K-S). Asterisks indicate statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

The area under the Curve (AUC), calculated from the CSF of each subject, is greater in CG (mean  $\pm$  standard deviation,  $9.91 \pm 1.04$ ) followed by MPL ( $9.14 \pm 1.11$ ), then group P ( $7.98 \pm 1.66$ ) and finally PA ( $7.76 \pm 2.74$ ). The analysis with the Kruskal-Wallis test indicates that there are differences between the groups ( $\chi^2 (3) = 16.336$ ;  $p < 0.001$ ). Post-hoc analysis for AUC (KS) indicates a significant difference between CG and both P and PA, with higher mean in CG. In addition,

there were differences between MPL and PA group with lower mean value in PA group (Table 21).

If AUC is analyzed taking in account amblyopia types (anisometropic, strabismic and mixed), significant differences are observed (KW), ( $\chi^2 (3) = 21.453$ ;  $p < 0.001$ ). Post-hoc (K-S) analysis indicates that there are significant differences between non-amblyopic and anisometropic amblyopes and mixed amblyopes. In all cases, AUCs are larger for normal subjects. However, the differences are not significant between non-amblyopic and strabismic subjects. There are no significant differences between the three types of amblyopia (Table 22).

Statistical differences analyzed for Amblyopia types						
AUC (K-S)	CG-Aniso	CG-Strab	CG-Mixed	Aniso-Strab	Aniso-Mixed	Strab-Mixed
	Z= 2.124 p<0.001*	Z= 0.836 p=0.487	Z= 2.051 p<0.001*	Z= 1.247 p=0.089	Z= 0.823 p=0.507	Z= 0.929 p=0.354
<b>SVA between Types Amblyopia</b>	Z=3.303 P<0.001*	Z= 3.111 P<0.001*	Z= 4.499 p<0.001*	Z= 2.204 p<0.001*	Z= 2.067 p<0.001*	Z= 0.905 p=0.386

Table 22. P-values for statistical analysis at baseline for area under curve (AUC) and stereo visual acuity (SVA), using Kolmogorov Smirnov test. Asterisks indicate statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

At the beginning of the study, the stereopsis shows significant differences (K-W), according to the treatment group ( $\chi^2 (3) = 88.766$ ;  $p < 0.001$ ) between all the groups, with better stereopsis thresholds for the control group. According to the type of amblyopia there are also significant differences ( $\chi^2 (3) = 96.765$ ;  $p < 0.001$ ). Post-hoc analysis (K-S) shows significant differences between the GC and the three types of amblyopia, and between the three types of amblyopia except strabismic and mixed amblyopia (Table 22).

The contralateral eye of the amblyopic group was also compared with the control group. Significant differences (K-S) are observed for VA ( $Z = 1,805$ ;  $p = 0.003$ ) between all the groups, with higher VA values for the non-amblyopic group. For CSF there are no statistically significant differences for any of the frequencies explored (1.5, 3, 6, 12, 18 cpd).

### ***Post-treatment results***

The CG does not present significant changes (Wilcoxon) in VA, nor in CSF when analyzing each frequency separately, nor for the AUC. However, a significant improvement in stereopsis is detected. Group P presents significant improvements for VA, for frequencies 6 cpd and 18 cpd, for AUC and for stereopsis. The MPL group shows significant improvements in VA and stereopsis. The PA group shows improvements in VA, frequency 3 cpd and stereopsis (Table 23). When comparing between groups (KW) significant differences are observed in the increase of VA ( $\chi^2 (3) = 40.484$ ;  $p < 0.001$ ) and AUC ( $\chi^2 (3) = 8.003$ ;  $p = 0.046$ ) but there are no significant differences in stereopsis ( $\chi^2 (3) = 5.413$ ;  $p = 0.162$ ). Post-hoc analysis (K-S) indicates that there

are significant improvements in the increase of VA in the three treatment groups. This means that the improvement of the three groups is greater than that of the control group (Table 24). Stereopsis has improved in all three groups but not significantly, in the following order, according to the averages PLM ( $0.21 \pm 0.08$ ), PA ( $0.019 \pm 0.05$ ) and P ( $0.017 \pm 0.05$ ).

Variable/Group	CG	P	MPL	PA
<b>VA</b>	p= 0.219	<b>p= 0.002*</b>	<b>p= 0.001*</b>	<b>p= 0.007*</b>
<b>CSF</b>				
<b>1,5 cpd</b>	p= 0.056	p= 1.000	p= 0.344	p= 0.491
<b>3 cpd</b>	p=0.394	p= 0.285	p= 0.083	<b>p= 0.042*</b>
<b>6 cpd</b>	p= 0.296	<b>p= 0.032*</b>	p= 0.416	p= 0.176
<b>12 cpd</b>	p= 0.070	p= 0.314	p= 0.838	p= 0.109
<b>18 cpd</b>	p= 0.320	<b>p= 0.046*</b>	p= 0.422	p= 0.612
<b>AUC</b>	Z= -1.897; p= 0.058	<b>Z= -2.040;</b> <b>p= 0.041*</b>	Z= -1.153; p= 0.249	Z= -1.599; p= 0.110
<b>Stereopsis</b>	<b>Z= -2.428;</b> <b>p= 0.015*</b>	<b>Z= -2.456;</b> <b>p= 0.014*</b>	<b>Z= -2.207;</b> <b>p= 0.027*</b>	<b>Z= -2.333;</b> <b>p= 0.020*</b>

Table 23. P-values for statistical analysis between baseline and final results with Wilcoxon test. Control group (CG), Patching (P), Monocular Perceptual Learning (MPL) and Patching and near activities (PA). Bold and asterisks indicate a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

Post-hoc analysis for Increments in VA and AUC		
Analysis Post- hoc (K-S)	VA Increment	AUC Increment
CG – P	<b>Z= 1.849; p= 0.002*</b>	Z= 1.113; p= 0.168
CG – MPL	<b>Z= 2.475; p&lt;0.001*</b>	Z= 0.729; p= 0.663
CG – PA	<b>Z= 2.572; p&lt;0.001*</b>	<b>Z= 1.486; p= 0.024*</b>
P – MPL	Z= 1.270; p= 0.080	Z= 0.927; p= 0.356
P – PA	<b>Z= 1.746; p= 0.004*</b>	Z= 0.724; p= 0.670
PLM – PA	Z= 0.986; p= 0.286	<b>Z= 1.360; p= 0.049*</b>

Table 24. Statistical analysis (post-hoc) after treatment comparing between groups: control group (CG), Patching (P), Monocular Perceptual Learning (MPL) and Patching and near activities (PA). Bold and asterisks indicate a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

The influence of amblyopia type on the pre-post differences in VA, AUC and stereopsis was analyzed by the Wilcoxon test. Children with anisometropic amblyopia and mixed amblyopia significantly improve in VA, AUC and stereopsis. Children with strabismic amblyopia significantly improve only in VA (Table 25). The three types of amblyopia were compared with non-amblyopic subjects (KW) (Table 25) observing that there is significance only for VA, between CG and each of the types of amblyopia (KS) (Table 26). Means indicate that improvement in VA is greatest in the strabismic ( $0.19 \pm 0.9$ ) followed by the mixed ( $0.17 \pm 0.13$ ) and finally the anisometropic ( $0.16 \pm 0.4$ ) groups.

However, the differences between the three types of amblyopia are not significant. The increase in AUC and stereopsis does not present significant differences (Table 25).

Types of amblyopia	VA Increment	AUC Increment	Stereo Increment
<b>Non Amblyopic</b>	Z= - 1.230; p= 0.219	Z= - 1.897; p= 0.058	<b>Z= - 2.428;</b> <b>p= 0.015*</b>
<b>Anisometropic</b>	<b>Z= - 3.195;</b> <b>p= 0.001*</b>	<b>Z= - 2.691;</b> <b>p= 0.007*</b>	<b>Z= - 2.539;</b> <b>p= 0.011*</b>
<b>Strabismic</b>	<b>Z= - 2.226;</b> <b>p= 0.026*</b>	Z= - 0.734; p= 0.463	Z= - 1.342; p= 0.180
<b>Mixed</b>	<b>Z= - 3.409;</b> <b>p= 0.001*</b>	<b>Z= - 2.201;</b> <b>p= 0.028*</b>	<b>Z= - 2.807;</b> <b>p= 0.005*</b>
<b>Kruskal Wallis (K-W)</b>	<b><math>\chi^2 (3) = 32.894;</math></b> <b>p&lt;0.001*</b>	$\chi^2 (3) = 5.896;$ p= 0.117	$\chi^2 (3) = 5.763;$ p= 0.124

Table 25. Statistical analysis (Wilcoxon) taking in account types of amblyopia for increments of VA, AUC and stereo. Kruskal Wallis (K-W) analysis for each of the increments. Bold and asterisks indicate a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

Analysis post hoc (K-S) VA Increment	
<b>Non Amblyopic / Anisometropic:</b>	<b>Z= 2.457; p&lt; 0.001*</b>
<b>Non Amblyopic / Strabismic:</b>	<b>Z= 1.833; p= 0.002*</b>
<b>Non Amblyopic / Mixed:</b>	<b>Z= 2.043; p&lt; 0.001*</b>
<b>Anisometropic / Strabismic:</b>	Z= 0.571; p= 0.900
<b>Anisometropic / Mixed:</b>	Z= 0.958; p= 0.318
<b>Strabismic / Mixed:</b>	Z= 0.764; p= 0.604

Table 26. Statistical analysis (post-hoc) after treatment comparing the three types of amblyopia with non-amblyopic group. K-S: Kolmogorov Smirnov. Bold and asterisks indicate a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

By means of ROC curves, it was analyzed if the contrast sensitivity at any of the frequencies explored in the initial CSF (1.5, 3, 6, 12, 18 cpd) or the AUC, could be used, together with the VA, as a parameter to discriminate between amblyopic and non-amblyopic subjects. The 18 cpd frequency is the one with the best ability to discriminate accurately (sensitivity 0.778; specificity 0.200;  $p < 0.001$ ) (Figure 28), after the initial VA logMAR (sensitivity 1; specificity 0.160;  $p < 0.001$ ), which was the parameter used to classify our sample. Also, the frequency 12 cpd (sensitivity 0.750; specificity 0.200;  $p < 0.001$ ) presents a high value of sensitivity but less than 18 cpd. Figure 29, compares the VA (logMAR) and the frequency 18 and 12 cpd after

treatment. The result indicates that final VA (sensitivity 0.861; specificity 0.120;  $p < 0.001$ ) continues to have better ability to discriminate between amblyopic and non-amblyopic, followed by post value of frequency 18 cpd (sensitivity 0.638; specificity 0.120;  $p < 0.001$ ) and finally post value of frequency 12 cpd (sensitivity 0.583; specificity 0.080;  $p < 0.001$ ).

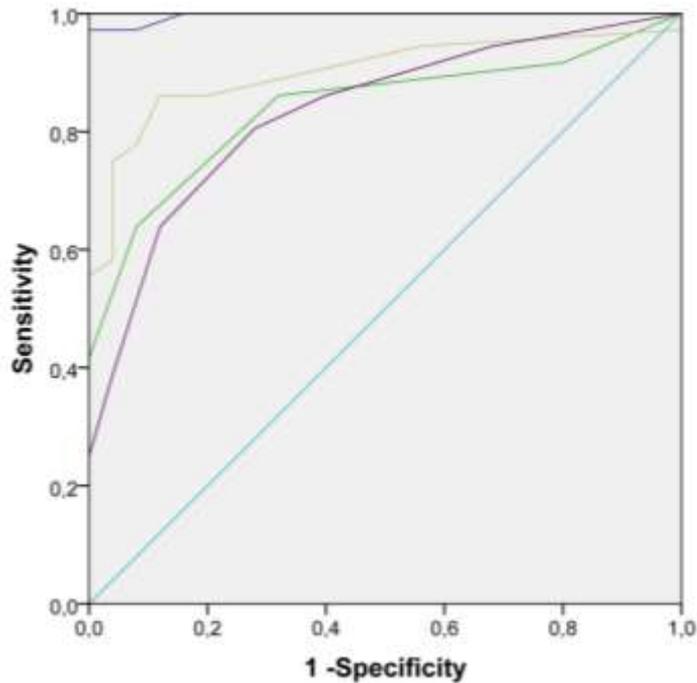


Figure 28. ROC curve with VA (logMAR) pre and post and pre and post frequency sensitivity 18 cpd (log). Blue line: VA pre; grey line: VA Post; green line: Sensitivity Frequency 18 cpd pre; purple line: Sensitivity Frequency 18 cpd post; turquoise blue line: reference line. It can be observed that at the post moment the VA still has a higher capacity to discriminate between amblyopic and non-amblyopic.

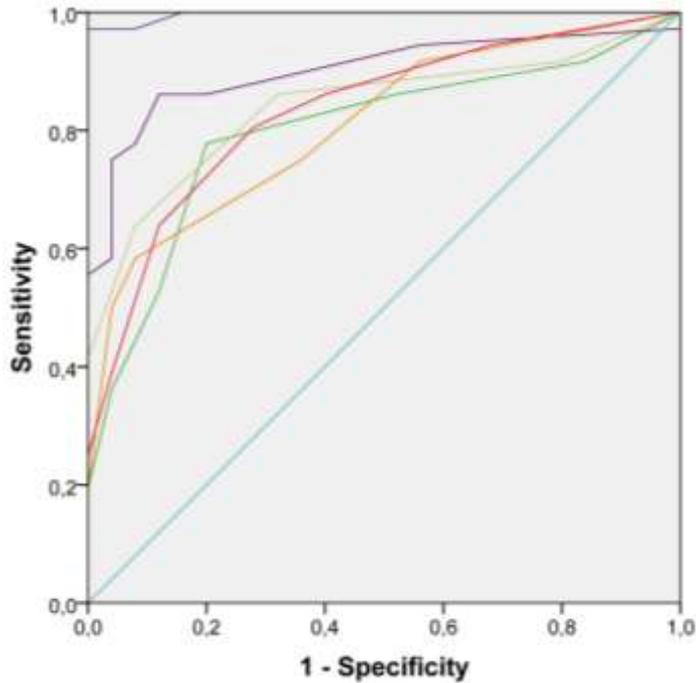


Figure 29. ROC curve with the VA (logMAR) for pre and post and the pre and post sensitivity of frequencies 12 and 18 cpd (log). Blue line: VA pre; purple line: VA post; grey line: Sensitivity Frequency 18 cpd pre; green line: Sensitivity Frequency 12 cpd pre; red line: Sensitivity Frequency 18 cpd post; orange line: Sensitivity Frequency 12 cpd post; turquoise blue line: reference line. It can be observed that at the post-treatment phase, the VA still has a higher ability to discriminate between amblyopic and non-amblyopic, followed by the frequency 18 cpd.

### **Contralateral eye post-treatment**

The contralateral eye (Wilcoxon) was analyzed according to the treatment groups and it was observed that the P group does not present significant pre - post differences in the contralateral eye in VA but in AUC ( $Z = -2.103$ ;  $p = 0.035$ ). The contralateral eye of the MPL group presents significant differences for VA ( $Z = -2.527$ ;  $p = 0.012$ ),

however, there are no differences in AUC. The contralateral eye of the PA group did not obtain significant improvements in either VA or AUC, however a trend is observed in both VA ( $p= 0.056$ ) and AUC ( $p= 0.066$ ). The GC does not show significant improvements in the contralateral eye in the AUC or in VA, although a borderline value is also obtained for the AUC ( $p= 0.058$ ). When comparing between the groups (K-W) there is significance for the increase of the VA ( $\chi^2 (3) = 11.489$ ;  $p= 0.009$ ). Post hoc analysis indicated that the improvements of the contralateral eye are in favor of the PA group and are between the CG and PA groups ( $Z= 1.589$ ;  $p= 0.013$ ) and between MPL and PA ( $Z= 1.439$ ;  $p= 0.032$ ).

## Discussion

The results show that the PA group is the one with the greatest improvement after treatment in VA and in AUC, however, for stereopsis it is the PLM group that obtains the best results. Initially the PA ( $0.34 \pm 0.15$ ) group had a VA similar to the MPL ( $0.36 \pm 0.16$ ) group and worse than the P ( $0.26 \pm 0.06$ ) group. After treatment, the PA group has obtained the greatest improvement (logMAR) in VA (2.4 lines), followed by MPL (1.9 lines) and finally P group (1.1 lines). This improvement could be due to the performance of activities at near and high compliance with treatment. The present results (after 12 weeks) are in agreement with the PEDIG study (2013), which showed that 16 weeks of visual therapy with near vision activities were optimal to maintain good adherence to treatment.

Although compliance in MPL was not so good, the group obtained greater improvements in stereopsis ( $0.213 \pm 0.08$ ). This could

be due to the fact that participants in MPL group do not use the patch at any time during the treatment process, unlike the PA and P groups that use the patch 2 hours a day. The PA ( $0.191 \pm 0.05$ ) group is in second place for the improvement of stereopsis followed by the P ( $0.173 \pm 0.05$ ) group. It is known that the use of the patch may result in decreased binocular vision, stereopsis, and self-esteem (Webber et al., 2008b). We also think that the MPL group has had a low performance of the perceptual learning task and this may have negatively influenced the results of the VA and the AUC. The improvements have not been as high as we had expected, however it is known that perceptual learning can be an important method to treat amblyopia and can help decrease the time of use of the patch, even increase its effectiveness (Levi & Li, 2009). For optimal MPL compliance, the task should be presented to children in a more attractive and dynamic way.

As for CSF, after three months of treatment it is observed that the group with the greatest increase in the AUC (log) is the PA group ( $1.81 \pm 1.15$ ) followed by P ( $1.40 \pm 1.13$ ) and finally the MPL group ( $0.92 \pm 0.77$ ). Group P shows significant improvements in frequencies 6 and 18 cpd. It should be kept in mind that at the baseline, group P is the group with the lowest mean age of the three groups and also presented significant differences with lower sensitivity values, with respect to CG, in all frequencies. Possibly, given it is the youngest age group, it is more likely to improve contrast sensitivity simply because of the maturation process. Even though, some studies have observed improvements in CSF through PL (Barollo, Contemori, Battaglini, Pavan, & Casco, 2017; Li et al., 2015; Liao et al., 2016), the results of MPL group shown less improvement in AUC, probably due to less compliance of treatment.

It would be expected that the subjects of the control group will not improve after three months. This is true for VA, CSF and AUC. However, the significant improvement in stereopsis presented by the control group is striking. There are two reasons for this improvement. Firstly, it can be the improvement due to the evolutionary and maturity process of the children, whose mean age is  $6.83 \pm 1.60$ . According to the normative data for the stereopsis of children without amblyopia, can evolve up to 7-8 years approximately (Birch et al., 2008). The second reason may be due to the learning effect of the test, i.e. the second time the test is performed, understanding improves and it will be performed better.

The ROC curves indicate that the frequency 18 cpd is the optimal parameter as discriminator, after the VA, of the amblyopic population and also in the monitoring and evolution. This result is in line with other studies (Oner et al., 2017; Sjostrand, 1981) in which they conclude that CSF could serve as a new parameter to assess and determine the end of treatment. Our study confirms that amblyopic subjects show losses in contrast sensitivity at high frequencies 12 and 18 cpd and that their sensitivity in this frequency range can be improved after treatments with PL and PA, even with patch only. Therefore, we suggest that for the assessment of amblyopic children, CSF test is necessary at the onset, follow-up and at the end of treatment.

According to the type of amblyopia it is observed that anisometric amblyopia is the one that achieves the greatest significant improvements in the increase of VA, AUC and stereopsis. Next, mixed amblyopia also improves significantly in VA, AUC and

stereo, but strabismic amblyopia only improves significantly in VA (Table 7). However, the differences between the three treatment groups do not become significant. If the mean increases in VA and stereopsis are observed, mixed amblyopia ranks third. These results are similar to those obtained when analyzing the PEDIG data (Chapter 7. Results– Objective A). It seems that the amblyogenic factors of mixed amblyopia: anisometropia and strabismus, affect binocular vision and especially stereopsis. In fact, there are doubts about the mechanism by which the VA of the strabismus eye improves with optical correction. The amblyopic eye probably exerts a fixation during some activities and thus takes advantage of the new focused image (Cotter et al., 2012).

In this study, an analysis has been conducted to observe what happens in the contralateral eye after treatment. The contralateral eye of the group without amblyopia did not show any changes in VA or AUC, although the trend observed in AUC could be due to the maturity process proper to age and the learning effect of the test. On the other hand, group P did not show significant changes in VA but in AUC, while MPL had significant differences in VA but not in AUC. The PA group did not show significance in VA or AUC, although with a trend in both. The contralateral eye is known to be affected by amblyopic eye instability during binocular vision (Kelly, Cheng-Patel, Jost, Wang, & Birch, 2019). This involvement can have a negative impact on VA, due to the correlation between AV and saccadic latency (McKee et al., 2016). Another consequence could be the struggle of people with strabismus to maintain fixation with their amblyopic eyes, which causes a delay of all kinds of reactions (McKee et al., 2016). With regard to contrast sensitivity of the contralateral eye, studies are contradictory.

According to Meier & Giaschi's review (2017) some studies have used patients' dominant eye as a control to determine whether the amblyopic eye demonstrates poor contrast sensitivity. This technique may mask deficiencies in the patients' contralateral eye. The results of the present work show the involvement of the contralateral eye. In addition, more severe deficits can be predicted for children who have suffered longer-lasting occlusions (Meier & Giaschi, 2017). It is therefore necessary to continue research along these lines in order to know in greater depth the characteristics of the contralateral eye and the possible changes with each treatment.

The results of the repeatability study with Topcon CC-100 device (Objective B) suggest we should treat the present results on contrast sensitivity changes with precaution. Although, significant differences may appear when comparing normal and amblyopic samples, or pre- and post- treatment results in amblyopic subjects, to attain clinical significance changes must be relatively large. A rough estimation of the smallest real difference (SRD%) points out that the necessary changes to establish that a patient's sensitivity has really improved for certain spatial frequencies in the range affected by amblyopia, would be large (f.i, 35.5% at 18cpd).

In summary, it can be concluded that groups with more active treatments such as monocular perceptual learning and the patch with near vision activities show greater improvements in visual acuity, and stereopsis than patching alone, however, improvement in contrast sensitivity (AUC) is less in MPL. In addition, depending on the type of amblyopia, visual acuity improves in the following order: 1st in the strabismus participants, 2nd mixed and 3rd anisometropic. The AUC

improves 1st in the anisometropic, 2nd strabismus and 3rd mixed amblyopia. Stereopsis improves 1st anisometropic, 2nd strabismus and 3rd mixed. Finally, the contralateral eye is affected and improves significantly after treatment of the amblyopic eye.

## 8. Results & Discussion

### Objective E





## 8. Results Objective E

- ✓ *Visual perception differences between normal and amblyopic children before and after 3-month treatment.*

### Baseline characteristics

Sixty-two children between the ages of 4 and 12 were tested. The overall mean age of the participants was  $7.29 \pm 1.99$  years. The mean age of the control group without amblyopia (n=21) was  $7.40 \pm 1.74$ . The group with amblyopia (n= 41) had a mean global age of  $7.24 \pm 2.19$  (Table 27). Amblyopic subjects were classified in three types (anisometropic, strabismic and mixed) following the Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) criteria (Cotter et al., 2012). All of them were randomized in the different treatment groups.

	Gender Non Amblyopic n= 21	Anisometropic n= 17	Strabismic n= 12	Mixed n= 12
	Mean age $\pm$ SD	Mean age $\pm$ SD	Mean age $\pm$ SD	Mean age $\pm$ SD
<b>Boys</b>	n= 11 $7.66 \pm 1.42$	n= 6 $7.28 \pm 2.47$	n= 7 $7.27 \pm 1.93$	n= 7 $6.41 \pm 2.20$
<b>Girls</b>	n= 10 $7.11 \pm 2.07$	n=11 $7.79 \pm 2.08$	n= 5 $6.79 \pm 2.74$	n= 5 $7.54 \pm 1.92$
<b>Global</b>	$7.40 \pm 1.74$		$7.24 \pm 2.19$ (n= 41)	

Table 27. Gender distribution and age (mean  $\pm$  standard deviation) of the control group and the three amblyopic groups.

### Visual perception differences between normal and amblyopic children at baseline

At baseline, neither the control group nor the amblyopic group showed significant differences due to gender (Mann-Whitney) in any of the TVPS subtests, as well as in VA and stereopsis. There were no significant differences in age between the groups (Kruskal-Wallis,  $P=0.800$ ). The Mann-Whitney tests showed that the control group had significantly better VA ( $Z= -6.456$ ;  $P< 0.001$ ) and stereopsis ( $Z= -6.012$ ;  $P< 0.001$ ). Figure 30 shows the initial and final VA for the non-amblyopic group with no change and the amblyopic group, both at the initial and at the end of treatment with an evident change.

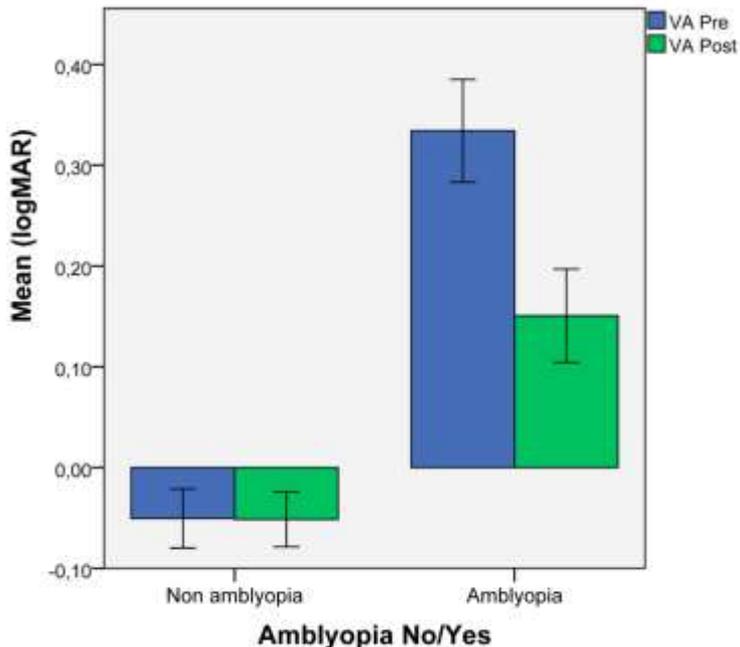


Figure 30. Box plot for Initial (blue) and final (green) VA for the non-amblyopic and amblyopic groups. Error bars 95% CI.

Comparing the percentile values of each subtest, two subtests show significantly lower values in the amblyopic group, SPA ( $Z = -2.494$ ;  $P = 0.013$ ) and FGR ( $Z = -2.203$ ;  $P = 0.028$ ) (Figure 31).

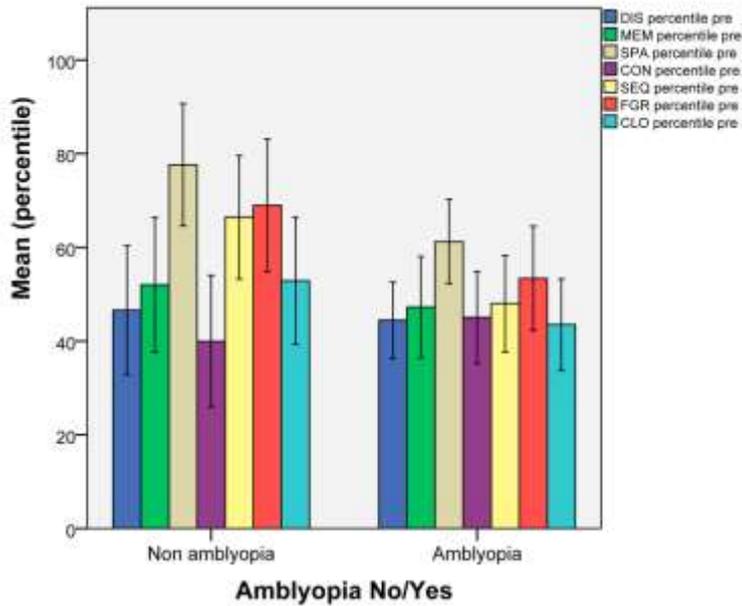


Figure 31. Box Plot for percentile values at baseline at each subtest for the non-amblyopic and the amblyopic groups. The 7 subtests are: Visual Discrimination (DIS) (dark blue), Visual Memory (MEM) (green), Spatial Relationships (SPA) (gray), Form Constancy (CON) (purple), Sequential Visual Memory (SEQ) (Yellow), Figure-ground (FGR) (red) and Visual Close (CLO) (turquoise blue). SPA and SEQ are significantly worse in the non-amblyopic group. Error bars 95% CI.

The results of the Index Scores, specifically the percentile ranges, show significantly lower values in the amblyopic group comparing with non-amblyopic group at baseline in the Overall percentile ( $Z = -1.996$ ;  $P = 0.046$ ), the Sequencing percentile ( $Z = -2.322$ ;  $P = 0.020$ ) and the Complex Processes percentile ( $Z = -1.974$ ;  $P = 0.048$ ) (Figure 32).

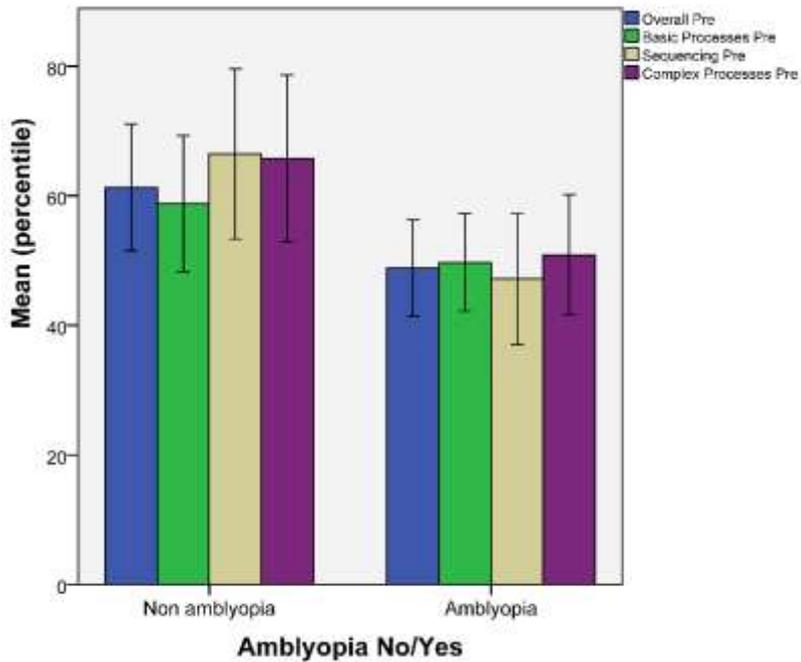


Figure 32. Box plot for Percentile rank at the baseline for four Index Scores: Overall, Basic Processes, Sequencing, and Complex processes. There are significant differences in Overall, Sequencing and Complex Processes. Error bars 95% CI.

### Effects of treatments in visual acuity, stereopsis and visual perception

The control group after three months does not show significant improvement in VA (Wilcoxon), although stereopsis does improve (Table 28). In terms of visual-perceptual skills, the control group only shows significant improvements in the MEM subtest ( $Z = -2.001$ ;  $P = 0.004$ ) (Mann-Whitney).

After three months, significant differences were still observed between non-amblyopic children and amblyopes in terms of VA ( $Z = -$

5,706;  $P < 0.001$ ) and stereopsis ( $Z = -6,021$ ;  $P < 0.001$ ) (Mann-Whitney), with better values in the control group.

Regarding the results of TVPS-R test the analysis was carried out with the values of the seven subtests with the percentile values (Figure 33), even with the Index Scores percentile (Figure 34), both of them shown that there are no significant differences between the our amblyopic and non-amblyopic samples, after three months of treatment for amblyopic subjects.

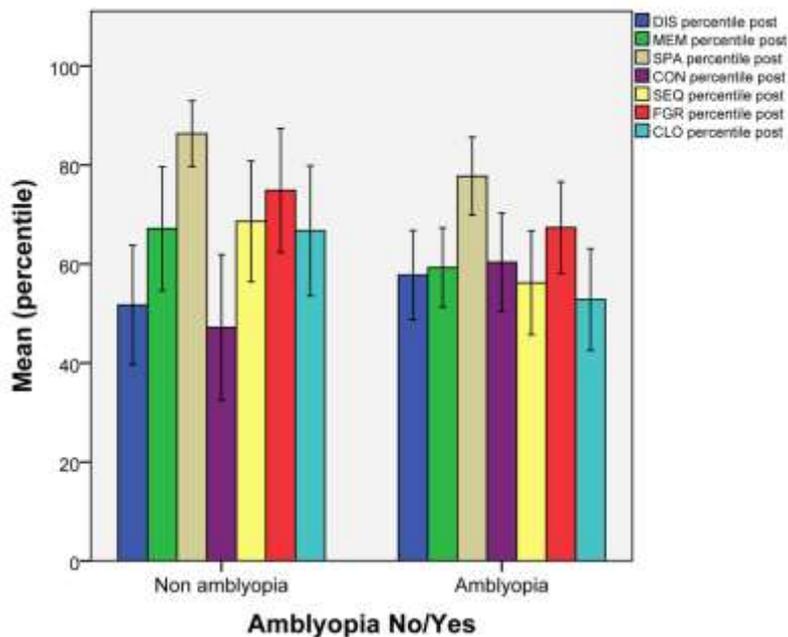


Figure 33. Box plot percentile rank after treatment of each subtest for the non-amblyopic group (left) and for the amblyopic group (right). The 7 subtests are: Visual Discrimination (DIS) (dark blue), Visual Memory (MEM) (green), Spatial Relationships (SPA) (gray), Form Constancy (CON) (purple), Sequential Visual Memory (SEQ) (Yellow), Figure-Background (FGR) (red) and Visual Close (CLO) (turquoise blue). No significant differences between the non-amblyopic and amblyopic groups after treatment. Error bars 95% CI.

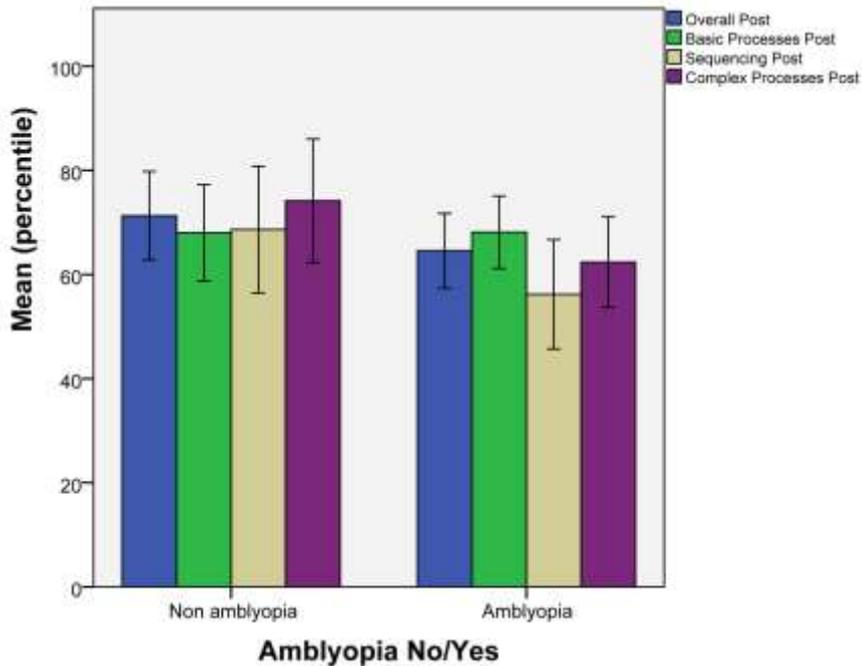


Figure 34. Box plot percentile for the four Index Scores after treatment: Overall, Basic Processes, Sequencing, and Complex processes. There are significant differences between amblyopic and non-amblyopic subjects in the Overall, Sequencing and Complex Processes scores. Error bars 95% CI.

### Changes after treatment taking into account the types of amblyopia

The three groups of amblyopia, anisometropic, strabismus and mixed amblyopia, obtained significant improvements in VA and stereopsis (Table 28), except for the group of strabismic amblyopia that did not have a significant change in stereopsis, although it showed a trend ( $Z = -1.841$ ;  $p = 0.066$ ).

Group	Visual-Acuity (Wilcoxon)	Stereopsis (Wilcoxon)
<b>Non-amblyopic</b>	Z= - 0.272; p= 0.785	Z= - 2.070; p = 0.038*
<b>Anisometropic</b>	Z= - 3.535; p< 0.001*	Z= - 3.075; p= 0.002*
<b>Strabismic</b>	Z= - 2.669; p= 0.008*	Z= - 1.841; p= 0.066
<b>Mixed</b>	Z= - 3.065; p= 0.002*	Z= - 2.041; p= 0.041*

Table 28. Results of the Wilcoxon test for the comparison b initial and final VA and stereopsis, for the non-amblyopic group and the three amblyopic groups.

The anisometropic amblyopia group (n= 17) improves significantly in the SPA subtest (Z= -2.241; P= 0.025) and the Index Score results for the percentile rank shows significance improvement in Basic Processes (Z= -2.224; P= 0.026). The strabismic amblyopia (n= 12) group improves significantly in the DIS subtest (Z= -2.141; P= 0.032) and the Index Score results for the percentile rank shows significance improvement in Basic Processes (Z= -2.197; P= 0.028). The mixed amblyopia (n= 12) group improves significantly in the CON subtest (Z= -2.299; P= 0.021) and the Index Score results for the percentile rank shows significance improvement in Overall (Z= -3.062; P= 0.002), Basic Processes (Z= -2.674; p= 0.007) and Complex Processes (Z= -2.237; P= 0.025). Figure 35 represents the mean of the percentile variables Index Score of Overall, Basic Processes, Sequencing, and Complex Processes after the treatment period. It can be observed that the mixed amblyopia group reaches values similar to

the non-amblyopic group. However, there are no significant differences between the three amblyopic groups (Kruskal Wallis). It should be noted that there is a trend towards significance in the variable percentile of Sequencing ( $P= 0.054$ ), where the mixed amblyopia group has a higher average range (Figure 35).

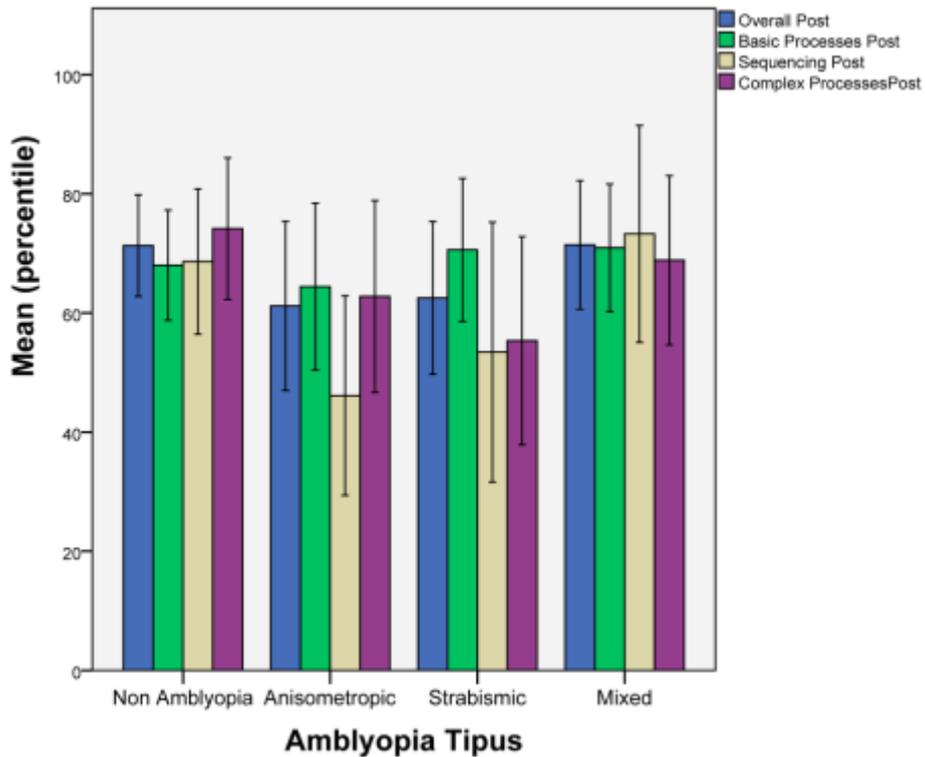


Figure 35. Box plot for final results Index Score for the percentile rank of the non-amblyopic group and the three anisometropic, strabismic and mixed amblyopic groups. The Index Scores are: Overall (blue), Basic Processes (green), Sequencing (gray) and Complex Processes (purple). It can be observed that the mixed amblyopia group reaches better values than the anisometropic and the strabismic.

A GLM based on the types of amblyopia shows that the initial Overall percentile has a significant influence ( $P= 0.003$ ) on the final result, i.e. under equal conditions in the rest of the parameters, if the initial percentile is high, the final percentile will be greater. In addition, the model suggests that having one type or another of amblyopia does not significantly affect the final outcome. However, it is observed that the mixed amblyopia group reaches values more similar to those of the non-amblyopic group at the end of the treatment period.

Another GLM based on the treatment groups, shows that the initial Overall percentile (as in the previous model) has a significant influence ( $P= 0.009$ ) i.e. the higher the initial percentile, the higher the final Overall percentile will be greater. In addition, the model shows that there are significant differences ( $P= 0.015$ ) between the treatment groups with the patching group achieving the worst results. Although there are no significant differences between the rests of the groups, the group with the highest mean is MPL ( $74.36 \pm 20.97$ ) followed by BPL ( $66.32 \pm 19.74$ ), then PA ( $52.67 \pm 18.58$ ) and finally the P group ( $37.60 \pm 20.93$ ), as indicated above. Age had no significant influence on the models.

To determine whether the TVPS was able to discriminate between control and amblyopic patients, we obtained Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for different variables: VA, stereo, individual TVPS' task scaled scores and Index Scores like percentile Rank. The ROC curve with the initial scaled scores of the seven TVPS subtests and with the reference of the initial VA and their area under curve (AUC) ( $AUC= 0.999$ ), shows that TVPS does not discriminate between normal and amblyopic populations. For instance,

the best subtest related to the AUC are subtest SPA (AUC=0.694), and subtest SEQ (AUC= 0.681).

The ROC curve has been plotted with the four initial percentile Index Scores values (Overall, Basic Processes, Sequencing and Complex Processes) and the result shows that these 4 parameters do not allow an adequate discrimination between amblyopic and normal population (Figure 36A).

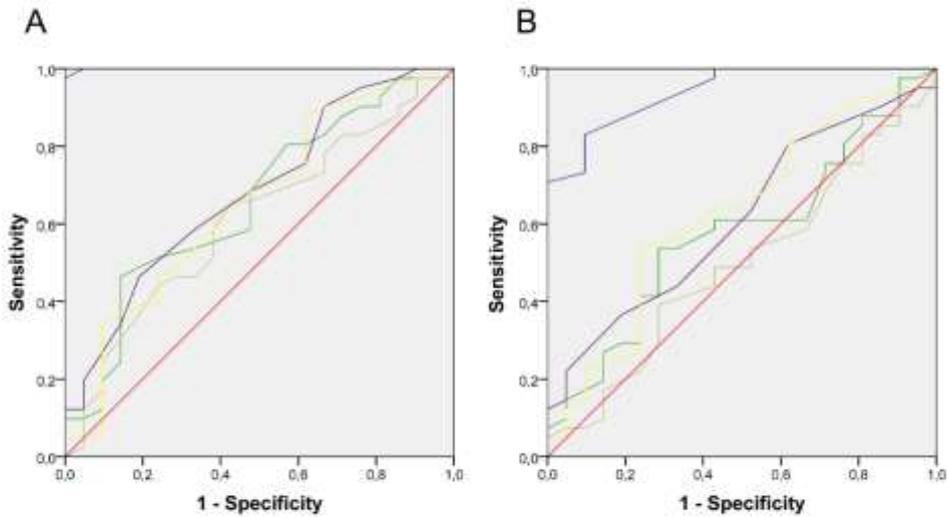


Figure 36. A) ROC curves for initial Visual Acuity (VA) (blue line) and the four percentile Index Scores measurements. B) ROC curves for final Visual Acuity (VA) (blue line) and the four percentile Index Scores measurements. In figures A) and B), Overall (green line), Basic Processes (grey line), Sequencing (purple line) and Complex Processes (yellow). Reference line (fuchsia). The x-axis value represents the 1 minus the Specificity, defined as the predictive power of the test to categorize a healthy patient as healthy. The y-axis represents the Sensitivity that is the diagnostic ability of the test to detect the abnormal condition.

The ROC curve for the final Index scores percentiles shows a decrease in the AUC and is closer to the reference line (Figure 36B). We may conclude that these changes in the areas of the ROC curves and its low general sensitivity proved that the scores are capable of detecting an improvement in the subjects between baseline and post-treatment measures, which reduces the differences between the amblyopic and normal samples, but are not reliable as a diagnostic tool to decide if a patient belongs to the normal or amblyopic group.

### **Discussion**

The first goal of this work was to determine the differences in visual-perceptual abilities between non-amblyopic children and amblyopic children from 4 to <12 years-old. Results showed that there are significant differences between them not only in VA and stereopsis, as is already known, but also in visual-perceptual skills. These differences, observed with the Scaled Scores values in Spatial Relations and Sequential Memory, show that amblyopic children reach lower values compared to control subjects. In addition, it is observed that in the Figure-Ground subtest also the amblyopic subjects present lower values close to significance.

The central nervous system relies heavily on visual-perceptual processes to adapt to context and complete daily occupations (Warren, 2006), so in view of the differences between amblyopes and non-amblyopes one might think that for amblyopic subjects these tasks might be more difficult. The control group has only shown a significant

improvement in stereopsis (after three months), which is possibly due to the maturity process which is known to occur during the school-age years (Giaschi, Lo, Narasimhan, Lyons, & Wilcox, 2013).

The results by types of amblyopia show that the three types of amblyopia improve after the treatment period and there are no significant differences with the non-amblyopic group. This significant improvement is not homogeneous as each group improves a different skill. Anisometric patients improve SPA, strabismic patients improve in DIS and the mixed amblyopic group improves in CON. However, all three types of amblyopia improve in the Index Scores of Basic Processes. The Basic Processes Index is based on the scaled scores from the first four subtests: Visual Discrimination, Visual Memory, Spatial Relations and Constancy of Form. Vision plays an important role in the acquisition of information and these skills are necessary in everyday life, even in school. Amblyopic patients with anisometropia have density of anomalous functional connectivity and these affected regions subserve visuospatial attention as well as visuo-motor and vision-guided actions (Wang et al., 2014), therefore children with amblyopia probably have some difficulties at the school. The Complex Processes Index is based on the last two subtests (Figure-Ground and Visual Closure) (Martin, 2006). In addition, the mixed amblyopia group improves significantly in the Overall percentiles and Complex Processes. Therefore, the group of mixed amblyopia is the one that reaches at the end of the treatment period a level similar to the group of non-amblyopic participants, even though the three amblyopic groups started with similar levels. The Basic Processes, Sequencing and Complex Processes are present in children's school life.

Although sample sizes in amblyopic groups were not balanced, it is observed that the MPL group achieves the best results followed by the BPL group, then the PA group and finally the group with passive therapy Patching. The three MPL, BPL and PA groups performed treatment considered active therapy and has been found to be more effective in improving visual-perceptual skills than using patch only. Monocular perceptual learning treatment has been shown to be beneficial in terms of binocular combination (Chen, Cai, Zhou, Thompson, & Fang, 2016; Zhang, Cong, Klein, Levi, & Yu, 2014). It has also been seen that if 2h patch is combined with nearby activities, the results are similar to those obtained with 6h patch (Holmes & PEDIG, 2003) and the inconveniences of the patch are avoided. Therefore, increasing active therapy as a MPL and BPL in a clinical setting level may be beneficial i.e. it may be more practical than a prolonged occlusion in which the amblyopic eye is more passive (Li, Freeman, & Alais, 2005; Li et al., 2007). The results are in accordance with suggestions about combining MPL and patch in order to accelerate the recovery from amblyopia (Li et al., 2007).

Several studies suggest that V1 is involved in orientation analysis, visual pop-out, contour integration and contextual discrimination as part of early segregation between figure-ground (Hess, Pointer, Simmers, & Bex, 2003b; Hess, Hayes, & Field, 2003a; Skiera, Peterson, Skalei & Fahle, 2000). In addition, the first visual region to exhibit a differential response for shape is the Lateral Occipital Cortex (LOC). This activation is then followed by activity in V4, suggesting that LOC provides the initial substrate for shape discrimination (Ales, Appelbaum, Cottureau, & Norcia, 2013). It is therefore possible that in the amblyopic population where V1 is

affected and there is a chained effect towards higher areas (Piano, Bex, & Simmers, 2015; Simmers, Ledgeway, Mansouri, & Hutchinson, 2006), V4 and LOC could be influencing their visual perception skills, because it was suggested that decision-related activity is present in the LOC when subjects are engaged in threshold-level shape discriminations (Ales et al., 2013). This could explain the differences in visual-perceptual skills observed in the amblyopic population from 4 to <12 years-old in the present study.

With regard to the analysis of the ROC curves, it was observed how the TVPS is valid to evaluate perceptual visual abilities in amblyopic and non-amblyopic children but not to discriminate normal population from amblyopic population between 4 <12 years-old. Results are in the same line with Chan and Chow (2005) that conducted a study to check the reliability and repeatability of the TVPS-R on a preschool population sample and concluded that the TVPS-R was valid and reliable to assess visual perception skills, though the interpretation of the results must be done carefully.

To our knowledge, this is the first study that used TVPS-R (3<sup>rd</sup> Ed) approach to characterize the visual perception in children with amblyopia and was compared with children with normal vision. To understand how amblyopic children are affected academically, it is imperative that the evaluation of amblyopic children should include the assessment of motor abilities and visual perception because these factors are of the utmost importance in schoolers, given that these visual-motor and visual-perception abilities, as well as self-competence are critical to school readiness and success (Tseng & Chow, 2000). In

the same way, assessment of distortions may be relevant for recent perceptual learning paradigms (Piano et al., 2015).

In summary, this research provides data quantifying visual perception performance in children with amblyopia compared with children with normal binocular vision. Our main finding is that the amblyopic population from 4 to <12 years presents diminished some visuo-perceptual abilities such as spatial relations and sequential visual memory. In addition, the Index Scores percentiles, Overall, Sequencing and Complex Processes are diminished. After three months of treatment, the visual-perceptual abilities of amblyopic subjects are matched with the normal population in the age range 4 to <12 years and not differences were observed. Finally, there are no significant differences by type of amblyopia; however, the group that after treatment reaches values similar to the non-amblyopic group was the group with mixed amblyopia. This research provides data quantifying visual perception performance in children with amblyopia compared with normal children. Results could have interesting clinical implications for understanding and improvement of visual-perceptual abilities in amblyopic children because more active treatments may improve children's perceptual performance.



## 8. Results & Discussion

### Objective F





## 8. Results Objective F

- ✓ *“Psychomotor, psychosocial and reading skills in children with amblyopia and the effect of different treatments”*

This study had two objectives. First, to evaluate if children with amblyopia had impairments in eye-hand coordination, psychosocial adaptation and reading compared to a healthy control group. It was hypothesized that amblyopic children will perform worse in those abilities. Second, to evaluate the effects of different three-month treatments for amblyopia: patching (P), patching with near activities (PA) and monocular perceptual learning (MPL) on eye-hand coordination, psychosocial adaptation and reading, hypothesizing better improvements in the more active treatments (PA and MPL) for stereopsis and eye-hand coordination.

83 children (between 5 and 12 years old, -Mean = 84 months, S.D.= 26.55-), were analyzed. Of these children, 50 children were diagnosed of amblyopia and 33 were healthy participants with normal vision.

***Preliminary results: age and stereopsis***

There were no significant differences in age between control and amblyopic groups. There were significant differences for Stereopsis (measured in dB) between control group and amblyopic group at the beginning of the measurements and these differences remained after treatment ( $Z = -7.651$ ,  $p < 0.001$  and  $Z = -7.703$ ,  $p < 0.001$ ). Although controls have better stereopsis than amblyopic in both measurements (pre and post-treatment), significant differences between groups were found in the improvement of stereopsis, with greater changes in the amblyopic groups after treatment than in controls ( $Z = -3.444$ ,  $p = 0.001$ ) (Table 29).

Table 29. Means (SE) of Stereopsis (dB), the areas selected in the Battelle Development Inventory and the Purdue Pegboard for each group of treatment before and after treatment (A = amblyopic group; non-A = control group)

	Control group		Patch		Perceptual learning		Patch + Vision activities		p-values
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
<b>Stereopsis dB</b>	- .06 (.11)	- .01 (.03)	- .95 (.43)	- .80 (.50)	- 1.33 (.49)	- 1.06 (.59)	- 1.28 (.37)	- 1.01 (.46)	A < Non-A (p < 0.05) before and after treatment
<b>Battelle Development Inventory</b>									
Corporal coordination	41.44 (8.29)	42.59 (7.47)	36.93 (6.94)	40.27 (6.00)	41.60 (6.80)	42.60 (5.50)	40.08 (7.66)	38.82 (7.64)	NS
Locomotion	25.41 (1.18)	25.59 (0.79)	24.55 (1.44)	24.60 (1.35)	25.38 (1.41)	25.50 (1.07)	24.60 (1.58)	24.38 (1.51)	NS
Reasoning	27.33 (6.22)	27.12 (6.58)	22.57 (6.01)	25.46 (4.01)	26.90 (3.76)	28.30 (2.67)	25.33 (5.02)	26.18 (5.81)	NS
Adult interaction	35.00 (2.61)	35.53 (1.13)	34.36 (2.53)	35.09 (1.70)	35.10 (1.52)	35.30 (1.49)	35.27 (1.42)	35.20 (1.08)	NS
Expressing feeling	23.83 (0.51)	23.59 (1.06)	23.29 (1.44)	23.64 (1.21)	23.10 (1.91)	23.60 (1.27)	23.42 (1.08)	23.73 (.65)	NS
Self-concept	26.94 (1.69)	27.53 (1.28)	26.93 (.83)	26.73 (1.85)	27.40 (1.27)	27.90 (.32)	27.08 (1.78)	27.46 (1.29)	NS
Mate interaction	30.11 (4.27)	32.06 (3.01)	29.93 (3.61)	30.73 (3.47)	32.10 (2.08)	32.90 (1.19)	31.50 (3.39)	31.36 (3.44)	NS
Social role	24.11 (4.39)	25.41 (3.39)	22.28 (2.59)	23.27 (2.65)	24.10 (2.47)	25.30 (2.95)	24.42 (2.84)	24.82 (3.79)	NS
<b>Purdue Pegboard Test</b>									
Dominant hand	11.28 (1.84)	11.71 (1.79)	9.64 (2.50)	10.33 (2.59)	11.13 (2.03)	11.87 (2.07)	9.85 (2.19)	11.75 (2.99)	A vs Non-A (p < 0.05) before treatment
Non dominant hand	10.14 (1.69)	10.62 (1.75)	8.09 (2.12)	8.67 (2.78)	9.44 (1.26)	10.20 (1.94)	8.92 (2.53)	10.00 (2.37)	A vs Non-A (p < 0.05) before treatment
Both hands	8.75 (1.35)	8.73 (1.30)	6.18 (2.04)	7.75 (1.39)	7.75 (1.81)	8.13 (2.50)	6.85 (1.73)	7.58 (2.15)	A vs Non-A (p < 0.05) before and after treatment
Assembly	20.93 (4.21)	22.86 (4.21)	14.55 (5.73)	17.38 (7.65)	17.06 (4.33)	20.27 (5.42)	15.92 (5.63)	18.08 (6.83)	A vs Non-A (p < 0.05) before and after treatment
Total score	55.89 (8.42)	60.14 (10.47)	41.82 (12.51)	48.00 (11.93)	51.56 (10.41)	56.93 (13.54)	47.39 (12.89)	54.08 (16.94)	A vs Non-A (p < 0.05) before and after treatment

### **Comparison between amblyopia and control group**

When children's abilities in different areas of development evaluated by Battelle test (Personal / Social, Adaptive, Motor, Communication and Cognitive) were analyzed, no significant differences were found between amblyopic and control children. Thus, variables such as locomotion, interaction with adults or peers, or self-concept are not different between amblyopic and non-amblyopic either before or after treatments.

In the case of eye-hand coordination results showed significantly better scores in control group in dominant hand ( $Z = -2.367$ ,  $p = 0.018$ ), non-dominant hand ( $Z = -2.145$ ,  $p = 0.032$ ), both hands ( $Z = -2.710$ ,  $p = 0.007$ ), assembly ( $Z = -3.212$ ,  $p = 0.001$ ) and total score ( $Z = -2.329$ ,  $p = 0.020$ ) than amblyopia group. These differences remained in the post-treatment evaluation (both hands ( $Z = -1.939$ ,  $p = 0.05$ ), assembly ( $Z = -2.894$ ,  $p = 0.004$ ) and total score ( $Z = -2.319$ ,  $p = 0.027$ )), except for the evaluation of each hand separately (dominant and non-dominant) for which differences between groups were no longer significant.

On the other hand, when comparing reading abilities before and after the treatment, it was observed that the number of amblyopia children approaching the text to read is significantly higher than the non-amblyopic group at both times ( $\chi^2 = 8.291$ ,  $p = 0.004$  and  $\chi^2 = 5.092$ ,  $p = 0.022$ , respectively). However, the other assessed variables (skipping lines, making friends or hours using electronic devices) did not result significantly different between the two groups. Table 30 shows descriptive for hours of use of electronic devices and Table 31 shows the distribution of answers to the reading abilities.

Table 30. Mean (SD) of min using different electronic devices with screen for each group of treatment.

Time in xx	Control group	Patch	Perceptual learning	Patch + Vision activities
Television weekdays	51.56 (49.48)	51.56 (26.25)	57.50 (63.48)	68.43 (57.17)
Television weekend	84.53 (68.64)	113.43 (65.94)	88.33 (74.53)	126.56 (81.78)
Videogames	15.15(24.31)	3.75 (15.00)	15.0 0(43.98)	7.5 (14.49)
Computer	15.59 (28.34)	7.50 (20.49)	14.16 (25.45)	6.56 (15.46)
Tablet	33.28 (40.98)	26.25 (30.74)	53.88 (90.23)	22.81 (60.13)
Mobile phone	1.87 (10.60)	1.87 (7.5)	8.33 (17.23)	18.12 (59.43)
Total time screens	200.00 (120.74)	204.37 (112.76)	237.22 (191.02)	250.00 (222.69)

Table 31. Answer to the semi-structured interview about reading and social abilities for control and amblyopic children.

		Pre-Treatment			Post-Treatment		
		Control	Amblyopic	$\chi^2$	Control	Amblyopic	$\chi^2$
Do you like reading?	YES	22	27	NS	22	33	NS
	NO	5	13		5	7	
Do you get tired when reading?	YES	20	23	NS	18	18	NS
	NO	7	17		9	22	
Do you approach the text to read?	YES	9	27	$\chi^2 = 8.29, p < 0.001$	7	21	$\chi^2 = 5.09, p < 0.05$
	NO	18	12		20	18	
Do you skip lines when reading?	YES	12	11	NS	10	8	NS
	NO	15	27		17	30	

### ***Treatment effect***

The control group was checked in order to test if changes in scores after three months occurred. CG improved self-concept and in the assembly and Purdue test total score ( $Z = -1.98$ ,  $p = 0.048$ ,  $Z = -2.664$ ,  $p = 0.008$  and  $Z = -2.297$ ,  $p = 0.022$ , respectively). Taking into account these differences, which may be due to the normal development of children, results obtained in the different treatment groups are shown.

The Patch group showed improvements in the total score of the Purdue test ( $Z = -2.033$ ,  $p = 0.042$ ). In the case of the PA group, improvements were also observed in the total Purdue score ( $Z = -2.403$ ,  $p = 0.016$ ), as well as in the scores of the dominant hand ( $Z = -2.825$ ,  $p = 0.005$ ) and the sum of both hands ( $Z = -2.395$ ,  $p = 0.017$ ). Finally, the PL group also improved the Purdue total score ( $Z = -2.564$ ,  $p = 0.010$ ), as well as the execution of its dominant hand ( $Z = -2.077$ ,  $p = 0.038$ ) and assembly ( $Z = -2.634$ ,  $p = 0.008$ ). However, these particular improvements in each group were not significantly different within groups.

### ***Discussion***

Our first objective was to check if there were differences between children with amblyopia and a non-amblyopic group in psychomotor variables and psychosocial adaptation, including reading. Results showed that amblyopic children have worse fine motor skills (eye-hand coordination) than controls. In addition, when reading they come closer to the text. These results are in line with most of the literature that describes deficits in fine motor skills (Birch, 2013; Grant et al., 2007; O'Connor et al., 2010a, 2010b; Webber et al., 2008a) and

also rough motor skills (Engel-Yeger, 2008). Some of these studies relate the development of fine motor skills more specifically to binocular vision (Alramis, Roy, Christian, & Niechwiej-Szwedo, 2016; Gonzalez & Niechwiej-Szwedo, 2016) and stereopsis, as is also the case in our study. However, it should be noted that there are studies that did not find alterations in the psychomotor capacity of children with amblyopia (Wilson & Welch, 2013). In the case of reading variables, it has been found that amblyopic children are closer to the text to read than non-amblyopic children, a result that goes in the direction of the research that warns of problems in reading (Kelly, Jost, De La Cruz, & Birch, 2015) comprehension (Grant & Moseley, 2011; Kugathasan, Partanen, Chu, Lyons, & Giaschi, 2019; Stifter et al., 2005), and influencing school performance. However, the rest of the variables associated with reading have not been significant indicating therefore that it is a weak effect and that it should be verified in successive studies because children, especially the youngest ones, may not be aware of some limitations. Thus, these results reaffirm part of the hypotheses but it is necessary more research to clarify the causes of the deterioration in these skills, which have repercussions on the academic performance of these children. From this point of view, it is necessary to highlight the importance of early detection and treatment to prevent deficits in fundamental aspects of a child's behavior, such as eye-hand coordination, in order to prevent difficulties in adapting to school tasks where eye-hand coordination is involved.

The lack of differences in psychosocial adaptation variables was attributed to these variables are influenced by many factors further on vision. We expected social relations affected existing differences between amblyopia and control (Packwood, Cruz, Rychwalski, &

Keech, 1999) but this has not been the case. Possible distortion of information from parents (since parents responded to the items of this scale) could be the cause of the lack of differences. It would be interesting to contrast these responses with other sources of information (more objective than parents) such as teachers and peers who can provide a closer view of the daily life of children. In this sense, it should be noted that a child's psychosocial adaptation depends on a great variety of variables, being vision an important aspect, but not enough to influence psychosocial adaptation. In fact, diagnosing a child with amblyopia maybe increases compensatory behaviors in parents and educators that would reduce the probability of psychosocial affectation.

Finally, after the different treatments, improvements in eye-hand coordination were observed, which are also found in the control group. After three months of treatment there are differences in the execution of the Purdue Pegboard Test but only when the tasks were performed with both hands simultaneously. These differences could be due to several factors: a) that the treatment has not been long enough to produce major changes, b) that the fact of being monocular treatments does not provide sufficient integration of eye-hand coordination with both hands at the same time or probably both factors influence. In their daily life (school, games, family, etc.), children carry out the activities with both hands at the same time and after the treatment there continues to be differences with respect to the GC. It was suggested that patients who do not respond to existing treatments and/or show regression in visual function, may obtain an improved and more stable visual outcome with some binocular approach to treatment (Simmers, Knox, & Gray, 2011). Therefore the fact of optimizing visual

function through the improvement of visual acuity, contrast sensitivity and binocular vision with occlusion (Simmers, Ledgeway, Hutchinson, & Knox, 2011) and Visual Training (Méndez Sánchez, Naranjo Fernández, Hernández Santos, & Padilla González, 2002) with treatments performed, may lead to improvements in psychomotor coordination. In addition, improvements in eye-hand coordination appear to increase with age (Grant, Suttle, Melmoth, Conway, & Sloper, 2014). Nevertheless, these results would support, in part, the studies found in the literature that indicate that there is no negative impact of the use of patches (Choong, Lukman, Martin, & Laws, 2004; Hrisos, Clarke, & Wright, 2004), especially when it involves to more active treatments such as near vision activities and monocular perceptual learning, which are intended to shorten the duration of patch use.

The present study has a number of limitations. First, sample size limits to obtain conclusive data, and it is necessary to enlarge it in order to obtain more representative results. Second, the absence of an amblyopic control group does not allow us to ensure that the improvements obtained after the treatments are due to an evolutive stage or due to the treatments. Finally, the evaluation of reading aspects with validated tests (and not based on self-report) could have given more accurate information.

### **Conclusions**

In conclusion, according to these results, amblyopia has negative effects on eye-hand coordination and on some reading variables that could make school adaptation difficult. However, the absence of significant differences in social adaptation skills may indicate that the deficits detected are not sufficient to influence

children's psychosocial adaptation. However, treatments do not substantially improve these deficits, although stereopsis does. These results partially support literature, which warns of psychomotor disturbances that may affect the daily life of amblyopic children. This leads us to the need for a great number of studies that evaluate in a similar and systematic way the perceptual, psychomotor and social variables that are considered affected by amblyopia in order to prevent alterations in these areas of development that are fundamental for adequate growth and adaptation to society, as indicated by Webber (2018).

## 9. Discussion





## 9. Discusión general

El objetivo general del presente estudio fue analizar el efecto producido por cada tratamiento en la población infantil de 4 a 12 años, en diferentes déficits a nivel visual, perceptual, psicomotor y psicoeducativo. Se comparan los tratamientos con aprendizaje perceptual y el parche junto con actividades en visión próxima, como tratamientos activos, frente al tratamiento con parche como tratamiento convencional. Por tanto, los objetivos específicos se han focalizado en analizar la AV, la estereopsis, la sensibilidad al contraste, las habilidades visuo-perceptuales, psicomotoras y aspectos escolares y psicosociales antes y después del tratamiento. Además, se discute la importancia de incluir pruebas como la sensibilidad al contraste y la estereopsis, en la valoración de la población infantil, como pruebas útiles en la caracterización del sistema visual.

Actualmente se sabe que el primer paso para el tratamiento de la ambliopía es el uso de la refracción óptica. Varios estudios con niños de 3 a 7 años han demostrado que la corrección refractiva mejora la

AV en el ojo ambliópico (ver revisión de (Asper et al., 2018). Sin embargo, tras el análisis de los estudios ATS 5 y ATS13 del grupo PEDIG, realizado en el marco de esta tesis, se ha observado que el mayor porcentaje de ambliopía resuelta (24,1%) se da en el grupo de la ambliopía estrábica, seguido del grupo de la anisometropía (22,7%) y finalmente el grupo de la ambliopía mixta, que presenta el menor porcentaje de ambliopía resuelta (13,0%).

El tratamiento mediante la corrección óptica solamente, mejoró la VA en niños de 3 a <7 años de edad (en global 19,6%), cuando se define la ambliopía resuelta según los criterios PEDIG (pacientes que logran una diferencia de agudeza interocular  $\leq 1$  línea). Es necesario pensar cuáles son los tratamientos necesarios para el 80,4% restante. Por esta razón, la investigación de nuevos tratamientos para la ambliopía (Hess et al., 2012; Kelly et al., 2016b; Li et al., 2011; Portela-Camino, Martin-Gonzalez, & Ruiz-Alcocer, 2018), continúa avanzando con el objetivo de lograr mayor éxito en la resolución de la ambliopía.

A continuación, pasamos a discutir los resultados propios de los datos obtenidos en esta tesis, una vez confirmada la importancia de la refracción óptica pero también la necesidad de otros tratamientos.

### ***Mejoras en la Agudeza Visual***

La mejoría en la AV después de tres meses de tratamiento fue mayor en el grupo que combinó el parche con actividades en visión próxima y después en el grupo de aprendizaje perceptivo monocular y finalmente en el grupo de parche solo. Los resultados del presente

estudio coinciden con estudios anteriores (Ciuffreda et al., 1984; Holmes, 2005). Sin embargo, el protocolo utilizado por PEDIG (2005), presenta diferencias importantes con este estudio. En primer lugar, se asignó un conjunto de actividades específicas y fijas para todos los participantes del grupo de AP, mientras que, en el estudio de Holmes y colaboradores, los participantes tuvieron 1 hora de actividades abiertas (videojuegos, trabajo con computadoras, lectura, tareas). En segundo lugar, en el estudio PEDIG de (2005) las actividades de visión de cerca los sujetos las hacían todos los días. Y, en tercer lugar, prescribieron 1 gota diaria de sulfato de atropina en el ojo no ambliópico. Las actividades de visión de cerca han sido descartadas en muchas ocasiones debido a la falta de estudios aleatorios y a la sistematización de los ejercicios. Por lo tanto, en este estudio se han cuidado ambos aspectos y se observa que la mejoría obtenida en AV y SVA supera el tratamiento con parche solo, estudiado en este trabajo, habiendo realizado las actividades en visión próxima solo 3 días a la semana. Estas diferencias pueden explicar las mejoras obtenidas en este estudio.

### ***Mejoras en la estereopsis***

El incremento de estereopsis apunta a mejoras en los grupos con tratamientos más activos, alcanzando la media más alta en el grupo MPL seguido por el grupo PA y finalmente el grupo P. Aunque la mejoría en la estereopsis, después de tres meses es estadísticamente significativa para cada grupo, las diferencias entre los grupos de tratamiento no lo son. Se han reportado resultados similares de SVA y VA, pero con sujetos que se sometieron a

entrenamiento binocular (Huang et al., 2014; Knox et al., 2012). Por tanto, se puede pensar que estos tratamientos monoculares PA y MPL, también benefician a la visión binocular.

La hipótesis era que el grupo que entrenó con tareas de MPL mejoraría más en AV que el grupo con parche e incluso más que el grupo de PA, pero en este estudio ha sido el grupo de PA el que muestra mayor mejoría de la AV, en lugar del grupo de MPL. Es posible explicar los resultados porque los niños expresaron que el programa era un poco aburrido, especialmente para los niños más pequeños. Como consecuencia, el cumplimiento en MPL, fue menor que en el grupo de PA. Sin embargo, el grupo MPL mejoró significativamente después de tres meses de tratamiento en estereopsis. Estos resultados tienen implicaciones potenciales para la aplicación clínica. La recuperación de la estereopsis puede requerir un tratamiento más activo en la ambliopía estrábica que en la anisométrica. Las personas con ambliopía estrábica tienen una probabilidad muy baja de mejorar con el entrenamiento monocular; sin embargo, les va mejor con el tratamiento dicóptico que en monocular, e incluso mejor con el entrenamiento directo en estéreo (Levi et al., 2015). Se ha demostrado que la estimulación directa de la estereopsis, mejora la estereoagudeza en ambliopes (Portela-Camino et al., 2018). Actualmente la estereopsis ya se empieza a considerar, tanto en la investigación como en la práctica clínica, un parámetro importante, junto con la AV y la estereopsis, para diagnosticar la ambliopía, así como para determinar si la ambliopía ha sido resuelta o no.

### **Sensibilidad al contraste**

En cuanto a la CSF, hay que tener en cuenta, como ya se ha indicado, que los resultados del estudio de repetibilidad con el instrumento Topcon CC-100, sugieren que se deben tratar con precaución los resultados de los cambios en la sensibilidad de contraste. Aunque, como se ha visto en el Objetivo D, pueden aparecer diferencias significativas al comparar muestras normales y ambliópicas, o resultados pre y post tratamiento en sujetos ambliópicos, para alcanzar la significación clínica los cambios deben ser relativamente grandes. Una estimación aproximada de la diferencia real más pequeña (SRD%) señala que los cambios necesarios para establecer que la sensibilidad de un paciente ha mejorado realmente para ciertas frecuencias espaciales en el rango afectado por la ambliopía, serían grandes (p.e., 35,5% a 18cpd).

Después de tres meses de tratamiento se observa que el grupo con mayor aumento en las AUC (log) es el grupo PA ( $1,81 \pm 1,15$ ) seguido de P ( $1,40 \pm 1,13$ ) y finalmente el grupo MPL ( $0,92 \pm 0,77$ ). El Grupo P muestra mejoras significativas en las frecuencias 6 y 18 cpd. Debe tenerse en cuenta que, en la línea de base, el grupo P es el grupo con la edad media más baja de los tres grupos y también presentaba diferencias significativas con valores de sensibilidad más bajos, con respecto al CG, en todas las frecuencias. Posiblemente siendo el grupo de edad más joven, es más probable que mejore la sensibilidad de contraste simplemente por el proceso de maduración. Algunos estudios han observado mejoras en el CSF a través de PL (Barollo et al., 2017; Li et al., 2015; Liao et al., 2016). Sin embargo, los resultados del grupo de MPL mostraron una menor mejoría en las

AUC, probablemente debido a dos razones: 1) un menor cumplimiento del tratamiento y 2) la limitación que ha mostrado el instrumento Topcon CC-100, concretamente el Mapa 2. Dicho mapa parece no ofrecer la suficiente sensibilidad para registrar los todos los cambios. Además, los saltos de un contraste a otros son diferentes y también son diferentes entre cada frecuencia. Por ello como se ha indicado en el objetivo B, al utilizar este instrumento se debe ser tener en cuenta este aspecto.

Las curvas ROC indican que la frecuencia 18 cpd es el parámetro óptimo como discriminador, después de la AV, de la población ambliópica y también en el seguimiento y evolución. Este resultado está en línea con otros estudios (Oner et al., 2017; Sjostrand, 1981) en los que se concluye que el CSF podría servir como un nuevo parámetro para evaluar y determinar el final del tratamiento. Nuestro estudio confirma que los sujetos ambliópicos tienen disminuida la sensibilidad de contraste para altas frecuencias de 12 y 18 cpd y que esta sensibilidad puede ser mejorada después de los tratamientos con PA y MPL, incluso con parche solamente, aunque en menor medida que el grupo PA. Por lo tanto, sugerimos que, para la evaluación de la población ambliope infantil, la prueba de CSF es necesaria al inicio, durante el seguimiento y al final del tratamiento. La sensibilidad al contraste es otro parámetro que debería ser tenido en cuenta en los sujetos con ambliopía no solo en la investigación básica y aplicada sino también en el ámbito clínico. Esta idea es apoyada por diferentes estudios que explican que la sensibilidad al contraste, caracteriza mejor a los ambliopes que la AV (Hess & Howell, 1977; Jindra & Zemon, 1989; Marmor & Gawande, 1988; Montes-Mico & Ferrer-Blasco, 2000; Woo & Dalziel, 1981).

### **Mejoras según el tipo de ambliopía**

Según el tipo de ambliopía (anisométrica, estrábica y mixta), se observa que la ambliopía anisométrica es la que logra las mayores mejoras significativas en el aumento de la AV, las AUC y la estereopsis. A continuación, la ambliopía mixta también mejora significativamente en la AV, las AUC y el estéreo, pero la ambliopía estrábica sólo mejora significativamente en la AV. Sin embargo, las diferencias entre los tres grupos de tratamiento no son significativas. Si se observan los aumentos medios en la AV y la estereopsis, la ambliopía mixta ocupa el tercer lugar. Estos resultados son similares a los obtenidos al analizar los datos del PEDIG (Capítulo 7. Resultados - Objetivo A). Parece que los factores ambliogénicos de la ambliopía mixta: anisometropía y estrabismo, afectan la visión binocular y como consecuencia a la estereopsis. El ojo ambliópico en el estrabismo probablemente ejerce una fijación durante algunas actividades y por lo tanto aprovecha la nueva imagen enfocada (Cotter et al., 2012).

Conocidos los diferentes déficits que produce la ambliopía, parece ilógico que la determinación de la ambliopía se realice solamente en base a la limitación de AV (diferencia de AV  $\geq 2$  líneas logMAR entre ambos ojos). La AV es un factor determinante, sin embargo, durante el seguimiento de la ambliopía y en el momento de determinar la curación de la misma y por tanto el final del tratamiento, se deberían utilizar otras pruebas junto con la AV. Incluso aunque la agudeza visual haya mejorado, algunos de los déficits visuales a menudo persisten después del tratamiento, como la sensibilidad al contraste (Chatzistefanou et al., 2005; Oner et al., 2017). Esta es la razón por la que, en el presente estudio, se estableció realizar una

valoración completa, incluyendo: la CSF, la visión binocular, la estereopsis, la percepción visual, las pruebas psicomotoras y la entrevista semiestructurada. En acuerdo con los presentes resultados, diferentes investigadores, recomiendan incluir la valoración de la CSF en el examen visual (Chatzistefanou et al., 2005; Oner et al., 2017; Sjostrand, 1981).

La sensibilidad al contraste es de gran importancia ante el problema de la ambliopía, debido a la información sobre la calidad visual. Por esta razón se ha analizado la viabilidad de la CSF como parámetro identificador. Las curvas ROC indican que la frecuencia 18 cpd es el parámetro óptimo como discriminador, después de la VA, de la población ambliópica y también en el seguimiento y evolución. El estudio confirma que los sujetos con ambliopía, tienen disminuida la sensibilidad de contraste en altas frecuencias de 12 y 18 cpd y que esta sensibilidad, puede ser mejorada después de los tratamientos con MPL y PA, incluso con parche solamente, aunque en menor medida. Por lo tanto, se sugiere que, para la evaluación de los niños diagnosticados de ambliopía, la prueba de CSF es necesaria al inicio, durante el seguimiento y al final del tratamiento.

### ***Resultados de la percepción visual***

En cuanto a las habilidades perceptuales, los resultados mostraron que existen diferencias significativas entre ambliopes y no ambliopes, no sólo en la AV, la sensibilidad al contraste y la estereopsis, como ya hemos visto, sino también en las habilidades visuo-perceptuales. Estas diferencias, observadas en las habilidades de relaciones espaciales y la memoria secuencial, muestran que los

niños diagnosticados de ambliopía, alcanzan valores más bajos en comparación con los sujetos de control. Además, se observa que en el sub-test Figura-Fondo también los sujetos ambliopes presentan valores más bajos cercanos a la significación. El sistema nervioso central depende en gran medida de los procesos visuales-perceptuales para adaptarse al contexto y completar las ocupaciones diarias (Warren, 2006), por lo que en vista de las diferencias entre ambliopes y no ambliopes, se podría pensar que para los sujetos ambliopicos estas tareas podrían ser más difíciles.

Después del tratamiento, las mejoras no son uniformes en los tres tipos de ambliopía: los pacientes anisométricos mejoraron la habilidad de relaciones espaciales, los pacientes estrábcicos mejoran en la discriminación visual y el grupo con ambliopía mixta mejora en la constancia de forma. Sin embargo, los tres tipos de ambliopía mejoran en el índice de resultado de los procesos básicos. Este índice se basa en las puntuaciones escalonadas de los cuatro primeros sub-test: Discriminación visual, memoria visual, relaciones espaciales y constancia de forma. La visión juega un papel importante en la adquisición de información y estas habilidades son necesarias en la vida diaria, incluso en la escuela. Los pacientes ambliopes con anisometropía tienen una densidad de conectividad funcional anómala y estas regiones afectadas están implicadas en la atención visuo-espacial, así como acciones visomotoras guiadas por la visión (Wang et al., 2014), por lo que los niños con ambliopía tendrán algunas dificultades en la escuela. El grupo de ambliopía mixta mejora significativamente en los percentiles generales y en los procesos complejos. El índice de procesos complejos se basa en los dos últimos sub-test Figura-Fondo y Cierre-Visual (Martin, 2006). Por lo tanto, el

grupo de ambliopía mixta es el que alcanza al final del período de tratamiento, un nivel similar al grupo de participantes no ambliópicos, aunque los tres grupos ambliópicos comenzaron con niveles similares.

Aunque los tamaños de las muestras en los grupos ambliópicos no estaban equilibrados, se observa que el grupo de MPL logra los mejores resultados seguido por el grupo de BPL, luego el grupo de PA y finalmente el grupo con terapia pasiva como el parche. Es decir, se sugiere que los tratamientos más activos, resultan ser más efectivos para mejorar las habilidades visuales-perceptivas que el uso del parche solamente. Incluso el tratamiento de aprendizaje perceptivo monocular ha demostrado ser beneficioso en términos de visión binocular (Chen et al., 2016; Zhang et al., 2014).

Los resultados de esta tesis, están de acuerdo con otros estudios sobre la combinación de MPL y parche para acelerar la recuperación de la ambliopía (Li et al., 2007). Igualmente coinciden en apoyar la posibilidad de que los tratamientos puedan ser complementarios, con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos con el uso de la corrección óptica y la oclusión, a la vez que mejorar los resultados en visión binocular (Lee & Kim, 2018).

### ***Resultados de las habilidades psicomotoras***

Por último, los resultados sobre las capacidades psicomotoras muestran que los niños ambliopes tienen peores habilidades motoras finas (coordinación ojo-mano) que los controles. Además, la entrevista semiestructurada muestra que la mayoría de los ambliopes, se acercan al texto al leer. Estos resultados están en línea con la literatura

que describe los déficits en habilidades motoras finas (Birch, 2013; Grant, Melmoth, Morgan, & Finlay, 2007; O'Connor et al., 2010; Webber et al., 2008a) y también en habilidades motoras gruesas (Engel-Yeger, 2008).

En el caso de las variables de lectura, se ha encontrado que los niños ambliópicos se sitúan más cerca del texto a leer que los niños sin ambliopía, un resultado que va en la dirección de la investigación que advierte de problemas en la comprensión de la lectura (Grant & Moseley, 2011; Kelly et al., 2015) Kugathasan, Partanen, Chu, Lyons, & Giaschi, 2019; Stifter et al., 2005), e influye en el rendimiento escolar. Sin embargo, el resto de las variables asociadas a la lectura no han sido significativas, lo que indica que se trata de un efecto débil y que debe ser verificado en estudios sucesivos, ya que los niños, especialmente los más pequeños, pueden no ser conscientes de algunas limitaciones. Así, estos resultados reafirman gran parte de las hipótesis, pero es necesario investigar más para aclarar las causas del deterioro de estas habilidades, que repercuten en el rendimiento académico de estos niños.

Se esperaba que las relaciones sociales presentaran diferencias significativas entre el grupo ambliópico y el control (Packwood et al., 1999), pero no ha sido así. La posible distorsión de la información de los padres (ya que los padres respondieron a los ítems de esta escala) podría ser la causa de la falta de diferencias. Sería interesante contrastar estas respuestas con otras fuentes de información (más objetivas que los padres) como por ejemplo los profesores.

## Limitaciones y líneas futuras

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, los límites del tamaño de la muestra para obtener datos concluyentes; es necesario ampliarlos para obtener resultados más representativos, por ejemplo, en cuanto a las diferencias por tipo de ambliopía. Tampoco se ha podido establecer una clasificación de la ambliopía, según el nivel de AV de partida (leve, moderada o severa). En segundo lugar, la ausencia de un grupo de control ambliópico no permite asegurar que las mejoras obtenidas después de los tratamientos, se deban a una etapa evolutiva o a los tratamientos. En tercer lugar, el programa de aprendizaje perceptivo "Caras Sonrientes" ha demostrado ser poco atractivo para los participantes, lo que ha empeorado la adherencia al tratamiento. En cuarto lugar, el control del uso del parche y el cumplimiento de las actividades en visión próxima, al no estar tecnológicamente monitoreado, sólo se disponía de la información que los padres registraban por escrito y se ha tenido que confiar en dicha información. En quinto lugar, no ha sido posible la comparación sistemática, con el grupo de tratamiento con aprendizaje perceptual binocular, debido a los inconvenientes surgidos. Por último, la evaluación de los aspectos de la lectura con pruebas validadas (y no basadas en el auto-informe) podría haber proporcionado información más precisa.

Como líneas futuras de trabajo queda pendiente analizar el comportamiento de la CSF en el grupo de participantes mayores de 9 años antes y después del tratamiento. Además, se cuenta con información acerca del proceso de tratamiento que los participantes han tenido antes de llegar al estudio, así como antecedentes familiares

de ambliopía, etc. Otro punto que merece ser estudiado, es el grupo de niños/as que llegaron en la fase de reclutamiento y no fueron incluidos en el estudio porque no cumplían el criterio de tener una diferencia interocular  $\geq 2$  líneas logMAR. Todos ellos habían sido dados de alta por los especialistas según el criterio mencionado. El análisis de este grupo podría responder ayudar a las siguientes preguntas: ¿es la sensibilidad al contraste de estos niños, que han mejorado la AV, igual al grupo control sin ambliopía?, ¿las habilidades perceptuales, psicomotoras y psicoeducativas son iguales al grupo control? Por último, ¿qué características tiene el ojo contralateral de este grupo de niños que ya no son considerados como ambliopes?

Tras todo lo analizado parece claro que la investigación en ambliopía debe seguir avanzando, a nivel de investigación básica y aplicada, para lograr profundizar en los déficits que presenta, así como en los tratamientos necesarios para una mejora global. Sería conveniente realizar estas investigaciones con una perspectiva multidisciplinar y multicéntrica.



## 10. Conclusiones/Conclusions





## 10. Conclusiones

1. Los datos estudiados, procedentes del PEDIG, han confirmado que la gafa debe ser el primer paso en el tratamiento de la ambliopía. Sin embargo, no es suficiente, ya que los porcentajes de mejora son bajos.
2. Los tratamientos activos, como parche con actividades en visión próxima y aprendizaje perceptual en monocular, han resultado ser más eficaces en la mejora de agudeza visual y estereopsis, que el tratamiento convencional de parche, en la población estudiada de 4 a 12 años.
3. Se sugiere que las actividades en visión próxima, sean tenidas en cuenta como tratamiento para la ambliopía junto con 2 horas de parche, con el fin de acortar la duración de la oclusión e incrementar los resultados. La combinación de varios tratamientos, como parche más actividades en visión próxima, podría acortar la duración del tratamiento.
4. Los tratamientos de aprendizaje perceptivo monocular y actividades en visión próxima, son capaces de transferir sus resultados a las mejoras en la función binocular, mejorando el umbral de estereopsis.

5. La tarea perceptual monocular ha resultado poco atractiva para los participantes del estudio, lo cual ha tenido repercusiones en la disminución del cumplimiento de la tarea.
6. El grupo con aprendizaje perceptual monocular ha mejorado la sensibilidad de contraste en menor medida que los grupos de parche y parche con actividades en visión próxima. El dispositivo utilizado podría no ofrecer la suficiente precisión para detectar cambios en la sensibilidad al contraste.
7. La sensibilidad al contraste es una magnitud de interés para la población ambliope, al haberse detectado que algunos pacientes que mejoran su AV no mejoran necesariamente la CSF a medias y bajas frecuencias. Sin embargo, la fiabilidad del test Topcon CC-100 no es suficiente para realizar juicios clínicos fiables con estos pacientes.
8. El estudio de la sensibilidad a las frecuencias 12 y 18 cpg es de interés, ya que sus valores pueden ser un discriminador óptimo, después de la agudeza visual, para diferenciar la población ambliope de la población no ambliope.
9. La población con ambliopía, de 4 a <12 años presenta disminución de algunas habilidades visuo-perceptuales, como las relaciones espaciales y la memoria visual secuencial. Los tres tratamientos estudiados, con una duración de tres meses, han favorecido la mejora hasta acercarse a los parámetros de la población sin ambliopía.

10. La ambliopía tiene efectos negativos sobre la coordinación ojo-mano y sobre algunas variables de lectura, que podrían dificultar la adaptación escolar. Sin embargo, la ausencia de diferencias en las habilidades de adaptación social puede indicar que los déficits detectados, no son suficientes para influir en la adaptación psicosocial de los niños.

## Conclusions

1. Analysis of PEDIG data, have confirmed that spectacles should be the first step in amblyopia treatment. However, it is not enough, as the percentages of improvement are low.
2. Active treatments, such as patching combined with near vision activities and monocular perceptual learning, have proved to be more effective in improving visual acuity and stereopsis than conventional patch treatment, in the population studied from 4 to 12 years.
3. It is suggested that near vision activities be considered as treatment for amblyopia along with 2 hours of patch, in order to shorten the duration of the occlusion and improve the results. Combining several treatments, f.i. patching plus activities in near vision, may shorten the duration of treatment.

4. Treatments of monocular perceptual learning and near vision activities are able to transfer their results to improvements in binocular function, increasing stereopsis.
5. The monocular perceptual task has proved unattractive to study participants, which has had repercussions on decreased task compliance.
6. The group with monocular perceptual learning has improved contrast sensitivity to a lower extent than the patch and patch group with near vision activities. The device used may not be accurate enough to detect changes in contrast sensitivity.
7. The study of contrast sensitivity in amblyopes is relevant, since some patients may show improvements in AV but not in their CSFs, in the low to middle-range frequencies. However, the reliability of the Topcon CC100 device is not enough to achieve reliable clinical assessment of these patients.
8. The study of contrast sensitivity at 12 and 18 cpd is relevant, since these values may be an optimal discriminator, after visual acuity, to differentiate the amblyopic population from the non-amblyopic population.
9. The amblyopic population, from 4 to <12 years presents a decrease in some visuo-perceptual skills, such as spatial relationships and sequential visual memory. The three treatments studied, with duration of three months, have

favoured improvement to the point of approaching the parameters of the population without amblyopia.

10. Amblyopia has negative effects on hand-eye coordination and on some reading variables that could make school adaptation difficult. However, the absence of differences in social adaptation skills may indicate that the deficits detected are not sufficient to influence the psychosocial adaptation of children.



## Referencias





## References

- Aaen-Stockdale, C., & Hess, R. F. (2008). The amblyopic deficit for global motion is spatial scale invariant. *Vision Research*, *48*(19), 1965-1971. doi:10.1016/j.visres.2008.06.012
- Abramov, I., Hainline, L., Turkel, J., Lemerise, E., Smith, H., Gordon, J., & Petry, S. (1984). Rocket-ship psychophysics. assessing visual functioning in young children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *25*(11), 1307-1315.
- Agervi, P., Kugelberg, U., Kugelberg, M., Simonsson, G., Fornander, M., & Zetterström, C. (2009). Treatment of anisometropic amblyopia with spectacles or in combination with translucent Bangerter filters. *Ophthalmology*, *116*(8), 1475-1480. doi://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.02.023
- Ales, J. M., Appelbaum, L. G., Cottareau, B. R., & Norcia, A. M. (2013). The time course of shape discrimination in the human brain. *NeuroImage*, *67*, 77-88. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.044

- Allen, B., Spiegel, D. P., Thompson, B., Pestilli, F., & Rokers, B. (2015). Altered white matter in early visual pathways of humans with amblyopia. *Vision Research*, 114, 48-55. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2014.12.021
- Altintas, O., Yüksel, N., Ozkan, B., & Caglar, Y. (2005). Thickness of the retinal nerve fiber layer, macular thickness, and macular volume in patients with strabismic amblyopia. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 42(4), 216.
- Altmann, L., & Singer, W. (1986). Temporal integration in amblyopic vision. *Vision Research*, 26(12), 1959-1968. doi:0042-6989(86)90121-5
- Amitay, S., Zhang, Y., Jones, P. R., & Moore, D. R. (2014). Perceptual learning: Top to bottom. *Vision Research* 99,69-77. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2013.11.006
- Antal, A., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*, 12(16), 3553-3555. doi:10.1097/00001756-200111160-00036
- Antonio-Santos, A., Vedula, S. S., Hatt, S. R., & Powell, C. (2014). Occlusion for stimulus deprivation amblyopia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2): doi:10.1002/14651858.CD005136.pub3
- Araki, S., Miki, A., Goto, K., Yamashita, T., Takizawa, G., Haruishi, K., Yaoeda, K. (2017). Macular retinal and choroidal thickness in unilateral amblyopia using swept-source optical coherence

- tomography. *Bmc Ophthalmology*, 17(1), 167-13. doi:10.1186/s12886-017-0559-3
- Asper, L., Watt, K., & Khuu, S. (2018). Optical treatment of amblyopia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Optometry*, 101(4), 431-442. doi:10.1111/cxo.12657
- Astle, A. T., McGraw, P. V., & Webb, B. S. (2011). Can human amblyopia be treated in adulthood? *Strabismus*, 19(3), 99-109. doi:10.3109/09273972.2011.600420
- Atkinson, J., Anker, S., Rae, S., Hughes, C., & Braddick, O. (2002). A test battery of child development for examining functional vision (ABCDEFV). *Strabismus*, 10(4), 245-269. doi:10.1076/stra.10.4.245.13831
- Attebo, K., Mitchell, P., Cumming, R., Smith, W., Jolly, N., & Sparkes, R. (1998). Prevalence and cause of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology*, 105(1), 154-159. doi:10.1016/S0161-6420(98)91862-0
- Awan, M., Proudlock, F. A., & Gottlob, I. (2005). A randomized controlled trial of unilateral strabismic and mixed amblyopia using occlusion dose monitors to record compliance. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46(4), 1435-1439. doi:10.1167/iovs.04-0971
- Baeck, A., Rentmeesters, N., Holtackers, S., & Op de Beeck, Hans P. (2014). The effect of sleep in perceptual learning with complex

- objects. *Vision Research*, 99, 180-185.  
doi:10.1016/j.visres.2013.10.003
- Baker, D. H., & Meese, T. S. (2007). Binocular contrast interactions: Dichoptic masking is not a single process. *Vision Research*, 47(24), 3096-3107. doi:S0042-6989(07)00365-3
- Baker, D. H., Meese, T. S., & Georgeson, M. A. (2007). Binocular interaction: Contrast matching and contrast discrimination are predicted by the same model. *Spatial Vision*, 20(5), 397-413. doi:10.1163/156856807781503622
- Baker, D. H., Meese, T. S., & Hess, R. F. (2008). Contrast masking in strabismic amblyopia: Attenuation, noise, interocular suppression and binocular summation. *Vision Research*, 48(15), 1625-1640. doi:10.1016/j.visres.2008.04.017
- Baker, D. H., Meese, T. S., & Summers, R. J. (2007). Psychophysical evidence for two routes to suppression before binocular summation of signals in human vision. *Neuroscience*, 146(1), 435-448. doi://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.01.030
- Baker, D. H., Simard, M., Saint-Amour, D., & Hess, R. F. (2015). Steady-state contrast response functions provide a sensitive and objective index of amblyopic deficits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(2), 1208-1216. doi:10.1167/iovs.14-15611
- Bangerter, A. (1960). Occlusion in pleoptics and orthoptics. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde Und Für Augenärztliche Fortbildung*, 136, 305-331.

- Bangerter, A. (1946). *Behandlung von augenkrankheiten*, (pp.103) Bern: H. Huber.
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Dale, A. M., Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(2), 449-454. doi:0507062103
- Barnes, G. R., Li, X., Thompson, B., Singh, K. D., Dumoulin, S. O., & Hess, R. F. (2010). Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(3), 1432-1438. doi:10.1167/iovs.09-3931
- Barollo, M., Contemori, G., Battaglini, L., Pavan, A., & Casco, C. (2017). Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(5), 483-496. doi:10.3233/RNN-170731
- Barrett, B. T., Bradley, A., & Candy, T. R. (2013). The relationship between anisometropia and amblyopia. *Progress in Retinal and Eye Research*, 36, 120-158. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.05.001
- Barrett, B. T., Bradley, A., & McGraw, P. V. (2004). Understanding the neural basis of amblyopia. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 10(2), 106-117. doi:10.1177/1073858403262153

- Barrett, B. T., Panesar, G. K., Scally, A. J., & Pacey, I. E. (2013). Binocular summation and other forms of non-dominant eye contribution in individuals with strabismic amblyopia during habitual viewing. *PLoS One*, 8(10), e77871. doi:10.1371/journal.pone.0077871
- Barrett, B. T., Panesar, G. K., Scally, A. J., & Pacey, I. E. (2012). A limited role for suppression in the central field of individuals with strabismic amblyopia. *PLoS One*, 7(5), n/a. doi://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036611
- Basgöze, Z., Mackey, A. P., & Cooper, E. A. (2018). Plasticity and adaptation in adult binocular vision. *Current Biology*, 28(24), R1413. doi:10.1016/j.cub.2018.10.024
- Beazley, L. D., Illingworth, D. J., Jahn, A., & Greer, D. V. (1980). Contrast sensitivity in children and adults. *The British Journal of Ophthalmology*, 64(11), 863-866.
- Beck, R. W. (1998). The pediatric eye disease investigator group. *Journal of AAPOS : The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2(5), 255-256. doi:S1091-8531(98)90079-9
- Bedell, H. E., Yap, Y. L., & Flom, M. C. (1990). Fixational drift and nasal temporal pursuit asymmetries in strabismic amblyopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 31(5), 968-976.
- Bejjanki, V. R., Beck, J. M., Lu, Z. L., & Pouget, A. (2011). Perceptual learning as improved probabilistic inference in early sensory

- areas. *Nature Neuroscience*, 14(5), 642-648.  
doi:10.1038/nn.2796
- Benedek, G., Benedek, K., Kéri, S., & Janáky, M. (2003). The scotopic low-frequency spatial contrast sensitivity develops in children between the ages of 5 and 14 years. *Neuroscience Letters* 345(3), 161-164. doi://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00520-2
- Beston, B. R., Jones, D. G., & Murphy, K. M. (2010). Experience-dependent changes in excitatory and inhibitory receptor subunit expression in visual cortex. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 2, 138. doi:10.3389/fnsyn.2010.00138
- Betts, J., Mckay, J., Maruff, P., & Anderson, V. (2006). The development of sustained attention in children: The effect of age and task load. *Child Neuropsychology*, 12(3), 205-221. doi:10.1080/09297040500488522
- Bhola, R., Keech, R. V., Kutschke, P., Pfeifer, W., & Scott, W. E. (2006). Recurrence of amblyopia after occlusion therapy. *Ophthalmology*, 113(11), 2097-2100. doi://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.04.034
- Birch, E. E., Stager, D., Leffler, J., & Weakley, D. (1998). Early treatment of congenital unilateral cataract minimizes unequal competition. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39(9), 1560-1566.

- Birch, E. E., Swanson, W. H., & Wang, Y. (2000). Infant hyperacuity for radial deformation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 41(11), 3410-3414.
- Birch, E. E. (2013). Amblyopia and binocular vision. *Progress in Retinal and Eye Research*, 33, 67-84.  
doi:10.1016/j.preteyeres.2012.11.001
- Birch, E. E., & Kelly, K. R. (2017). Pediatric ophthalmology and childhood reading difficulties: Amblyopia and slow reading. *Journal of AAPOS*, 21(6), 442-444.  
doi:10.1016/j.jaapos.2017.06.013
- Birch, E., Williams, C., Drover, J., Fu, V., Cheng, C., Northstone, K., Adams, R. (2008). Randot® preschool stereoacuity test: Normative data and validity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 12(1), 23-26.  
doi://doi.org/10.1016/j.jaapos.2007.06.003
- Birnbaum, M. H., Koslowe, K., & Sanet, R. (1977). Success in amblyopia therapy as a function of age: A literature survey. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 54(5), 269-275.
- Blakemore, C., & Vital-Durand, F. (1986). Effects of visual deprivation on the development of the monkey's lateral geniculate nucleus. *The Journal of Physiology*, 380(1), 493-511.  
doi:10.1113/jphysiol.1986.sp016298

- Bland, J. M., & Altman, D. G. (2010). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *International Journal of Nursing Studies*, 47(8), 931-936. doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.10.001
- Born, R. T., & Bradley, D. C. (2005). Structure and function of visual area MT. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 157-189. doi:10.1146/annurev.neuro.26.041002.131052
- Bortner, M., & Birch, H. G. (1962). Perceptual and perceptual-motor dissociation in cerebral palsied children. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 134, 103-108.
- Bradley, A., & Freeman, R. D. (1981). Contrast sensitivity in anisometropic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 21(3), 467-476.
- Bradley, A., & Freeman, R. D. (1982). Contrast sensitivity in children. *Vision Research*, 22(8), 953-959. doi://doi.org/10.1016/0042-6989(82)90031-1
- Brandies, R., & Yehuda, S. (2008). The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 611-656. doi:10.1016/j.ncubiorev.2007.09.004
- Brown, T. (2009). An evaluation of the validity of the test of visual perceptual skills - revised (TVPS-R) using the rasch measurement model. *The British Journal of Occupational Therapy*, 72(2), 65-78.

- Bruce, A., Pacey, I. E., Bradbury, J. A., Scally, A. J., & Barrett, B. T. (2013). Bilateral changes in foveal structure in individuals with amblyopia. *Ophthalmology*, *120*(2), 395-403. doi:10.1016/j.ophtha.2012.07.088
- Buckley, J. G., Panesar, G. K., MacLellan, M. J., Pacey, I. E., & Barrett, B. T. (2010). Changes to control of adaptive gait in individuals with long-standing reduced stereoacuity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *51*(5), 2487-2495. doi:10.1167/iovs.09-3858
- Burian, H. M. (1969). Pathophysiologic basis of amblyopia and of its treatment. *American Journal of Ophthalmology*, *67*(1), 1-12. doi:0002-9394(69)90001-4
- Campbell, F. W., Hess, R. F., Watson, P. G., & Banks, R. (1978). Preliminary results of a physiologically based treatment of amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*, *62*(11), 748-755. doi:10.1136/bjo.62.11.748
- Campos, E. (1995). Amblyopia. *Survey of Ophthalmology*, *40*(1), 23-39. doi:S0039-6257(95)80044-1
- Carlton, J., & Kaltenthaler, E. (2011). Health-related quality of life measures (HRQoL) in patients with amblyopia and strabismus: A systematic review. *The British Journal of Ophthalmology*, *95*(3), 325-330. doi:10.1136/bjo.2009.178889
- Cass, K., & Tromans, C. (2008). A biometric investigation of ocular components in amblyopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *28*(5), 429-440. doi:10.1111/j.1475-1313.2008.00585.x

- Castiella JC, (1998). Agudeza visual. En *La refracción en el niño* (pp. 87-96). Aravaca (Madrid): Interamericana.
- Castren, E., & Hen, R. (2013). Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 259-267. doi://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2012.12.010
- Chalupa, L., & Werner, J. (2004). *The visual neurosciences*. Cambridge, MA [etc.]: MIT Press, 2004, 1, 481-493.
- Chan, P. L. C., & Chow, S. M. K. (2005). Reliability and validity of the test of visual-perceptual skills (non-motor)--revised for chinese preschoolers. *The American Journal of Occupational Therapy*, 59(4), 369-376. doi:10.5014/ajot.59.4.369
- Chang, Y., Lee, J. B., Kim, N. S., Lee, D. W., Chang, J. H., & Han, S. (2006). The effects of interocular differences in retinal illuminance on vision and binocularity. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 244(9), 1083-1088. doi:10.1007/s00417-005-0196-z
- Chatzistefanou, K. I., Theodossiadis, G. P., Damanakis, A. G., Ladas, I. D., Moschos, M. N., & Chimonidou, E. (2005). Contrast sensitivity in amblyopia: The fellow eye of untreated and successfully treated amblyopes. *Journal of AAPOS*, 9(5), 468-474. doi:S1091-8531(05)00121-7
- Chen, A. M., Manh, V., & Candy, T. R. (2018). Longitudinal evaluation of accommodation during treatment for unilateral amblyopia.

*Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(5), 2187-2196. doi:10.1167/iovs.17-22990

- Chen, N., Cai, P., Zhou, T., Thompson, B., & Fang, F. (2016). Perceptual learning modifies the functional specializations of visual cortical areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(20), 5724-5729. doi:10.1073/pnas.1524160113
- Chen, P., Chen, J., Fu, J., Chien, K., & Lu, D. (2008). A pilot study of anisometropic amblyopia improved in adults and children by perceptual learning: An alternative treatment to patching. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 28(5), 422-428. doi:10.1111/j.1475-1313.2008.00588.x
- Chen, P., Chen, J., Tai, M., Fu, J., Chang, C., & Lu, D. (2007). Anisometropic amblyopia treated with spectacle correction alone: Possible factors predicting success and time to start patching. *American Journal of Ophthalmology*, 143(1), 54-60. doi:10.1016/j.ajo.2006.09.027
- Chen, Z., Li, J., Liu, J., Cai, X., Yuan, J., Deng, D., & Yu, M. (2016). Monocular perceptual learning of contrast detection facilitates binocular combination in adults with anisometropic amblyopia. *Scientific Reports*, 6, 20187. doi:10.1038/srep20187
- Ching, F. C., Parks, M. M., & Friendly, D. S. (1986). Practical management of amblyopia. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 23(1), 12-16.

- Choong, Y. F., Lukman, H., Martin, S., & Laws, D. E. (2004). Childhood amblyopia treatment: Psychosocial implications for patients and primary carers. *Eye*, 18(4), 369-375. doi:10.1038/sj.eye.6700647
- Chua, B., & Mitchell, P. (2004). Consequences of amblyopia on education, occupation, and long term vision loss. *British Journal of Ophthalmology*, 88(9), 1119-1121. doi:10.1136/bjo.2004.041863
- Ciuffreda, K. J., Hokoda, S. C., Hung, G. K., & Semmlow, J. L. (1984). Accommodative stimulus/response function in human amblyopia. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 56(4), 303-326.
- Ciuffreda, Kenneth J., Levi D. M., Selenow A.. (1991). *Amblyopia: Basic and clinical aspects*. United States: Retrieved from <http://catalog.hathitrust.org/Record/002235270>
- Clarke, M. P., Wright, C. M., Hrisos, S., Anderson, J. D., Henderson, J., & Richardson, S. R. (2003). Randomised controlled trial of treatment of unilateral visual impairment detected at preschool vision screening. *British Medical Journal*, 327(7426), 1251-1254. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0345172348&partnerID=40&md5=d0d7a9d529bb769953c99f9bd15c83d5>
- Clarke, W. N., & Noel, L. P. (1990). Prognostic indicators for avoiding occlusion therapy in anisometric amblyopia. *American Orthoptic Journal*, 40, 57-63. Retrieved from

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0025633077&partnerID=40&md5=170a16291e0089fdcc9e2709b21d2c7a>

- Cleary, M. (2000). Efficacy of occlusion for strabismic amblyopia: Can an optimal duration be identified? *British Journal of Ophthalmology*, 84(6), 572-578. doi:10.1136/bjo.84.6.572
- Cole, S. R., Beck, R. W., Moke, P. S., Celano, M. P., Drews, C. D., Repka, M. X., ... Kip, K. E. (2001). The amblyopia treatment index. *Journal of AAPOS*, 5(4), 250-254. doi:10.1067/mpa.2001.117097
- Conner, I. P., Odom, J. V., Schwartz, T. L., & Mendola, J. D. (2007). Retinotopic maps and foveal suppression in the visual cortex of amblyopic adults. *The Journal of Physiology*, 583(1), 159-173. doi:jphysiol.2007.136242
- Cotter, S. A. (2006). Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology*, 1549-4713 doi://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.068
- Cotter, S.A., Foster, N.C., Holmes, J.M., Melia, B.M, Wallace, D.K., Repka, M.X., Tamkins, S.M., Kraker, R.T., ... Suh, D.W., & Writing Committee for the Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2012). Optical treatment of strabismic and combined Strabismic–Anisometropic amblyopia. *Ophthalmology*, 119(1), 150-158. doi:10.1016/j.ophtha.2011.06.043
- Cotter, S. A., Edwards, A. R., Arnold, R. W., Astle, W. F., Barnhardt, C. N., Beck, R. W., Weise, K. K. (2007). Treatment of strabismic

- amblyopia with refractive correction. *American Journal of Ophthalmology*, 143(6), 1060-1063. doi://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.02.029
- Cotter, S. A., Foster, N. C., Holmes, J. M., Melia, B. M., Wallace, D. K., Repka, M. X., Suh, D. W. (2012). Optical treatment of strabismic and combined Strabismic–Anisometropic amblyopia. *Ophthalmology*, 119(1), 150-158. doi://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.06.043
- Daw, N. (1995). *Visual development*. New York: Plenum.
- De Fez, D. & Viqueira, V. (2014). *Fundamentos de percepción visual*. Alicante, ES: Universidad de Alicante.
- De Valois, R. L., Albrecht, D. G., & Thorell, L. G. (1982). Spatial frequency selectivity of cells in macaque visual cortex. *Vision Research*, 22(5), 545-559. doi:10.1016/0042-6989(82)90113-4
- De Weger, C., van den Brom, Henry J. B., & Lindeboom, R. (2010). Termination of amblyopia treatment: When to stop follow-up visits and risk factors for recurrence. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 47(6), 338-346. doi:10.3928/01913913-20100218-03
- Deveau, J., Lovcik, G., & Seitz, A. R. (2014). Broad-based visual benefits from training with an integrated perceptual-learning video game. *Vision Research*, 99, 134-140. doi:10.1016/j.visres.2013.12.015

- Ding, J., & Levi, D. M. (2011). Recovery of stereopsis through perceptual learning in human adults with abnormal binocular vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 733. doi:10.1073/pnas.1105183108
- Ding, J., & Levi, D. M. (2016). Binocular contrast discrimination needs monocular multiplicative noise. *Journal of Vision*, 16(5), 12. doi:10.1167/16.5.12
- Dobson, V., Harvey, E. M., Miller, J. M., & Clifford-Donaldson, C. E. (2008). Anisometropia prevalence in a highly astigmatic school-aged population. *Optometry and Vision Science*, 85(7), 512-519.
- Donnelly, U. M., Stewart, N. M., & Hollinger, M. (2005). Prevalence and outcomes of childhood visual disorders. *Ophthalmic Epidemiology*, 12(4), 243-250. doi:H8443W2411237063
- Dosher, B. A., Jeter, P., Liu, J., & Lu, Z. L. (2013). An integrated reweighting theory of perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(33), 13678-13683. doi:10.1073/pnas.1312552110
- Drover, J. R., Courage, M. L., Dalton, S. M., & Adams, R. J. (2006). Accuracy of the contrast sensitivity card test for infants: Retest variability and prediction of spatial resolution. *Optometry and Vision Science*, 83(4), 228-232. doi:10.1097/01.opx.0000214315.36633.be

- Dumoulin, S. O., Baker Jr, C. L., Hess, R. F., & Evans, A. C. (2003). Cortical specialization for processing first- and second-order motion. *Cerebral Cortex*, 13(12), 1375-1385. doi:10.1093/cercor/bhg085
- Eastgate, R. M., Griffiths, G. D., Waddingham, P. E., Moody, A. D., Butler, T. K., Cobb, S. V., ... Brown, S. M. (2006). Modified virtual reality technology for treatment of amblyopia. *Eye (London, England)*, 20(3), 370-374. doi:6701882
- Elleberg, D., Lewis, T. L., Maurer, D., Brar, S., & Brent, H. P. (2002). Better perception of global motion after monocular than after binocular deprivation. *Vision Research*, 42(2), 169-179. doi:10.1016/S0042-6989(01)00278-4
- El-Shamayleh, Y., Kiorpes, L., Kohn, A., & Movshon, J. A. (2010). Visual motion processing by neurons in area MT of macaque monkeys with experimental amblyopia. *Journal of Neuroscience*, 30(36), 12198-12209. doi:10.1523/JNEUROSCI.3055-10.2010
- Engel-Yeger, B. (2008). Evaluation of gross motor abilities and self perception in children with amblyopia. *Disability and Rehabilitation*, 30(4), 243-248. doi:10.1080/09638280701257221
- Epelbaum, M., Milleret, C., Buisseret, P., & Dufier, J. L. (1993). The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology*, 100(3), 323-327. doi:S0161-6420(93)31647-7
- Evans, B. J., Yu, C. S., Massa, E., & Mathews, J. E. (2011). Randomised controlled trial of intermittent photic stimulation for

- treating amblyopia in older children and adults: IPS active amblyopia therapy. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 31(1), 56-68. doi:10.1111/j.1475-1313.2010.00801.x
- Farivar, R., Thompson, B., Mansouri, B., & Hess, R. F. (2011). Interocular suppression in strabismic amblyopia results in an attenuated and delayed hemodynamic response function in early visual cortex. *Journal of Vision*, 11(14), 10.1167/11.14.16. doi:10.1167/11.14.16
- Felius, J., Beauchamp, G. R., Stager DR, S., Van De Graaf, E S, & Simonsz, H. J. (2007). The amblyopia and strabismus questionnaire: English translation, validation, and subscales. *American Journal of Ophthalmology*, 143(2), 305-310. doi:S0002-9394(06)01100-7
- Fielder, A. R. (2002). Amblyopia and disability. In M. Moseley & A. Fielder (Ed.), *Amblyopia: A multidisciplinary approach*. (pp. 105-114). Oxford, UK: Butterworth-Heinemann.
- Fiorentini, A., & Berardi, N. (1981). Learning in grating waveform discrimination: Specificity for orientation and spatial frequency. *Vision Research*, 21(7), 1149-1158. doi:10.1016/0042-6989(81)90017-1
- Friedman, D. S., Repka, M. X., Katz, J., Giordano, L., Ibrionke, J., Hawse, P., & Tielsch, J. M. (2009). Prevalence of amblyopia and strabismus in white and african american children aged 6 through 71 months. The Baltimore Pediatric Eye Disease Study.

*Ophthalmology*, 116(11), 2128-2134.  
doi://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.034

Fronius, M., Cirina, L., Cordey, A., & Ohrloff, C. (2005). Visual improvement during psychophysical training in an adult amblyopic eye following visual loss in the contralateral eye. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 243(3), 278-280. doi:10.1007/s00417-004-1014-8

Fronius, M., Cirina, L., Kuhli, C., Cordey, A., & Ohrloff, C. (2006). Training the adult amblyopic eye with "perceptual learning" after vision loss in the non-amblyopic eye. *Strabismus*, 14(2), 75-79.

Gardner, M. F. (1982). *Test of Visual-Perceptual Skills (non-motor)*. (1st ed.). San Francisco, CA: Psychological and Educational Publications.

Gardner, M. F. (1996). *Test of Visual Perceptual Skills (non-motor)—revised* (Revised ed.). San Francisco, CA: Psychological & Educational Publications.

Giaschi, D., Lo, R., Narasimhan, S., Lyons, C., & Wilcox, L. M. (2013). Sparring of coarse stereopsis in stereodeficient children with a history of amblyopia. *Journal of Vision*, 13(10), 17.

Giaschi, D., Narasimhan, S., Solski, A., & Harrison, E. (2013). On the typical development of stereopsis: Fine and coarse processing. *Vision Research*, 89, 65-71.

- Gilbert, C. D., Sigman, M., & Crist, R. E. (2001). The neural basis of perceptual learning. *Neuron*, 31(5), 681-697. doi:S0896-6273(01)00424-X
- Giordano, L., Friedman, D. S., Repka, M. X., Katz, J., Ibrionke, J., Hawes, P., & Tielsch, J. M. (2009). Prevalence of refractive error among preschool children in an urban population: The Baltimore Pediatric Eye Disease Study. *Ophthalmology*, 116(4), 739-746.e4. doi:10.1016/j.opthta.2008.12.030
- Gonzalez, D. A., & Niechwiej-Szwedo, E. (2016). The effects of monocular viewing on hand-eye coordination during sequential grasping and placing movements. *Vision Research*, 128, 30-38. doi://doi.org/10.1016/j.visres.2016.08.006
- Gori, S., & Facoetti, A. (2014). Perceptual learning as a possible new approach for remediation and prevention of developmental dyslexia. *Vision Research*, 99, 78-87. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2013.11.011
- Gould, A., Fishkoff, D., & Galin, M. A. (1970). Active visual stimulation: A method of treatment of amblyopia in the older patient. *American Orthoptic Journal*, 20, 39-45.
- Grant, S., & Moseley, M. J. (2011). Amblyopia and real-world visuomotor tasks. *Strabismus*, 19(3), 119-128. doi:10.3109/09273972.2011.600423

- Grant, S., Melmoth, D. R., Morgan, M. J., & Finlay, A. L. (2007). Prehension deficits in amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(3), 1139-1148. doi:10.1167/iovs.06-0976
- Griffin, J. R., Grisham J.D. (2002). *Binocular anomalies : Diagnosis and vision therapy* (4th ed.). Boston, MA: Butterworth-Heinemann. Retrieved from <http://catalog.hathitrust.org/Record/004279904>
- Groenewoud, J. H., Tjiam, A. M., Lantau, V. K., Hoogeveen, W. C., de Faber, J. T., Juttmann, R. E., Simonsz, H. J. (2010). Rotterdam AMblyopia screening effectiveness study: Detection and causes of amblyopia in a large birth cohort. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(7), 3476-3484. doi:10.1167/iovs.08-3352
- Gross, C. G. (2008). Single neuron studies of inferior temporal cortex. *Neuropsychologia*, 46(3), 841-852. doi://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.009
- Gstalter, R. J., & Green, D. G. (1971). Laser interferometric acuity in amblyopia. *Journal of Pediatric Ophthalmology*, 8(4), 251.
- Gumustas, S., Altintas, O., Anik, Y., Kaya, A., Altintas, L., Inan, N., & Ali, D. (2013). Anterior visual pathways in amblyopia: Quantitative assessment with diffusion tensor imaging. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 50(6), 369-374.
- Gunton, K. B. (2013). Advances in amblyopia: What have we learned from PEDIG trials? *Pediatrics*, 131(3), 540-547. doi:10.1542/peds.2012-1622

- Hamm, L. M., Black, J., Dai, S., & Thompson, B. (2014). Global processing in amblyopia: A review. *Frontiers in Psychology*, 5, 583. doi:10.3389/fpsyg.2014.00583
- Harrad, R., Sengpiel, F., & Blakemore, C. (1996). Physiology of suppression in strabismic amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*, 80(4), 373-377. doi:10.1136/bjo.80.4.373
- Harwerth, R. S., & Levi, D. M. (1978). A sensory mechanism for amblyopia: Psychophysical studies. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 55(3), 151-162.
- Hashemi, H., Pakzad, R., Yekta, A., Bostamzad, P., Aghamirsalim, M., Sardari, S., Khabazkhoob, M. (2018). Global and regional estimates of prevalence of amblyopia: A systematic review and meta-analysis. *Strabismus*, 26(4), 168-183. doi:10.1080/09273972.2018.1500618
- Hess, R. F. (2001). Amblyopia: Site unseen. *Clinical & Experimental Optometry*, 84(6), 321-336. doi:ceo846321
- Hess, R. F., Babu, R. J., Clavagnier, S., Black, J., Bobier, W., & Thompson, B. (2014b). The iPod binocular home-based treatment for amblyopia in adults: Efficacy and compliance. *Clinical & Experimental Optometry*, 97(5), 389-398. doi:10.1111/cxo.12192
- Hess, R. F., & Howell, E. R. (1977). The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: Evidence for a two type classification. *Vision Research*, 17(9), 1049-1055. doi:0042-6989(77)90009-8

- Hess, R. F., Li, X., Lu, G., Thompson, B., & Hansen, B. C. (2010b). The contrast dependence of the cortical fMRI deficit in amblyopia; a selective loss at higher contrasts. *Human Brain Mapping, 31*(8), 1233-1248. doi:10.1002/hbm.20931
- Hess, R. F., Li, X., Mansouri, B., Thompson, B., & Hansen, B. C. (2009b). Selectivity as well as sensitivity loss characterizes the cortical spatial frequency deficit in amblyopia. *Human Brain Mapping, 30*(12), 4054-4069. doi:10.1002/hbm.20829
- Hess, R. F., Mansouri, B., & Thompson, B. (2010c). A binocular approach to treating amblyopia: Antisuppression therapy. *Optometry and Vision Science, 87*(9), 697-704. doi:10.1097/OPX.0b013e3181ea18e9
- Hess, R. F., Mansouri, B., Thompson, B., & Gheorghiu, E. (2009a). Latent stereopsis for motion in depth in strabismic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 50*(10), 5006-5016. doi:10.1167/iovs.09-3551
- Hess, R. F., Pointer, J. S., Simmers, A., & Bex, P. (2003b). Border distinctness in amblyopia. *Vision Research, 43*(21), 2255-2264. doi:S0042698903004048
- Hess, R. F., Thompson, B., & Baker, D. H. (2014a). Binocular vision in amblyopia: Structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic and Physiological Optics, 34*(2), 146-162. doi:10.1111/opo.12123
- Hess, R. F., Thompson, B., Black, J. M., Machara, G., Zhang, P., Bobier, W. R., & Cooperstock, J. (2012). An iPod treatment of

- amblyopia: An updated binocular approach. *Optometry*, 83(2), 87-94.
- Hess, R. F., Thompson, B., Gole, G. A., & Mullen, K. T. (2010a). The amblyopic deficit and its relationship to geniculo-cortical processing streams. *Journal of Neurophysiology*, 104(1), 475-483. doi:10.1152/jn.01060.2009
- Hess, R. F., Wang, Y. Z., Demanins, R., Wilkinson, F., & Wilson, H. R. (1999). A deficit in strabismic amblyopia for global shape detection. *Vision Research*, 39(5), 901-914. doi:S0042698998001576
- Hess, R. F., Campbell, F. W., & Greenhalgh, T. (1978). Nature of neural abnormality in human amblyopia - neural aberrations and neural sensitivity loss. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 377(3), 201-207. doi:10.1007/BF00584273
- Hess, R. F., Hayes, A., & Field, D. J. (2003a). Contour integration and cortical processing. *Journal of Physiology - Paris*, 97(2), 105-119. doi:10.1016/j.jphysparis.2003.09.013
- Hess, R. F. (1991). The site and nature of suppression in squint amblyopia. *Vision Research*, 31(1), 111-117. doi:10.1016/0042-6989(91)90078-J
- Hess, R. F., & Pointer, J. S. (1985). Differences in the neural basis of human amblyopia - the distribution of the anomaly across the visual-field. *Vision Research*, 25(11), 1577-1582 doi:10.1016/0042-6989(85)90128-2

- Hess, R. F., & Anderson, S. J. (1993). Motion sensitivity and spatial undersampling in amblyopia. *Vision Research*, 33(7), 881-896. doi:10.1016/0042-6989(93)90071-4
- Hess, R. F., Mansouri, B., Dakin, S. C., & Allen, H. A. (2006). Integration of local motion is normal in amblyopia. *Journal of the Optical Society of America A: Optics and Image Science, and Vision*, 23(5), 986-992. doi:10.1364/JOSAA.23.000986
- Hess, R. F., & Thompson, B. (2015). Amblyopia and the binocular approach to its therapy. *Vision Research*, 114, 4-16. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2015.02.009
- Holmes, J. M., & Clarke, M. P. (2006). Amblyopia. *Lancet*, 367(9519), 1343-1351. doi:S0140-6736(06)68581-4
- Holmes, J. M., Edwards, A. R., Beck, R. W., Arnold, R. W., Johnson, D. A., Klimek, D. L., ... Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2005). A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *Journal of AAPOS*, 9(2), 129-136. doi:10.1016/j.jaapos.2004.12.014
- Holmes, J. M., Lyon, D. W., Samara, O. D., Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2008a). A randomized trial of near versus distance activities while patching for amblyopia in children aged 3 to less than 7 years. *Ophthalmology*, 115(11), 2071-2078.e5. doi:10.1016/j.opthta.2008.06.031
- Holmes, J. M., & PEDIG. (2003). Amblyopia 6 hours patching in severe amblyopia children. *Ophthalmology*, 110, 2075-2087.

- Holmes, J. M., Strauber, S., Quinn, G. E., Cole, S. R., Feliuss, J., Kulp, M., & Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2008b). Further validation of the amblyopia treatment index parental questionnaire. *Journal of AAPOS*, 12(6), 581-584. doi:10.1016/j.jaapos.2008.04.017
- Holmes, J. M. (2005). A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *Journal of AAPOS*, 9(2), 129-136. doi:10.1016/j.jaapos.2004.12.014
- Holmes, J. M., Beck, R. W., Kraker, R. T., Cole, S. R., Repka, M. X., Birch, E. E., Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2003). Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study. *Archives of Ophthalmology*, 121(11), 1625-1632. doi:10.1001/archopht.121.11.1625
- Holmes, J. M., Manh, V. M., Lazar, E. L., Beck, R. W., Birch, E. E., Kraker, R. T., for the Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2016). Effect of a binocular iPad game vs part-time patching in children aged 5 to 12 years with amblyopia: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 134(12), 1391-1400. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4262
- Holmes, J. M., Melia, M., Bradfield, Y. S., Cruz, O. A., & Forbes, B. (2007). Factors associated with recurrence of amblyopia on cessation of patching. *Ophthalmology*, 114(8), 1427-1432. doi:10.1016/j.ophtha.2006.11.023

- Holmes, J. M., Repka, M. X., Kraker, R. T., & Clarke, M. P. (2006). The treatment of amblyopia. *Strabismus*, 14(1), 37-42. doi:10.1080/09273970500536227
- Holopigian, K., Blake, R., & Greenwald, M. J. (1986). Selective losses in binocular vision in anisometropic amblyopes. *Vision Research*, 26(4), 621-630. doi:0042-6989(86)90010-6
- Hooks, B. M., & Chen, C. (2007). Critical periods in the visual system: Changing views for a model of experience-dependent plasticity. *Neuron*, 56(2), 312-326. doi:S0896-6273(07)00758-1
- Horton, J. C., & Hocking, D. R. (1997). Timing of the critical period for plasticity of ocular dominance columns in macaque striate cortex. *Journal of Neuroscience*, 17(10), 3684-3709.
- Hoyt, C., & Taylor, D. (2013). *Pediatric ophthalmology and strabismus* (4th ed.) Elsevier Health Sciences. Retrieved from <http://www.r2library.com/resource/title/9780702046919>
- Hrisos, S., Clarke, M. P., & Wright, C. M. (2004). The emotional impact of amblyopia treatment in preschool children: Randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 111(8), 1550-1556. doi:10.1016/j.opthta.2003.12.059
- Huang, C. B., Lu, Z. L., & Zhou, Y. (2009). Mechanisms underlying perceptual learning of contrast detection in adults with anisometropic amblyopia. *Journal of Vision*, 9(11), 24. doi:10.1167/9.11.24

- Huang, L., Sun, X., Luo, G., Liu, S., Liu, R., Mansouri, B., Wang, A. H. (2014). Interocular shift of visual attention enhances stereopsis and visual acuities of anisometropic amblyopes beyond the critical period of visual development: A novel approach. *Journal of Ophthalmology*, 615213. doi:10.1155/2014/615213
- Huang, X. J., Stodieck, S. K., Goetze, B., Cui, L., Wong, M. H., Wenzel, C., Schluter, O. M. (2015). Progressive maturation of silent synapses governs the duration of a critical period. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(24), 7347.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cats striate cortex. *Journal of Physiology-London*, 148(3), 574-591. doi:10.1113/jphysiol.1959.sp006308
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in cats visual cortex. *Journal of Physiology-London*, 160(1), 106. doi:10.1113/jphysiol.1962.sp006837
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1963). Shape and arrangement of columns in cats striate cortex. *Journal of Physiology-London*, 165(3), 559. doi:10.1113/jphysiol.1963.sp007079
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). Period of susceptibility to physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *Journal of Physiology-London*, 206(2), 419. doi:10.1113/jphysiol.1970.sp009022

- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 278(961), 377-409.
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & Stryker, M. P. (1977). Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Nature*, 269(5626), 328-330.
- Huisman, T. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10(1A), 163-171. doi:10.1102/1470-7330.2010.9023
- Husk, J. S., & Hess, R. F. (2013). Global processing of orientation in amblyopia. *Vision Research*, 82(0), 22-30. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2013.02.005
- Hussain, Z., Astle, A. T., Webb, B. S., & McGraw, P. V. (2014). The challenges of developing a contrast-based video game for treatment of amblyopia. *Frontiers in Psychology*, 5, 1210. doi:10.3389/fpsyg.2014.01210
- Hussain, Z., Webb, B. S., W., Astle, A. T., & McGraw, P. V. (2012). Perceptual learning reduces crowding in amblyopia and in the normal periphery. *The Journal of Neuroscience*, 32(2), 474-480. doi:10.1523/JNEUROSCI.3845-11.2012
- Huttunen, H. J., Palva, J. M., Lindberg, L., Palva, S., Saarela, V., Karvonen, E., ... Uusitalo, H. (2018). Fluoxetine does not enhance

- the effect of perceptual learning on visual function in adults with amblyopia. *Scientific Reports*, 8(1), 12830. doi://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-31169-z
- Huynh, S. C., Samarawickrama, C., Wang, X. Y., Rochtchina, E., Wong, T. Y., Gole, G. A., ... Mitchell, P. (2009). Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: The sydney childhood eye study. *Ophthalmology*, 116(9), 1604-1609. doi:10.1016/j.ophttha.2009.03.013
- Ingram, R. M., Gill, L. E., & Lambert, T. W. (2003). Emmetropisation in normal and strabismic children and the associated changes of anisometropia. *Strabismus*, 11(2), 71-84.
- Jampolsky, A. (1955). Characteristics of suppression in strabismus. *A.M.A. Archives of Ophthalmology*, 54(5), 683-696.
- Jampolsky, A., Flom, B. C., Weymouth, F. W., & Moses, L. E. (1955). Unequal corrected visual acuity as related to anisometropia. *Archives of Ophthalmology*, 54(6), 893-905. doi:10.1001/archopht.1955.00930020899013
- Jindra, L. F., Zemon, V. (1989). Contrast sensitivity testing: a more complete assessment of vision. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 15(2), 141-148. doi:S0886-3350(89)80002-1
- Johnson, A., Sandford, J., & Tyndall, J. (2003). Written and verbal information versus verbal information only for patients being discharged from acute hospital settings to home. *The Cochrane*

*Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD003716.  
doi:10.1002/14651858.CD003716

Joly, O., & Franko, E. (2014). Neuroimaging of amblyopia and binocular vision: A review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 62. doi:10.3389/fnint.2014.00062

Kanonidou, E., Proudlock, F. A., & Gottlob, I. (2010). Reading strategies in mild to moderate strabismic amblyopia: An eye movement investigation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(7), 3502-3508. doi:10.1167/iovs.09-4236

Kanonidou, E. (2011). Amblyopia: A mini review of the literature. *International Ophthalmology*, 31(3), 249-56. doi:10.1007/s10792-011-9434-z

Kanski, J. J., Bowling, B., Nischal, K. K., & Pearson, A. (2012). *Oftalmología clínica* (7a ed.). Barcelona etc.: Elsevier.

Kasem, M. A., & Badawi, A. E. (2017). Changes in macular parameters in different types of amblyopia: Optical coherence tomography study. *Clinical Ophthalmology*, 11, 1407-1416.

Kehrein, S., Kohnen, T., & Fronius, M. (2016). Dynamics of interocular suppression in amblyopic children during electronically monitored occlusion therapy: First insight. *Strabismus*, 24(2), 51-62. doi:10.3109/09273972.2016.1170047

Kelly, K. R., & Birch, E. E. (2019). Clarifications to consider regarding multiple-choice answer form completion time in children with

- amblyopia and strabismus. *JAMA Ophthalmology*, 137(5), 582-583. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.0133
- Kelly, K. R., Jost, R. M., Dao, L., Beauchamp, C. L., Leffler, J. N., & Birch, E. E. (2016a). Binocular iPad game vs patching for treatment of amblyopia in children: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 134(12), 1402-1408. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4224
- Kelly, K. R., Jost, R. M., De La Cruz, A., & Birch, E. E. (2015). Amblyopic children read more slowly than controls under natural, binocular reading conditions. *Journal of AAPOS*, 19(6), 515-520. doi:10.1016/j.jaapos.2015.09.002
- Kelly, K. R., Cheng-Patel, C. S., Jost, R. M., Wang, Y. & Birch, E. E. (2019). Fixation instability during binocular viewing in anisometropic and strabismic children. *Experimental Eye Research*, 183, 29-37. doi:10.1016/j.exer.2018.07.013
- Kelly, K. R., Jost, R. M., Dao, L., Beauchamp, C. L., Leffler, J. N., & Birch, E. E. (2016b). Binocular iPad game treatment for amblyopia is more successful than patching. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(12).
- Kim, S., Stephenson, M. C., Morris, P. G., & Jackson, S. R. (2014). tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: A 7T magnetic resonance spectroscopy study. *NeuroImage*, 99, 237-243. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.070

- Kim, S. J., Jeon, H., Jung, J. H., Lee, K. M., & Choi, H. Y. (2018). Comparison between over-glasses patching and adhesive patching for children with moderate amblyopia: A prospective randomized clinical trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 256(2), 429-437. doi:10.1007/s00417-017-3851-2
- Kiorpes, L., Kiper, D. C., O'Keefe, L. P., Cavanaugh, J. R., & Movshon, J. A. (1998). Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *The Journal of Neuroscience*, 18(16), 6411-6424.
- Kiorpes, L., & McKee, S. P. (1999). Neural mechanisms underlying amblyopia. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(4), 480-486.
- Kiorpes, L. (2006). Visual processing in amblyopia: Animal studies. *Strabismus*, 14(1), 3-10. doi:10.1080/09273970500536193
- Kivlin, J. D., & Flynn, J. T. (1981). Therapy of anisometropic amblyopia. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 18(5), 47-56.
- Klimek, D. L., Cruz, O. A., Scott, W. E., & Davitt, B. V. (2004). Isoametropic amblyopia due to high hyperopia in children. *Journal of AAPOS*, 8(4), 310-313. doi:10.1016/j.jaapos.2004.05.007
- Knox, P. J., Simmers, A. J., Gray, L. S., & Cleary, M. (2012). An exploratory study: Prolonged periods of binocular stimulation can provide an effective treatment for childhood amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(2), 817-824. doi:10.1167/iovs.11-8219

- Knudsen, E. I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8), 1412-1425. doi:10.1162/0898929042304796
- Koklanis, K., Abel, L. A., & Aroni, R. (2006). Psychosocial impact of amblyopia and its treatment: A multidisciplinary study. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 34(8), 743-750. doi:CEO1317
- Kourtzi, Z., Bulthoff, H. H., Erb, M., & Grodd, W. (2010). Shape processing in the human motion area MT/MST. *Journal of Vision*, 2(7), 122. doi:10.1167/2.7.122
- Kozma, P., & Kiorpes, L. (2003). Contour integration in amblyopic monkeys. *Visual Neuroscience*, 20(5), 577-588. doi:10.1017/S0952523803205113
- Krásný, J., Brunnerová, R., Průhová, S., Treslová, L., Dittertová, L., Vosáhlo, J., ... Lebl, J. (2006). The contrast sensitivity test in early detection of ocular changes in children, teenagers, and young adults with diabetes mellitus type I. *Ceska a Slovenska Oftalmologie*, 62(6), 381.
- Krumholtz, I., & FitzGerald, D. (1999). Efficacy of treatment modalities in refractive amblyopia. *Journal of the American Optometric Association*, 70(6), 399-404.
- Kundu, P., Voon, V., Balchandani, P., Lombardo, M. V., Poser, B. A., & Bandettini, P. A. (2017). Multi-echo fMRI: A review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals.

- Neuroimage*, 154, 59-80.  
doi://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.033
- Kvarnstrom, G., Jakobsson, P., & Lennerstrand, G. (2001). Visual screening of swedish children: An ophthalmological evaluation. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(3), 240-244.  
doi:aos790306
- Kwon, M., Wiecek, E., Dakin, S. C., & Bex, P. J. (2015). Spatial-frequency dependent binocular imbalance in amblyopia. *Scientific Reports*, 5, 17181. doi:10.1038/srep17181
- Lang, J. (1968). Evaluation in small angle strabismus or microtropia. *International strabismus symposium* (pp. 219-222). Basel, CH: S. Karger AG. doi:10.1159/000390840 Retrieved from <https://www.karger.com/Article/FullText/390840>
- Lang, J. (1999). An efficient treatment and new criteria for cure of strabismic amblyopia: Reading and bangarter foils. *Binocular Vision & Strabismus Quarterly*, 14(1), 9-10.
- Laria, C., Piñero, D. P., & Alió, J. L. (2011). Characterization of bangarter filter effect in mild and moderate anisometric amblyopia: Predictive factors for the visual outcome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 249(5), 759-66. doi:10.1007/s00417-010-1564-x
- Larsson, E., Rydberg, A., & Holmström, G. (2006). Contrast sensitivity in 10 year old preterm and full term children: A population based

- study. *British Journal of Ophthalmology*, 90(1), 87-90. doi:10.1136/bjo.2005.081653
- Leat, S. J., & Wegmann, D. (2004). Clinical testing of contrast sensitivity in children: Age-related norms and validity. *Optometry and Vision Science*, 81(4), 245-254. doi:10.1097/00006324-200404000-00010
- Leat, S. J., Yadav, N. K., Irving, E. L. (2009). Development of visual acuity and contrast sensitivity in children. *Journal of Optometry*, 2(1), 19-26. doi:10.3921/joptom.2009.19
- Lee, H., & Kim, S. (2018). Effectiveness of binocularity-stimulating treatment in children with residual amblyopia following occlusion. *BMC Ophthalmology*, 18(1), 1-6. doi:10.1186/s12886-018-0922-z
- LeVay, S., Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 191(1), 1-51.
- Levi, D. M., & Carney, T. (2011a). The effect of flankers on three tasks in central, peripheral, and amblyopic vision. *Journal of Vision*, 11(1), 10. doi:10.1167/11.1.10
- Levi, D. M., & Harwerth, R. S. (1978). Contrast evoked potentials in strabismic and anisometric amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 17(6), 571. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/659080>

- Levi, D. M., & Klein, S. (1982). Differences in vernier discrimination for grating between strabismic and anisometric amblyopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 23(3), 398-407.
- Levi, D. M., Klein, S. A., & Yap, Y. L. (1987). Positional uncertainty in peripheral and amblyopic vision. *Vision Research*, 27(4), 581-597.
- Levi, D. M., Polat, U., & Hu, Y. S. (1997). Improvement in vernier acuity in adults with amblyopia. practice makes better. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38(8), 1493-1510.
- Levi, D. M., Klein, S. A. (1985). Vernier acuity, crowding and amblyopia. *Vision Research*, 25(7), 979-991. doi:10.1016/0042-6989(85)90208-1
- Levi, D. M., Klein, S. A., & Hong, W. (1994a). Amblyopic and peripheral vernier acuity: A test-pedestal approach. *Vision Research*, 34(24), 3265-3292. doi:10.1016/0042-6989(94)90065-5
- Levi, D. M., Klein, S. A., & Hong, W. (1994b). Discrimination of position and contrast in amblyopic and peripheral vision. *Vision Research*, 34(24), 3293-3313. doi:10.1016/0042-6989(94)90066-3
- Levi, D. M., Knill, D. C., & Bavelier, D. (2015). Stereopsis and amblyopia: A mini-review. *Vision Research*, 114, 17-30. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2015.01.002
- Levi, D. M., & Li, R. W. (2009). Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: A mini-review. *Vision Research*, 49(21), 2535-2549. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2009.02.010

- Levi, D. M., McKee, S. P., & Movshon, J. A. (2011b). Visual deficits in anisometropia. *Vision Research*, 51(1), 48-57. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2010.09.029
- Lewis, T. L., Ellemberg, D., Maurer, D., Wilkinson, F., Wilson, H. R., Dirks, M., & Brent, H. P. (2002). Sensitivity to global form in glass patterns after early visual deprivation in humans. *Vision Research*, 42(8), 939-948. doi:10.1016/S0042-6989(02)00041-X
- Lexell, J., Downham, D. Y., (2005) How to assess the reliability of measurements in rehabilitation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 84(9), 719.
- Li, D. F., Freeman, A. W., & Alais, D. (2005). Contrast sensitivity of form and motion discrimination during binocular rivalry. *Vision Research*, 45(10), 1255-1263. doi:S0042-6989(04)00584-X
- Li, J., Spiegel, D. P., Hess, R. F., Chen, Z., Chan, L. Y. L., Deng, D., Thompson, B. (2015). Dichoptic training improves contrast sensitivity in adults with amblyopia. *Vision Research*, 114, 161-172. doi://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2015.01.017
- Li, Q., Zhai, L., Jiang, Q., Qin, W., Li, Q., Yin, X., & Guo, M. (2015). Tract-based spatial statistics analysis of white matter changes in children with anisometric amblyopia. *Neuroscience letters*, 597, 7-12. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.04.027
- Li, R. W., Levi, D. M., & Klein, S. A. (2004). Perceptual learning improves efficiency by re-tuning the decision 'template' for position

- discrimination. *Nature Neuroscience*, 7(2), 178-183. doi:10.1038/nn1183
- Li, R. W., Ngo, C. V., & Levi, D. M. (2015). Relieving the attentional blink in the amblyopic brain with video games. *Scientific Reports*, 5, 8483. doi:10.1038/srep08483
- Li, R. W., Provost, A., & Levi, D. M. (2007). Extended perceptual learning results in substantial recovery of positional acuity and visual acuity in juvenile amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(11), 5046-5051. doi:48/11/5046
- Li, R. W., Young, K. G., Hoenig, P., & Levi, D. M. (2005). Perceptual learning improves visual performance in juvenile amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(9), 3161-3168. doi:46/9/3161
- Li, R. W., Ngo, C., Nguyen, J., & Levi, D. M. (2011). Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. *PLoS Biology*, 9(8), e1001135. doi://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001135
- Li, S. L., Jost, R. M., Morale, S. E., Stager, D. R., Dao, L., Stager, D., & Birch, E. E. (2014). A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye*, 28(10), 1246-1253. doi:10.1038/eye.2014.165
- Li, S. L., Reynaud, A., Hess, R. F., Wang, Y., Jost, R. M., Morale, S. E., ... Birch, E. E. (2015). Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. *Journal of AAPOS*, 19(5), 401-405. doi:10.1016/j.jaapos.2015.08.003

- Li, S., Subramanian, V., To, L., Jost, R., Jost, S., Stager, D., ... Birch, E. (2013). Binocular iPad treatment for amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(15).
- Li, S., Zou, H., & Wei, C. (2014). Stereoscopic visual acuity in types of ametropic amblyopia in children. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 51(2), 105-110.
- Li, W., Piech, V., & Gilbert, C. D. (2004). Perceptual learning and top-down influences in primary visual cortex. *Nature Neuroscience*, 7(6), 651-657. doi:10.1038/nn1255
- Liao, M., Zhao, H., Liu, L., Li, Q., Dai, Y., Zhang, Y., & Zhou, Y. (2016). Training to improve contrast sensitivity in amblyopia: Correction of high-order aberrations. *Scientific Reports*, 6, 35702. doi:10.1038/srep35702
- Liu, J., Lu, Z., & Doshier, B. A. (2012). Mixed training at high and low accuracy levels leads to perceptual learning without feedback. *Vision Research*, 61, 15-24. doi:10.1016/j.visres.2011.12.002
- Liu, X., & Zhang, J. (2018). Dichoptic training in adults with amblyopia: Additional stereoacuity gains over monocular training. *Vision Research*, 152, 84-90. doi:10.1016/j.visres.2017.07.002
- Loudon, S. E., Fronius, M., Looman, C. W. N., Awan, M., Simonsz, B., Van Der Maas, P J, & Simonsz, H. J. (2006). Predictors and a remedy for noncompliance with amblyopia therapy in children measured with the occlusion dose monitor. *Investigative*

*Ophthalmology and Visual Science*, 47(10), 4393-4400.  
doi:10.1167/iavs.05-1428

Loudon, S. E., Passchier, J., Chaker, L., De Vos, S., Fronius, M., Harrad, R. A., Simonsz, H. J. (2009). Psychological causes of non-compliance with electronically monitored occlusion therapy for amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*, 93(11), 1499-1503.  
doi:10.1136/bjo.2008.149815

Loudon, S. E., & Simonsz, H. J. (2005). The history of the treatment of amblyopia. *Strabismus*, 13(2), 93-106.  
doi:10.1080/09273970590949818

Lyon, D. W., Hopkins, K., Chu, R. H., Tamkins, S. M., Cotter, S. A., Melia, B. M., ... & Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2013). Feasibility of a clinical trial of vision therapy for treatment of amblyopia. *Optometry and Vision Science*, 90(5), 475-481.  
doi:10.1097/OPX.0b013e31828def04

Malo, J. & Luque, M.J. (2002). COLORLAB: The Matlab Toolbox for Colometry and Color Vision. Univ. Valencia. Retrieved from <https://isp.uv.es/code/visioncolor/colorlab.html>

Manh, V., Chen, A. M., Tarczy-Hornoch, K., Cotter, S. A., & Candy, T. R. (2015). Accommodative performance of children with unilateral amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(2), 1193-1207. doi:10.1167/iavs.14-14948

Maniglia, M., Pavan, A., Cuturi, L. F., Campana, G., Sato, G., & Casco, C. (2011). Reducing crowding by weakening inhibitory lateral

- interactions in the periphery with perceptual learning. *PLoS One*, 6(10), n/a. doi://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025568
- Mansouri, B., Singh, P., Globa, A., & Pearson, P. (2014). Binocular training reduces amblyopic visual acuity impairment. *Strabismus*, 22(1), 1-6. doi:10.3109/09273972.2013.877945
- Mansouri, B., Thompson, B., & Hess, R. F. (2008). Measurement of suprathreshold binocular interactions in amblyopia. *Vision Research*, 48(28), 2775-2784. doi:10.1016/j.visres.2008.09.002
- Mansouri, B., Allen, H. A., & Hess, R. F. (2005). Detection, discrimination and integration of second-order orientation information in strabismic and anisometric amblyopia. *Vision Research*, 45(18), 2449-2460. doi:10.1016/j.visres.2005.02.018
- Maqsd, M. A., & Arblaster, G. E. (2015). The incidence and visual acuity outcomes of children identified with ametropic amblyopia by vision screening. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 19(2) 104-107. doi://doi.org/10.1016/j.jaapos.2014.10.023
- Marmor, M. F., Gawande, A. (1988). Effect of visual blur on contrast sensitivity. Clinical implications. *Ophthalmology*, 95(1), 139-143.
- Martin, N. A. (2006). *Test of visual perceptual skills-third edition*. Novato, CA: Academic Therapy Publications.
- Mastropasqua, T., Galliussi, J., Pascucci, D., & Turatto, M. (2015). Location transfer of perceptual learning: Passive stimulation and

- double training. *Vision Research*, 108, 93-102.  
doi:10.1016/j.visres.2015.01.024
- Maurer, D., & McKee, S. P. (2018). Classification and diversity of amblyopia. *Visual Neuroscience*, 35, E012.  
doi:10.1017/S0952523817000190
- Maya Vetencourt, J. F., Sale, A., Viegi, A., Baroncelli, L., De Pasquale, R., O' Leary O.F., ... Maffei, L. (2008). The antidepressant fluoxetine retards plasticity in the adult visual cortex. *Science*, 320, 385-388.
- Mazyn, L., Lenoir, M., Montagne, G., Delaey, C., & Savelsbergh, G. J. P. (2007). Stereo vision enhances the learning of a catching skill. *Experimental Brain Research*, 179(4), 723-726.  
doi:10.1007/s00221-007-0957-5
- McGraw, L. G. (1996). *Guión de Terapia Visual en Estrabismo*. Madrid, ES: Colegio Nacional de Ópticos Optometristas.
- McIntyre A, F. P. (1996). Bangerter foils: A new approach to the management of pathological intractable diplopia. *Br Orthopt J*, 53, 43-47.
- McKee, S. P., Levi, D. M., & Movshon, J. A. (2003). The pattern of visual deficits in amblyopia. *Journal of Vision*, 3(5), 380-405.  
doi:10.1167/3.5.5

- McKee, S. P., Levi, D. M., Schor, C. M., & Movshon, J. A. (2016). Saccadic latency in amblyopia. *Journal of Vision*, *16*(5), 3. doi:10.1167/16.5.3
- Meese, T. S., Georgeson, M. A., & Baker, D. H. (2006). Binocular contrast vision at and above threshold. *Journal of Vision*, *6*(11), 1224-1243. doi:10.1167/6.11.7
- Meier, K., & Giaschi, D. (2017). Unilateral amblyopia affects two eyes: Fellow eye deficits in amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *58*(3), 1779-1800. doi:10.1167/iovs.16-20964
- Melmoth, D. R., & Grant, S. (2006). Advantages of binocular vision for the control of reaching and grasping. *Experimental Brain Research*, *171*(3), 371-388. doi:10.1007/s00221-005-0273-x
- Membreno, J. H., Brown, M. M., Brown, G. C., Sharma, S., Beauchamp, G. R. (2002). A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. *Ophthalmology*, *109*(12), 2265-2271.
- MEPEDS. (2008). Prevalence of amblyopia and strabismus in african american and hispanic children ages 6 to 72 months the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*, *115*(7), 1229.
- Miki, A., Liu, G. T., Goldsmith, Z. G., Liu, C. S., & Haselgrove, J. C. (2003). Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometric amblyopia demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *International Journal of Ophthalmology*, *217*(5), 365-369. doi:10.1159/000071353

- Mishkin, M., Mishkin, M., Ungerleider, L. G., Ungerleider, L. G., Macko, K. A., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6(10; C), 414-417. doi:10.1016/0166-2236(83)90190-X
- Montes-Mico, R., & Ferrer-Blasco, T. (2000). Distribution of refractive errors in Spain. *Documenta Ophthalmologica*, 101(1), 25-33.
- Moratti, S., Mendez-Bertolo, C., Del-Pozo, F., & Strange, B. A. (2014). Dynamic gamma frequency feedback coupling between higher and lower order visual cortices underlies perceptual completion in humans. *NeuroImage*, 86, 470-479. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.10.037
- Moseley, M. J., Neufeld, M., McCarry, B., Charnock, A., McNamara, R., Rice, T., & Fielder, A. (2002). Remediation of refractive amblyopia by optical correction alone. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 22(4), 296-299. doi:10.1046/j.1475-1313.2002.00034.x
- Movshon, J. A., Eggers, H. M., Gizzi, M. S., Hendrickson, A. E., Kiorpes, L., & Boothe, R. G. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system, III. Physiological observations. *The Journal of Neuroscience*, 7(5), 1340-1351.
- Muckli, L., Kieß, S., Tonhausen, N., Singer, W., Goebel, R., & Sireteanu, R. (2006). Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Research*, 46(4), 506-526. doi:10.1016/j.visres.2005.10.014

- Murphy, K. M., Duffy, K. R., & Jones, D. G. (2004). Experience-dependent changes in NMDAR1 expression in the visual cortex of an animal model for amblyopia. *Visual Neuroscience*, 21(4), 653-670. doi:10.1017/S0952523804214146
- Narasimhan, S., Harrison, E. R., & Giaschi, D. E. (2012). Quantitative measurement of interocular suppression in children with amblyopia. *Vision Research*, 66(0), 1-10.
- Newborg, J., Stock, J. R., & Wnek, J. (1996). *Inventario de desarrollo Battelle*. Madrid, ES: TEA ediciones.
- Newcomer, P., & Hammill, D. (1973). Visual perception of motor impaired children: Implications for assessment. *Exceptional Children*, 39(4), 335-337. doi:10.1177/001440297303900409
- Newsham, D. (2002). A randomised controlled trial of written information: The effect on parental non-concordance with occlusion therapy. *British Journal of Ophthalmology*, 86(7), 787-791. doi:10.1136/bjo.86.7.787
- Niechwiej-Szwedo, E., Goltz, H. C., Chandrakumar, M., Hirji, Z., Crawford, J. D., & Wong, A. M. (2011). Effects of anisometropic amblyopia on visuomotor behavior, part 2: Visually guided reaching. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(2), 795-803. doi:10.1167/iovs.10-6092
- Niechwiej-Szwedo, E., Goltz, H. C., Chandrakumar, M., Hirji, Z., & Wong, A. M. (2011). Effects of anisometropic amblyopia on visuomotor behavior, III: Temporal eye-hand coordination during

- reaching. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(8), 5853-5861. doi:10.1167/iovs.11-7314
- Niechwiej-Szwedo, E., Goltz, H. C., Chandrakumar, M., Hirji, Z. A., & Wong, A. M. (2010). Effects of anisometropic amblyopia on visuomotor behavior, I: Saccadic eye movements. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(12), 6348-6354. doi:10.1167/iovs.10-5882
- Niechwiej-Szwedo, E., Goltz, H. C., Chandrakumar, M., & Wong, A. M. (2014). Effects of strabismic amblyopia and strabismus without amblyopia on visuomotor behavior: III. temporal eye-hand coordination during reaching. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(12), 7831-7838. doi:10.1167/iovs.14-15507
- Niechwiej-Szwedo, E., Goltz, H. C., Colpa, L., Chandrakumar, M., & Wong, A. M. (2017). Effects of reduced acuity and stereo acuity on saccades and reaching movements in adults with amblyopia and strabismus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(2), 914-921. doi:10.1167/iovs.16-20727
- Niechwiej-Szwedo, E., Kennedy, S. A., Colpa, L., Chandrakumar, M., Goltz, H. C., & Wong, A. M. (2012). Effects of induced monocular blur versus anisometropic amblyopia on saccades, reaching, and eye-hand coordination. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(8), 4354-4362. doi:10.1167/iovs.12-9855
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current

- stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633-639.  
doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Norcia, A. M., Hale, J., Pettet, M. W., McKee, S. P., & Harrad, R. A. (2009). Disparity tuning of binocular facilitation and suppression after normal versus abnormal visual development. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(3), 1168-1175.  
doi:10.1167/iovs.08-2281
- Norton, T. T., Corliss, D. A., & Bailey, J. E. (2002). *The psychophysical measurement of visual function*. Boston [etc.]: Butterworth-Heinemann.
- O'Connor, A. R., Birch, E. E., Anderson, S., Draper, H., & FSOS Research Group. (2010). The functional significance of stereopsis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(4), 2019-2023.  
doi:10.1167/iovs.09-4434
- O'Connor, A. R., Birch, E. E., Anderson, S., & Draper, H. (2010). Relationship between binocular vision, visual acuity, and fine motor skills. *Optometry and Vision Science*, 87(12), 942-947.  
doi:10.1097/OPX.0b013e3181fd132e
- O'Donoghue, L., McClelland, J. F., Logan, N. S., Rudnicka, A. R., Owen, C. G., & Saunders, K. J. (2013). Profile of anisometropia and aniso-astigmatism in children: Prevalence and association with age, ocular biometric measures, and refractive status. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(1), 602-608.  
doi:10.1167/iovs.12-11066

- Oner, O., Akca Bayar, S., Oto, S., Gokmen, O., & Tekindal, M. A. (2017). Contrast sensitivity in microtropic and anisometropic eyes of successfully treated amblyopes. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 47(2), 74-79. doi:10.4274/tjo.52261
- Osborne, D. C., Greenhalgh, K. M., Evans, M. J. E., & Self, J. E. (2018). Atropine penalization versus occlusion therapies for unilateral amblyopia after the critical period of visual development: A systematic review. *Ophthalmology and Therapy*, 7(2), 323-332. doi:10.1007/s40123-018-0151-9
- Packwood, E. A., Cruz, O. A., Rychwalski, P. J., & Keech, R. V. (1999). The psychosocial effects of amblyopia study. *Journal of AAPOS*, 3(1), 15-17. doi:10.1016/S1091-8531(99)70089-3
- Pai, A. S., Rose, K. A., Leone, J. F., Sharbini, S., Burlutsky, G., Varma, R., ... Mitchell, P. (2012). Amblyopia prevalence and risk factors in australian preschool children. *Ophthalmology*, 119(1), 138-144. doi:10.1016/j.ophtha.2011.06.024
- Passing, H., & Bablok, W. (1983). A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. part I. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 21(11), 709-720.
- Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2002). The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Archives of Ophthalmology*, 120(3), 281-287.

- Pediatric Eye Disease Investigator Group Writing Committee, Rutstein, R. P., Quinn, G. E., Lazar, E. L., Beck, R. W., Bonsall, D. J., ... Suh, D. W. (2010). A randomized trial comparing Bangerter filters and patching for the treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*, *117*(5), 1004.e6. doi:10.1016/j.ophtha.2009.10.014
- Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2002). A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Archives of Ophthalmology*, *120*(3), 268-278. doi:ecs10241
- Pei, F., Baldassi, S., Tsai, J. J., Gerhard, H. E., & Norcia, A. M. (2017). Development of contrast normalization mechanisms during childhood and adolescence. *Vision Research*, *133*, 12-20. doi://doi.org/10.1016/j.visres.2016.03.010
- Peterson, M. F., & Eckstein, M. P. (2014). Learning optimal eye movements to unusual faces. *Vision Research*, *99*, 57-68. doi:10.1016/j.visres.2013.11.005
- Petrov, A. A., Doshier, B. A., & Lu, Z. L. (2005). The dynamics of perceptual learning: An incremental reweighting model. *Psychological Review*, *112*(4), 715-743. doi:2005-13637-001
- Piano, M. E., Bex, P. J., & Simmers, A. J. (2015). Perceptual visual distortions in adult amblyopia and their relationship to clinical features. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *56*(9), 5533-5542. doi:10.1167/iovs.15-17071

- Polat, U., Schor, C., Tong, J. L., Zomet, A., Lev, M., Yehezkel, O., Levi, D. M. (2012). Training the brain to overcome the effect of aging on the human eye. *Scientific Reports*, 2, 278. doi:10.1038/srep00278; 10.1038/srep00278
- Polat, U., Ma-Naim, T., Belkin, M., Sagi, D., & Merzenich, M. M. (2004). Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6692-6697. doi:10.1073/pnas.0401200101
- Polat, U., Sagi, D., & Norcia, A. M. (1997). Abnormal long-range spatial interactions in amblyopia. *Vision Research*, 37(6), 737-744. doi:10.1016/S0042-6989(96)00154-X
- Pons Moreno, Á M., & Martínez Verdú, F. M. (2004). *Fundamentos de visión binocular*. València; Alacant, ES: Universitat d'Alacant.
- Portela-Camino, J. A., Martín-González, S., Ruiz-Alcocer, J., Illarramendi-Mendicute, I., & Garrido-Mercado, R. (2018). A random dot computer video game improves stereopsis. *Optometry and Vision Science*, 95(6), 523-535. doi:10.1097/OPX.0000000000001222
- Qin, X., Margrain, T. H., To, C. H., Bromham, N., & Guggenheim, J. A. (2005). Anisometropia is independently associated with both spherical and cylindrical ametropia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(11), 4024-4031. doi:10.1167/iovs.05-0120

- Qiu, Z., Xu, P., Zhou, Y., & Lu, Z. (2007). Spatial vision deficit underlies poor sine-wave motion direction discrimination in anisometropic amblyopia. *Journal of Vision*, 7(11), 7. doi:10.1167/7.11.7
- Rahi, J. S., Cumberland, P. M., & Peckham, C. S. (2006). Does amblyopia affect educational, health, and social outcomes? findings from 1958 british birth cohort. *British Medical Association BMJ*, 332(7545), 820-824. doi:10.1136/bmj.38751.597963.AE
- Rashad, M. A. (2012). Pharmacological enhancement of treatment for amblyopia. *Clinical Ophthalmology*, 6, 409-416. doi:10.2147/OPHTH.S29941
- Rawstron, J. A., Burley, C. D., & Elder, M. J. (2005). A systematic review of the applicability and efficacy of eye exercises. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 42(2), 82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825744>
- Reavis, E. A., Frank, S. M., & Tse, P. U. (2015). Caudate nucleus reactivity predicts perceptual learning rate for visual feature conjunctions. *NeuroImage*, 110(0), 171-181. doi://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.051
- Repka, M. X., Beck, R. W., Kraker, R. T., Holmes, J. M., Birch, E. E., Cole, S. R., ... Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2003). A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patient age, cause of amblyopia, depth of amblyopia, and other factors. *Ophthalmology*, 110(8), 1632-1637. doi:10.1016/S0161-6420(03)00500-1

- Repka, M. X., Kraker, R. T., Beck, R. W., Birch, E., Cotter, S. A., Holmes, J. M., ... Weakley, D. R. (2009). Treatment of severe amblyopia with weekend atropine: Results from 2 randomized clinical trials. *Journal of AAPOS*, 13(3), 258-263. doi:10.1016/j.jaapos.2009.03.002
- Richards, M. D., Goltz, H. C., & Wong, A. M. F. (2017). Alterations in audiovisual simultaneity perception in amblyopia. *PLoS One*, 12(6), e0179516. doi:10.1371/journal.pone.0179516
- Robaei, D., Rose, K. A., Ojaimi, E., Kifley, A., Martin, F. J., & Mitchell, P. (2006). Causes and associations of amblyopia in a population-based sample of 6-year-old Australian children. *Archives of Ophthalmology*, 124(6), 878-884. doi:10.1001/archophth.124.6.878
- Sabri, K., Knapp, C. M., Thompson, J. R., & Gottlob, I. (2006). The VF-14 and psychological impact of amblyopia and strabismus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(10), 4386-4392. doi:10.1167/iovs.05-1365
- Sasaki, Y., Nanez, J. E., & Watanabe, T. (2010). Advances in visual perceptual learning and plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(1), 53-60. doi:10.1038/nrn2737
- Scheiman, M. M., Hertle, R. W., Beck, R. W., Edwards, A. R., Birch, E., Cotter, S. A., ... Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2005). Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Archives of Ophthalmology*, 123(4), 437-447. doi:10.1001/archophth.123.4.437

- Scheiman, M., & Wick, B. (2008). *Clinical management of binocular vision: Heterophoric, accommodative, and eye movement disorders* (3rd ed.). Philadelphia [etc.]: Lippincott Williams and Wilkins.
- Schoups, A., Vogels, R., Qian, N., & Orban, G. (2001). Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons. *Nature*, *412*(6846), 549-553. doi:10.1038/35087601
- Secen, J., Culham, J., Ho, C., & Giaschi, D. (2011). Neural correlates of the multiple-object tracking deficit in amblyopia. *Vision Research*, *51*(23-24), 2517-2527. doi:10.1016/j.visres.2011.10.011; 10.1016/j.visres.2011.10.011
- Seitz, A. R., Nanez, J. E., Sr., Holloway, S., Tsushima, Y., & Watanabe, T. (2006). Two cases requiring external reinforcement in perceptual learning. *Journal of Vision*, *6*(9), 966-973. doi:10.1167/6.9.9
- Sengpiel, F., Jirrmann, K. U., Vorobyov, V., & Eysel, U. T. (2006). Strabismic suppression is mediated by inhibitory interactions in the primary visual cortex. *Cerebral Cortex*, *16*(12), 1750-1758. doi:bhj110
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2002). The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *357*(1428), 1695-1708. doi:10.1098/rstb.2002.1161

- Shooner, C., Hallum, L. E., Kumbhani, R. D., Ziemba, C. M., Garcia-Marin, V., Kelly, J. G., ... Kiorpes, L. (2015). Population representation of visual information in areas V1 and V2 of amblyopic macaques. *Vision Research*, *114*, 56-67. doi:10.1016/j.visres.2015.01.012
- Skiera, G., Petersen, D. Skalej, M., Fahle, M. (2000). Correlates of figure-ground segregation in fMRI. *Vision Research*, *40*(15), 2047-2056.
- Simmers, A. J., & Bex, P. J. (2004). The representation of global spatial structure in amblyopia. *Vision Research*, *44*(5), 523-533. doi:S0042698903006503
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., & Hess, R. F. (2005). The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia. *Vision Research*, *45*(4), 449-460. doi:S0042-6989(04)00438-9
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., Hess, R. F., & McGraw, P. V. (2003). Deficits to global motion processing in human amblyopia. *Vision Research*, *43*(6), 729-738. doi:S0042698902006843
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., Mansouri, B., & Hutchinson, C. V. (2006). The extent of the dorsal extra-striate deficit in amblyopia. *Vision Research*, *46*(16), 2571-2580.
- Simmers, A., Knox, P., & Gray, L. (2011). Prolonged periods of binocular stimulation can provide an effective treatment in

- childhood amblyopia. *Journal of Vision*, 11(11), 408.  
doi:10.1167/11.11.408
- Singh, A., Nagpal, R., Mittal, S., & Bahuguna, C. (2017). Pharmacological therapy for amblyopia. *Journal of Ophthalmology*, 7(2), 62.
- Sjostrand, J. (1981). Contrast sensitivity in children with strabismic and anisometropic amblyopia. A study of the effect of treatment. *Acta Ophthalmologica*, 59(1), 25-34.
- Spiegel, D. P., Hansen, B. C., Byblow, W. D., & Thompson, B. (2012). Anodal transcranial direct current stimulation reduces psychophysically measured surround suppression in the human visual cortex. *PLoS ONE*, 7(5), e36220.  
doi:10.1371/journal.pone.0036220
- Spiegel, D. P., Li, J., Hess, R. F., Byblow, W. D., Deng, D., Yu, M., & Thompson, B. (2013). Transcranial direct current stimulation enhances recovery of stereopsis in adults with amblyopia. *Neurotherapeutics*, 10(4), 831-9.
- Stanković, B., & Milenković, S. (2007). Continuous full-time occlusion of the sound eye vs full-time occlusion of the sound eye periodically alternating with occlusion of the amblyopic eye in treatment of amblyopia: A prospective randomized study. *European Journal of Ophthalmology*, 17(1), 11-19.  
doi:10.1177/112067210701700103

- Stewart, C. E., Fielder, A. R., Stephens, D. A., & Moseley, M. J. (2002). Design of the monitored occlusion treatment of amblyopia study (MOTAS). *British Journal of Ophthalmology*, 86(8), 915-919. doi:10.1136/bjo.86.8.915
- Stewart, C. E., Moseley, M. J., Stephens, D. A., & Fielder, A. R. (2004). Treatment dose-response in amblyopia therapy: The monitored occlusion treatment of amblyopia study (MOTAS). *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45(9), 3048-3054. doi:10.1167/iovs.04-0250
- Stewart, C. E., Stephens, D. A., Fielder, A. R., & Moseley, M. J. (2007). Modeling dose-response in amblyopia: Toward a child-specific treatment plan. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(6), 2589-2594. doi:10.1167/iovs.05-1243
- Stewart, C. E., Moseley, M. J., Fielder, A. R., Stephen, D. A., & MOTAS Cooperative. (2004). Refractive adaptation in amblyopia: Quantification of effect and implications for practice. *British Journal of Ophthalmology*, 88(12), 1552-1556. doi:10.1136/bjo.2004.044214
- Stewart, C. E., Shah, S., Wren, S., & Roberts, C. J. (2016). Paediatric eye services: How much of the workload is amblyopia-related? *Strabismus*, 24(3), 109-112. doi:10.1080/09273972.2016.1205102
- Stewart, C. E., Wallace, M. P., Stephens, D. A., Fielder, A. R., & Moseley, M. J. (2013). The effect of amblyopia treatment on stereoacuity. *Journal of American Association for Pediatric*

- Ophthalmology & Strabismus*, 17(2), 166-173.  
doi://doi.org/10.1016/j.jaapos.2012.10.021
- Stuart, J. A., & Burian, H. M. (1962). A study of separation difficulty. its relationship to visual acuity in normal and amblyopic eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 53(3), 471-477.  
doi:10.1016/0002-9394(62)94878-X
- Suttle, C. M., Melmoth, D. R., Finlay, A. L., Sloper, J. J., & Grant, S. (2011). Eye-hand coordination skills in children with and without amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(3), 1851-1864. doi:10.1167/iovs.10-6341
- Taylor, V. K., Schwarzkopf, D. S., & Dahlmann-Noor, A. H. (2017). Neuroplasticity and amblyopia: Vision at the balance point. *Current Opinion in Neurology*, 30(1), 74-83.  
doi:10.1097/WCO.0000000000000413
- Taylor, V., Bossi, M., Bunce, C., Greenwood, J. A., & Dahlmann-Noor, A. (2015). Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8):CD011347. doi:10.1002/14651858.CD011347.pub2
- Taylor, V. K., Glaze, S., Khandelwal, P., Davis, A., Adams, G. G. W., Xing, W., Dahlmann-Noor, A. (2015). Prescribed computer games in addition to occlusion versus standard occlusion treatment for childhood amblyopia: A pilot randomised controlled trial. *Pilot and Feasibility Studies*, 1(1), 23. doi:10.1186/s40814-015-0018-y

- Tanlamai, T., & Goss, D. A. (1979). Prevalence of monocular amblyopia among anisometropes. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 56(11), 704-715.
- Tejedor, J., & Ogallar, C. (2008). Comparative efficacy of penalization methods in moderate to mild amblyopia. *American Journal of Ophthalmology*, 145(3), 562-569. doi:10.1016/j.ajo.2007.10.029
- Thompson, B., Mansouri, B., Koski, L., & Hess, R. F. (2012). From motor cortex to visual cortex: The application of noninvasive brain stimulation to amblyopia. *Developmental Psychobiology*, 54(3), 263-273. doi:10.1002/dev.20509
- Thurstone, L. L., & Yela, M. (2012). *CARAS-R. Test de percepción de diferencias-revisado*. Madrid, ES: Tea Ediciones.
- Tiffin, J. (1968). *Purdue pegboard examiner manual* (1st ed.). Chicago: Science Research Associates.
- Timmerman, G. J. (1977). The results of penalization therapy. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 42(2), 385-390.
- Tjiam, A. M., Akcan, H., Ziylan, F., Vukovic, E., Loudon, S. E., Looman, C. W., ... Simonsz, H. J. (2011). Sociocultural and psychological determinants in migrants for noncompliance with occlusion therapy for amblyopia. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 249(12), 1893-1899. doi:10.1007/s00417-011-1637-5

- Tjiam, A. M., Holtslag, G., Vukovic, E., Asjes-Tydeman, W. L., Loudon, S. E., Borsboom, G., de Koning, H. J., Simonsz, H. J., (2012). An educational cartoon accelerates amblyopia therapy and improves compliance, especially among children of immigrants. *Ophthalmology*, 119(11), 2393-2401. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.035
- Tsao, D. Y., Freiwald, W. A., Roger B. H. Tootell, & Livingstone, M. S. (2006). A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science*, 311(5761), 670-674. doi:10.1126/science.1119983
- Tsirlin, I., Colpa, L., Goltz, H. C., & Wong, A. M. (2015). Behavioral training as new treatment for adult amblyopia: A meta-analysis and systematic review. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(6), 4061-4075. doi:10.1167/iops.15-16583
- Tychsen, L. (2005). Can ophthalmologists repair the brain in infantile esotropia? early surgery, stereopsis, monofixation syndrome, and the legacy of marshall parks. *Journal of AAPOS*, 9(6), 510-521. doi:S1091-8531(05)00168-0
- Tyrrell, R. A., & Owens, D. A. (1988). A rapid technique to assess the resting states of eyes and other threshold phenomena: The modified binary search (MOBS). *Behaviour Research Methods, Instruments and Computers*, 178-181.
- Ungerleider, L. G., Galkin, T. W., & Mishkin, M. (1983). Visuotopic organization of projections from striate cortex to inferior and lateral pulvinar in rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 217(2), 137-157. doi:10.1002/cne.902170203

- Van Essen, D. C., Anderson, C. H., & Felleman, D. J. (1992). Information processing in the primate visual system: An integrated systems perspective. *Science*, 255(5043), 419-423. doi:10.1126/science.1734518
- Van de Graaf, E S, van der Sterre, G W, Polling, J. R., van Kempen, H., Simonsz, B., & Simonsz, H. J. (2004). Amblyopia & strabismus questionnaire: Design and initial validation. *Strabismus*, 12(3), 181-193. doi:10.1080/09273970490491196
- Van de Graaf., Felijs, J., van Kempen-du Saar, H., Looman, C. W. N., Passchier, J., Kelderman, H., & Simonsz, H. J. (2009). Construct validation of the amblyopia and strabismus questionnaire (A&SQ) by factor analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 247(9), 1263-1268. doi:10.1007/s00417-009-1112-8
- Van de Graaf., van Kempen-du Saar, H., Simonsz, B., Looman, C. W. N., & Simonsz, H. J. (2007). Amblyopia and strabismus questionnaire (A&SQ): Clinical validation in a historic cohort. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 245(11), 1589-1595. doi:10.1007/s00417-007-0594-5
- Vichitvejpaisal, P., & Chotined, T. (2017). Virtual reality photo hunt game application for amblyopia patient. *Paper presented at the 1-5*. doi:10.1109/ICSEC.2017.8443805
- Von Noorden, G. K. (1978). Application of basic research data to clinical amblyopia. *Ophthalmology*, 85(5), 496-504. doi:S0161-6420(78)35652-9

- Von Noorden, G. K. (1981). New clinical aspects of stimulus deprivation amblyopia. *American Journal of Ophthalmology*, 92(3), 416-421.
- Von Noorden, G. K. (1985). Amblyopia: A multidisciplinary approach. proctor lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 26(12), 1704-1716.
- Von Noorden, G. K., Springer, F., Romano, P., & Parks, M. (1970). Home therapy for amblyopia. *American Orthoptic Journal*, 20, 46-50.
- Von Noorden, G. K., & Campos, E. C. (2002). *Binocular vision and ocular motility* (6. ed.). St. Louis [u.a.]: Mosby.
- Voo, I., Lee, D. A., & Oelrich, F. O. (1998). Prevalences of ocular conditions among hispanic, white, asian, and black immigrant students examined by the UCLA mobile eye clinic. *Journal of the American Optometric Association*, 69(4), 255-261.
- Wallace, D. K., Chandler, D. L., Beck, R. W., Arnold, R. W., Bacal, D. A., Birch, E. E., Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2007). Treatment of bilateral refractive amblyopia in children three to less than 10 years of age. *American Journal of Ophthalmology*, 144(4), 487-496. doi:S0002-9394(07)00525-9
- Wallace, D. K., Cotter, S. A., Edwards, A. R., Beck, R. W., & Group, P. E. D., Investigator. (2006). Treatment of amblyopia with refractive correction alone. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(13), 4310.

- Wallace, D. K., Repka, M. X., Lee, K. A., Melia, M., Christiansen, S. P., Morse, C. L., & Sprunger, D. T. (2018). Amblyopia preferred practice pattern®. *Ophthalmology*, 125(1), 105-142. doi://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.008
- Wallace, D. K., Lazar, E. L., Melia, M., Birch, E. E., Holmes, J. M., Hopkins, K. B., ... Weise, K. K. (2011). Stereoacuity in children with anisometropic amblyopia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 15(5), 455-461. doi://doi.org/10.1016/j.jaapos.2011.06.007
- Wallace, M. P., Stewart, C. E., Moseley, M. J., Stephens, D. A., Fielder, A. R., Randomized Occlusion Treatment Amblyopia Study (ROTAS), Monitored Occlusion Treatment Amblyopia Study (MOTAS) Cooperatives. (2013). Compliance with occlusion therapy for childhood amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 54(9), 6158-6166. doi:10.1167/iovs.13-11861
- Wang, T., Li, Q., Guo, M., Peng, Y., Li, Q., Qin, W., & Yu, C. (2014). Abnormal functional connectivity density in children with anisometropic amblyopia at resting-state. *Brain Research*, 1563, 41-51. doi://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.015
- Wang, Z., Ren, H., Frey, R., Liu, Y., Raphael, D., Bian, W., & Wang, X. (2014). Comparison of the adult strabismus quality of life questionnaire (AS-20) with the amblyopia and strabismus questionnaire (ASQE) among adults with strabismus who seek medical care in china. *BMC Ophthalmology*, 14, 139. doi:10.1186/1471-2415-14-139

- Warren, M. (2006). Evaluation and treatment of visual deficits following brain injury. In H. McHugh-Pendleton & W. Schultz-Kron (Eds.), *Pedretti's Occupational therapy practice skills for physical dysfunction* (pp. 532-572). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
- Weakley, D. R. (2001). The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity. *Ophthalmology*, *108*(1), 163-171. doi:10.1016/S0161-6420(00)00425-5
- Webber, A. L., & Camuglia, J. E. (2018). A pragmatic approach to amblyopia diagnosis: Evidence into practice: Pragmatic amblyopia diagnosis webber and camuglia. *Clinical and Experimental Optometry*, *101*(4), 451-459. doi:10.1111/cxo.12662
- Webber, A. L., Wood, J. M., Gole, G. A., & Brown, B. (2008a). The effect of amblyopia on fine motor skills in children. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *49*(2), 594-603. doi:10.1167/iovs.07-0869
- Webber, A. L., Wood, J. M., Gole, G. A., & Brown, B. (2008b). Effect of amblyopia on self-esteem in children. *Optometry and Vision Science*, *85*(11), 1074-1081. doi:10.1097/OPX.0b013e31818b9911
- Weiss, J. B. (1986). *Tratamiento de la ambliopía* (1st ed.). In Cercle d'Etudes de Recherches et d'Enseignement de la Strabologie. Paris: C.E.R.E.S.

- Wick, B. & Wingard, M. (1992). Anisometropic amblyopia: Is the patient ever too old to treat? *Optometry and Vision Science*, 69(11), 866-878.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in 1 eye. *Journal of Neurophysiology*, 26(6), 1003.
- Williams, C. (2009). Amblyopia. *BMJ Clinical evidence*, 2009, 07-09.
- Williams, C., Northstone, K., Harrad, R. A., Sparrow, J. M., & Harvey, I. (2002). Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: Follow up from randomised trial. *British Medical Journal*, 324(7353), 1549-1551. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0037193822&partnerID=40&md5=2d60cc3647e1c76041eb763479f323a7>
- Williams, K., Balsor, J. L., Beshara, S., Beston, B. R., Jones, D. G., & Murphy, K. M. (2015). Experience-dependent central vision deficits: Neurobiology and visual acuity. *Vision Research*, 114, 68-78. doi:10.1016/j.visres.2015.01.021
- Wong, A. M. F. (2012). New concepts concerning the neural mechanisms of amblyopia and their clinical implications. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 47(5), 399-409. doi:10.1016/j.jcjo.2012.05.002
- Wong, T. Y., Foster, P. J., Hee, J., Ng, T. P., Tielsch, J. M., Chew, S. J., ... Seah, S. K. (2000). Prevalence and risk factors for refractive

- errors in adult chinese in singapore. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(9), 2486-2494.
- Woo, G. C., Dalziel, C. C. (1981). A pilot study of contrast sensitivity assessment of the CAM treatment of amblyopia. *Acta Ophthalmologica*, 59(1), 35-37.
- Wu, C., & Hunter, D. G. (2006). Amblyopia: Diagnostic and therapeutic options. *American Journal of Ophthalmology*, 141(1), 184.e2. doi:10.1016/j.ajo.2005.07.060
- Wu, X., Long, E., Lin, H., & Liu, Y. (2016). Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 6(1), 28564. doi:10.1038/srep28564
- Xi, J., Jia, W., Feng, L., Lu, Z., & Huang, C. (2014). Perceptual learning improves stereoacuity in amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(4), 2384-2391. doi:10.1167/iovs.13-12627
- Xiao, J. X., Xie, S., Ye, J. T., Liu, H. H., Gan, X. L., Gong, G. L., & Jiang, X. X. (2007). Detection of abnormal visual cortex in children with amblyopia by voxel-based morphometry. *American Journal of Ophthalmology*, 143(3), 489-493. doi://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.039
- Yazdani, N., Sadeghi, R., Momeni-Moghaddam, H., Zarifmahmoudi, L., Ehsaei, A., & Barrett, B. T. (2017). Part-time versus full-time occlusion therapy for treatment of amblyopia: A meta-analysis.

- Journal of Current Ophthalmology*, 29(2), 76-84.  
doi://doi.org/10.1016/j.joco.2017.01.006
- Yeh, K. C., August, T. F., Bush, D. F., Lasseter, K. C., Musson, D. G., Schwartz, S., Titus, D. C. (1989). Pharmacokinetics and bioavailability of sinemet CR: A summary of human studies. *Neurology*, 39(11), 25-38.
- Yoon, S. W., Park, W. H., Baek, S., & Kong, S. M. (2005). Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometropic amblyopia. *Korean Journal of Ophthalmology : KJO*, 19(1), 62-67.
- Zeki, S. M. (1978). Cortical projections of foveal striate cortex in Rhesus-monkey. *Journal of Physiology*, 277, 227-244.
- Zhang, J. Y., Cong, L. J., Klein, S. A., Levi, D. M., & Yu, C. (2014). Perceptual learning improves adult amblyopic vision through rule-based cognitive compensation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(4), 2020-2030. doi:10.1167/iovs.13-13739
- Zhou, Y., Huang, C., Xu, P., Tao, L., Qiu, Z., Li, X., & et al. (2006). Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometropic amblyopia. *Vision Research*, 46(5), 739-750.
- Ziak, P., Holm, A., Halicka, J., Mojzis, P., & Pinero, D. P. (2017). Amblyopia treatment of adults with dichoptic training using the virtual reality oculus rift head mounted display: Preliminary results. *BMC Ophthalmology*, 17(1), 8. doi:10.1186/s12886-017-0501-8

- Zipori, A. B., Colpa, L., Wong, A. M. F., Cushing, S. L., & Gordon, K. A. (2018). Postural stability and visual impairment: Assessing balance in children with strabismus and amblyopia. *PloS One*, *13*(10), e0205857. doi:10.1371/journal.pone.0205857
- Ziylan, S., Yabas, O., Zorlutuna, N., & Serin, D. (2007). Isoametropic amblyopia in highly hyperopic children. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, *85*(1), 111-113. doi:AOS682

# Índice de Abreviaturas





## Índice de abreviaturas

(Por orden de aparición)

AV: agudeza visual

VA: *visual acuity*

BCVA: *Best Correction Visual Acuity*

IOD: *Interocular difference*

NH: National Health Service (UK)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEDIG: *Pediatric Eye Disease Investigator Group*

Δ: Dioptrías prismáticas

MOTAS: *Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study Cooperative*

MEPEDS: *Multi Ethnic Pediatric eye disease Study*

NICHHS: *Northern Ireland Child Healthy System*

ALSPAC: *Avon Longitudinal Study of pregnancy and childhood*

RAMSES: *Rotterdam Amblyopia Screening Effectiveness Study*

SCHC: *Swedish Child Health Care*

SPEDS: *Sidney Pediatric Eye Disease Study*

SMS: *Sidney Myopia Study*

NHS: *National Health Service*

CSF: *Contrast Sensitivity Function*

LGN: *Lateral Geniculate Nucleus*

V1: *córtex visual primario*

OCT: *Optical Coherence Tomography*

GABA: *ácido gamma-aminobutírico (neurotrasmisor)*

fMRI: *functional magnetic resonance imaging*

DWI: *Diffusion Weighted Imaging*

DTI: *Diffusion Tensor Imaging*

ME-fMRI: *Multi-Echo - functional magnetic resonance imaging*

Célula L: (*Long*) conos sensibles a longitudes de onda largas

Célula M: (*Middle*) conos sensibles a longitudes de onda medias

Célula S: (*Short*) conos sensibles a longitudes de onda cortas

FCD: *Funtional Conectivity Density*

FA: *fractional anisotropy*

AMPA: *ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico*

BOLD: *Blood Oxigen-Level Dependent*

CC: *cuerpo calloso*

MT: *middel temporal*

MST: *medial superior temporal*

IT: *inferotemporal cortex*

SPL: *superior parietal lobule* - lóbulo parietal superior

IPS: *anterior intraparietal sulcus*

PL: *perceptual learning* (*monocular* - MPL / *binocular* - BPL)

CAM: *Cambridge* estimulador monocular

a-tDCS: *anodal transcranial direct current stimulation*

D: dioptrías esféricas

OD: ojo derecho

OI: ojo izquierdo

AO: ambos ojos

CG: grupo control

EG: grupo experimental

PG: grupo placebo

P: grupo con parche

PA: grupo con parche y actividades en visión próxima

MPL: grupo con *Perceptual Learning* en Monocular

BPL: grupo con *Perceptual Learning* en Binocular

dB: decibelios

SVA: *stereo visual acuity*

TVPS: *Test Visual Perceptual Skills*

DIS: discriminación visual

MEM: memoria visual secuencial

SPA: relaciones espaciales

CON: constancia de forma

SEQ: memoria visual secuencial

FIG: figura- fondo

CLO: cierre visual

LOC: Lateral Occipital Córtez

AUC: *area under curve*

MLG: modelo lineal general

KW: Kruskal-Wallis

KS: Kolmogorov-Smirnov

# Scientific Contributions from the Thesis





## Scientific contributions from the thesis

- **Papers**

Paper 1

*“Analysis of two Amblyopia Treatment Study (ATS) 5 and 13 of Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG)”* **Ready to send**

Paper 2

*“Repeatability of contrast sensitivity with the Topcon CC-100 instrument in healthy children”* **Under review**

Paper 3

*“Perceptual learning and near vision activities improve amblyopia more than occlusion therapy in children 4 < 9 years old”* **Under preparation**

Paper 4

*“Near activities with patching and perceptual learning increasing contrast sensitivity and visual acuity in children 4 < 9 years-old with amblyopia”* **Ready to send**

Paper 5

*“Visual perception skills of amblyopic children from age 4 to 12 years and changes after treatment”* **Under preparation**

Paper 6

*“Psychomotor, psychosocial and reading skills in children with amblyopia and the effect of different treatments”* **Under review**

- **Oral and Poster Presentations**

**1.- Title:** Efectos de una tarea de aprendizaje perceptual en la agudeza visual y en la percepción de diferencias: un estudio piloto.

**Authors:** **Hernández Andrés Rosa María;** Luque Cobija María José; Serrano Rosa Miguel Ángel

**Modality:** Oral presentation

**Conference:** 23 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica OPTOM

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 3 **Classification:** International

**Conference Organizer:** 3295 - Colegio Nacional de Ópticos-Optometristas

**City:** Madrid **Country:** SPAIN - 2014

**2.- Title:** Visión y Aprendizaje Perceptivo

**Authors:** **Hernández, R.,** Alacreu, A., Luque, M.J. y Serrano, M.A.

**Modality:** Oral presentation

**Conference:** III Jornadas de Investigación en Psicología

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 4 **Classification:** National

**Conference organizer:** 4068 - Facultat de Psicologia. Universitat de València

**City:** Valencia **Country:** SPAIN – 2014

**3.- Title:** Endure the effects of perceptual learning task after three months of being on healthy young people.

**Authors:** Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés, Miguel A. Serrano Rosa, M<sup>a</sup> José Luque Cobija, Ainhoa Molina Martín

**Modality:** Poster

**Conference:** Congreso Internacional de Optometría e Ciências da Visao Universidade do Minho

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 3 **Classification:** International

**Conference organizer:** 5639 - UNIVERSIDADE DO MINHO

**City:** Braga **Country:** PORTUGAL - 2014

**4.- Title:** Improvement in test of visual perceptual skills, visual acuity, and stereopsis in a group of amblyopic children.

**Authors:** Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés; Miguel Ángel Serrano Rosa; M<sup>a</sup> José Luque Cobija; Ainhoa Molina Martín.

**Modality:** Poster

**Conference:** European Academy of Optometry and Optics

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 4 **Classification:** International

**Conference organizer:** 6043 - EAOO: European Academy of Optometry and Optics

**City:** Berlín **Country:** GERMANY - 2016

**5.- Title:** Medida de la percepción visual con el test of visual perceptual skills en población infantil ambliope y no ambliope.

**Authors:** Hernández Andrés, Rosa; Luque Cobija, M<sup>a</sup> Jose; Serrano, Miguel A.; Alacreu-Crespo, Adrián; Diez Ajeno, M<sup>a</sup> Amparo; Briceño López, Celeste

**Modality:** Poster

**Conference:** 24 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica OPTOM

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 6 **Classification:** International

**Conference Organizer:** 3295 - Colegio Nacional de Ópticos-Optometristas

**City:** Madrid **Country:** SPAIN - 2016

**6.- Title:** La eficacia del aprendizaje perceptual como tratamiento de la ambliopía en la infancia, frente a otros tratamientos convencionales.

**Authors:** Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés; Miguel Ángel Serrano Rosa; M<sup>a</sup> Jose Luque Cobija

**Modality:** Oral presentation

**Conference:** I Jornadas científicas sobre investigación en neurociencias

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 3 **Classification:** National

**Conference organizer:** UNVA - Universitat de València

**City:** Valencia **Country:** SPAIN - 2016

**7.- Title:** Repetibilidad a la sensibilidad al contraste con el test Topcon CC-100 en la infancia.

**Authors:** Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés; María José Luque Cobija; Miguel Ángel Serrano Rosa

**Modality:** Oral presentation

**Conference:** 25 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica OPTOM

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 3 **Classification:** International

**Conference organizer:** 3295 - Colegio Nacional de Ópticos-  
Optometristas

**City:** Madrid **Country:** SPAIN - 2018

**8.- Title:** El Aprendizaje Perceptual como tratamiento de la  
ambliopía infantil.

**Authors:** Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

**Modality:** Oral presentation

**Conference:** III Jornadas de Neurociencias en el Marco del  
Programa en Neurociencias

**Proceedings:** None

**Number of authors:** 1 **Classification:** National

**Conference organizer:** 15020 - Universitat de Valencia.  
Escola de Doctorat

**City:** Valencia **Country:** SPAIN - 2018

## Anexos





## Anexo 1





*Acord de Col·laboració entre*

*la Clínica Optomètrica de la Fundació Lluís Alcanyis Universitat de València de la Comunitat Valenciana*

*i el Grup de Investigació de la Universitat de València per a la investigació clínica*

València, 25 de Febrer de 2014

**REUNITS**

D'una part:

- **D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Amparo Díez Ajenjo**, Directora de la Clínica Optomètrica de la Fundació Lluís Alcanyis, Universitat de València de la Comunitat Valenciana, en representació de la Clínica Optomètrica de la Fundació Lluís Alcanyis, amb domicili a C/ Guàrdia Civil, 22 - 46020 València, amb CIF G97694053 (d'ara endavant **Clínica Optomètrica**)

I de l'altra:

- **D. Miguel Ángel Serrano Rosa**, professor del Departament de Psicobiologia (Facultat de Psicologia) de la Universitat de València i amb domicili a l'Avda. Blasco Ibáñez, 21 - 46010 València, i
- **D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> José Luque Cobija**, professora del Departament d'Òptica (Facultat de Física) de la Universitat de València, amb domicili a C/ Dr. Moliner, 50 - 46100 Burjassot (València),

ambdós membres del Grup d'Investigació "Visió i aprenentatge perceptual" (d'ara endavant **GRUP D'INVESTIGACIÓ**) i com Directores de Tesi de Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés, i

- **Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés**, professora col·laboradora del Departament d'Òptica, Graduada en Òptica i Optometria i col·legiada n<sup>o</sup> 3.498 (Col·legi d'Òptics Optometristes de la Comunitat Valenciana) (d'ara endavant **INVESTIGADORA**), actualment realitzant la Tesi Doctoral

Les parts es reconeixen plena capacitat per a la formalització del present acord de col·laboració i

*Rosa Hernández*  
*X*  
*[Signature]*

## MANIFESTEN

1.- Que la Fundació Lluís Alcanyis Universitat de València de la Comunitat Valenciana és una entitat de caràcter educatiu i té com a objecte promoure i fomentar, a l'àmbit principalment de la Comunitat Valenciana, el desenvolupament d'activitats docent teòriques i pràctiques dels ensenyaments que s'imparteixen a la Universitat de València, a fi d'obtenir una completa formació del seu alumnat adequada a les necessitats socials de cada moment i col·laborar amb la Universitat de València en la gestió d'activitats relacionades amb la prestació de serveis socio-sanitaris, com també promoure la investigació.

2.- Que és voluntat del Grup d'Investigació "Visió i aprenentatge perceptual" realitzar un estudi sobre la efectivitat i estabilitat global viso-perceptual, de diferents tractaments de la visió, en població sana i en pacients amb amblopie de diferents grups d'edat, per a la qual cosa necessita aplicar alguns tractaments i valorar en el temps la seua efectivitat i estabilitat.

3.- Que l'esmentat estudi serà dut a terme per la **INVESTIGADORA**, que durà a terme la pràctica clínica en la **CLÍNICA OPTOMÈTRICA** sota la direcció científica del **GRUP**.

És per això que s'estableixen les següents:

## CLÀUSULES

**PRIMERA:** La Clínica Optomètrica posarà a disposició del **Grup d'Investigació** les seues instal·lacions i l'equipament necessari per al desenvolupament de l'esmentat projecte d'acord amb les seues necessitats horàries i docents.

**SEGONA:** La Clínica Optomètrica permetrà a la **Investigadora** l'accés al fitxer de pacients de la Unitat únicament per a les finalitats d'investigació clínica i d'acord amb la legislació vigent sobre protecció de dades.

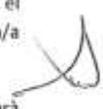
**TERCERA:** Quan la investigació requereisca l'accés al fitxer de pacients de la Clínica Optomètrica, el **Grup d'Investigació** procurarà incorporar als treballs relacionats amb aquesta investigació un/a optometrista de la Unitat.

**QUARTA:** A la publicació dels resultats de la investigació objecte d'aquest Conveni es deixarà constància del suport clínic de la Fundació Lluís Alcanyis.

**CINQUENA:** El desenvolupament d'aquesta investigació no generarà cap cost econòmic a la Clínica Optomètrica ni a la Fundació Lluís Alcanyis. Les despeses generades seran assumides íntegrament pel **Grup d'Investigació**.

**SISENA:** El present Acord entrarà en vigor el dia de la seua signatura i tindrà una vigència de dos anys, renovables automàticament per períodes d'un any, si qualsevol de les parts no manifesta la seua voluntat de rescindir-lo.

*Rosa Hernandez*



I perquè així conste, als efectes oportuns, queda formalitzat aquest acord, que les parts signen com a prova de conformitat, en exemplar triplicat i a un sol efecte, en el lloc i en la data indicats més amunt.



**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Amparo Díez Ajenjo**

Clinica Optomètrica de la Fundació Lluís Alcanyis Universitat de València de la Comunitat Valenciana



**D. Miguel Ángel Serrano Rosa**

Grup d'investigació



**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> José Luque Cobija**

Grup d'investigació



**Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés**

Investigadora



## Anexo 2





**D. Fernando A. Verdú Pascual**, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 2 de febrero de 2015, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

*“¿Cambia la agudeza visual, sensibilidad al contraste y la percepción de diferencias en jóvenes mediante el aprendizaje perceptual?”, número de procedimiento H1420622370451,*

cuya responsable es Dña. Rosa M<sup>o</sup> Hernández Andrés, ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a dieciséis de febrero de dos mil quince.



FERNANDO ALEJO|  
VERDÚ|PASCUAL  
2015.02.16 09:53:09  
+01'00'



## Anexo 3





**TRATAMIENTO Y PROTECCIÓN DE DATOS**

D/Dña..... con DNI....., por la presente autoriza el tratamiento de sus datos de carácter personal, y su inclusión en la base de datos informatizada, cuyo responsable es la Unitat d'Optometria de la Fundació Lluís Alcanyís, de conformidad con la normativa vigente, Real Decreto 994/1999 del 11 de Junio, en la cual se regulan las medidas de seguridad en materia de protección de datos, se garantiza la confidencialidad y la integridad de la información.

Estos datos serán tratados con la finalidad de su inclusión en nuestro fichero de pacientes, así como la posible utilización de los datos clínicos en futuras investigaciones, y estudios clínicos, para los que el paciente autoriza también la cesión de sus datos. El acceso a su información personal quedará restringido al responsable del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación y a los monitores y auditores del promotor, quienes estarán sometidos al deber del secreto inherente de su profesión, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismo de acuerdo a la legislación vigente.

Por último, y de conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos, usted puede ejercer su derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, mediante petición dirigida a la Unitat d'Optometria.

En Valencia, a ..... de ..... de 20....

Firma:

En caso de ser el paciente menor de edad, yo D./Dña....., padre, madre o tutor, del paciente, con DNI ....., autorizo la utilización de sus datos de carácter personal.





## Anexo 4





**ESTUDIO AMBLIOPIA. Universitat de València - Clínica Optométrica.**

Le rogamos que conteste lo más sinceramente posible. En caso de duda pregunte al investigador/a. Rodee con un círculo la respuesta adecuada.

Fecha:.....

CÓDIGO: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

**EMBARAZO.**

¿El embarazo se desarrolló con normalidad? SI NO

¿Hubo alguna complicación? SI NO

Cuales:.....

¿La alimentación de la madre fue equilibrada durante el embarazo?:.....

Durante el embarazo ¿ingirió sustancias tóxicas como tabaco, alcohol, drogas):

SI NO

Durante el embarazo ¿tuvo alguna enfermedad como rubéola, sarampión, varicela, infecciones, etc.? SI NO

Durante el embarazo ¿necesitó tomar algún medicamento? SI NO

Indicar cual si lo recuerda o para que fue prescrito:.....

Durante el embarazo ¿estuvo expuesta a Rayos X en alguna ocasión?

SI NO

**PARTO.**

¿El nacimiento fue a término? SI NO

Indique cuantas semanas de gestación: .....

El parto fue espontáneo, fluido, inducido, difícil, cesárea, fórceps, ventosa:.....

Puntuación test APGAR que figura en la cartilla de nacimiento de su hijo/a:.....Peso al nacer:.....

¿Estuvo en la incubadora?.....

¿Cuánto tiempo?.....

**ESTUDIO AMBLIOPIA. Universitat de València - Clínica Optométrica.****PERIODO POST-NATAL DEL NIÑO/A**

La alimentación en los primeros meses ¿fue con leche materna? SI NO

En el caso de que tomara leche de fórmula, indique en que momento empezó a tomarla:.....

En el caso de que tomara leche de fórmula indique en que brazo se colocaba al bebé para darle el biberón: Derecho Izquierdo

Indique por qué lado recibía el bebe más cantidad de luz cuando estaba en la cuna:.....

Indique por qué lado se acercaban al bebe cuando estaba en la cuna:.....

¿Recuerda si su hijo/a pasó un periodo de reptar por el suelo antes de caminar? SI NO ¿Cuánto tiempo?.....

¿Recuerda si el bebé pasó una fase de gateo antes de caminar? SI NO

¿Cuántos meses tenía en ese momento?.....

¿Durante cuánto tiempo gateo aproximadamente?.....

¿Utilizó el andador o tacatá? SI NO

¿Utilizó el parque cerrado? SI NO

A que edad comenzó a caminar:.....

¿Tropezaba o tropieza frecuentemente? SI NO .....

Enfermedades importantes anteriores que haya tenido hasta hoy:.....

¿Ha estado ingresado en el hospital en algún momento? SI NO

¿Cuánto tiempo?.....

**HISTORIA MÉDICA PERSONAL Y FAMILIAR - Ocular/Visual y sistémica.**

¿Ha realizado algún tratamiento previo para el ojo vago? SI NO

Indique en qué consistía dicho tratamiento, Uso de gafa, parche, revisiones, etc.....

¿Durante cuánto tiempo siguió dicho tratamiento?.....

**ESTUDIO AMBLIOPÍA. Universitat de València - Clínica Optométrica.**

¿Está operado de los ojos? SI NO En caso afirmativo indique cual:  
Estrabismo, Córnea, Cirugía refractiva, Glaucoma, Cataratas, Otra:.....

.....  
¿Usa gafa actualmente? SI NO

En caso afirmativo ¿desde cuándo utiliza la gafa?.....

¿Hay antecedentes de "ojo vago" en la familia? SI NO

¿Quién o quienes lo han padecido?.....

¿Actualmente su hijo/a está diagnosticada/o de alguna enfermedad? SÍ NO

En caso afirmativo, indique cuál:.....

.....  
¿Actualmente está tomando alguna medicación? SI NO

En caso afirmativo: ¿Cuál?

Indique si en la familia hay antecedentes de alguna de las siguientes enfermedades:

Hipertensión arterial.....Diabetes.....

Glaucoma.....Otras:.....

.....



## Anexo 5





ESTUDIO AMBLIOPÍA- 2013-2014. Fecha:..... Código: .....

Colegio/Procedencia:.....

Fecha Nacim: ..... Edad: ..... Curso: .....

Queja P: .....

Padres: ..... Telef: .....

Parche... Sí..... NO..... Horas: ..... Ojo estimulado:.....

AV con su RX con letras: (LogMAR)	AV AO:	Su Rx OD:
OD:		Su Rx OI:
OI:		
AV con su RX con Snellen: (LogMAR)	AV AO	Fijación
OD:		OD
OI:		OI
Retinoscopia:	Cover Lejos CC:	Cover Cerca CC:
OD		
OI		
Nueva RX:	AV nueva RX:	Estereopsis Mosca / Puntos Wirth:
OD:	Randot Preschool	
OI	Estereopsis TNO	
Ojo dominante motor (triángulo manos):	Mano dominante:	Worth cerca:
Ojo dominante sensorial con Filtro rojo:		Worth lejos:
Usa lentes de contacto: Sí NO	Retest Worth Cerca:	Worth Retest Lejos:
Medicación actual:		Retest Estéreo Wirth:
FECHA CONTROL 12 SEMANAS:	Retest Estéreo TNO:	Retest Randot Preschool:
AV 12 Semanas con letras: (LogMAR)	AV con Snellen:	AV AO:
OD		
OI		
Obser:		
AV 16 semanas con letras: (LogMAR)	AV con Snellen:	AV AO:
OD		
OI		



## Anexo 6





Fecha: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Código sujeto: \_\_\_\_\_

## ASPECTOS PSICOSOCIALES DE LA ENTREVISTA

ASPECTOS ESCOLARES. Debe responder este apartado su hijo/a con su ayuda.
--

Nivel Escolar: \_\_\_\_\_

Escuela: (privada, concertada, pública): \_\_\_\_\_

¿Cómo fue el proceso de adaptación al colegio? \_\_\_\_\_

Problemas escolares (académicos o comportamentales): \_\_\_\_\_

¿Te gusta ir al colegio? SI NO Tu asignatura preferida:.....

La asignatura que menos te gusta: .....

¿Qué le gusta más de la escuela? \_\_\_\_\_

---

 ¿Qué es lo que menos le gusta de la escuela? \_\_\_\_\_

¿Cómo es con las tareas? (rápido, perezoso, responsable, ...)

¿Cómo maneja los útiles escolares (lápices, reglas, ...): \_\_\_\_\_

¿Cómo se relaciona con la/el maestra/o? \_\_\_\_\_

¿Cómo se relaciona con los/as compañeros/as? \_\_\_\_\_

¿Posee problemas a nivel de lectura? \_\_\_\_\_

¿Te gusta leer? SI NO.....

¿Te cansas al leer? .....

¿Te acercas al texto?.....

¿Utilizas el dedo para leer?.....

¿Te saltas líneas?.....

¿Necesitas releer el texto?.....

¿Confundes letras?.....

**ASPECTOS SOCIALES Y AFECTIVOS. Debe responder este apartado su hijo/a con su ayuda.**

¿Hace amigos con facilidad? (es comunicativo, poco comunicativo, participa en grupo, tiende a aislarse, es pasivo, es agresivo/enérgico, dependiente o independiente)

\_\_\_\_\_

¿De qué edad son los niños con los que se relaciona? \_\_\_\_\_

¿Qué tipo de juegos realiza? \_\_\_\_\_

¿Qué es lo que le hace feliz/le pone contento? \_\_\_\_\_

¿Qué es lo que le entristece? \_\_\_\_\_

¿Qué le gusta hacer en su tiempo libre? \_\_\_\_\_

¿Qué hace cuando está sólo? \_\_\_\_\_

¿Qué deportes le gustan? \_\_\_\_\_

¿Cuáles son sus juegos favoritos? \_\_\_\_\_

¿Ves la TV? SI NO Horas al día: \_\_\_\_\_

Videojuegos ¿Cuánto tiempo al día? \_\_\_\_\_

Ordenador ¿Cuánto tiempo al día? \_\_\_\_\_

Tablet/ipad ¿Cuánto tiempo al día? \_\_\_\_\_

Smartphone ¿Cuánto tiempo al día? \_\_\_\_\_

## Anexo 7





ESTUDIO DE AMBLIOPÍA. CÓDIGO: .....

Anotar si se ha cumplido las 2h de parche, 6 días la semana. Dejar 1 día de descanso por semana. En Observaciones, escribir si ha habido alguna incidencia.

	OBSERVACION						

ESTUDIO DE AMBLIOPÍA. CÓDIGO: .....

Anotar si se ha cumplido las 2h de parche, 6 días la semana. Dejar 1 día de descanso por semana. En Observaciones, escribir si ha habido alguna incidencia.

	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
SEMANA 1							
SEMANA 2							
SEMANA 3							
SEMANA 4							
SEMANA 5							
SEMANA 6							
SEMANA 7							
SEMANA 8							
SEMANA 9							
SEMANA 10							
SEMANA 11							
SEMANA 12							



## Anexo 8





Universitat de València  
 Dept. Òptica i Optometria i Ciències de la Visió  
 M<sup>a</sup> José Luque Cobija / Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

## INSTRUCCIONES INSTALACIÓN PROGRAMA DE APRENDIZAJE PERCEPTIVO

Para instalar el programa en tu ordenador y empezar la tarea de Aprendizaje Perceptivo, necesitas **dos elementos** que te serán enviados por mail:

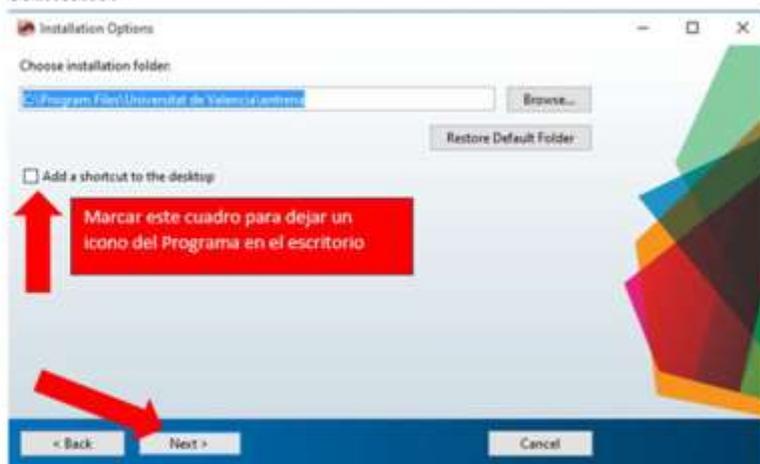
- **Enlace al Programa Perceptivo** para instalarlo en el ordenador donde vayas a realizar la tarea.
- **Un archivo zip** (contiene datos de la persona que va a seguir el tratamiento) para que lo guardes en ese mismo ordenador, ya que el programa lo necesitará en el momento de abrirlo. **Debes guardarlo en el disco "C" de tu ordenador, sin abrirlo ni hacerle nada.**

### Al instalar el programa:

Hacer doble clic sobre el programa. Se abrirá una ventana que pregunta si confía en el origen del archivo. Puedes confiar y continuar instalando. Simplemente sigue haciendo click en la ventana "ejecutar" o "next"



No olvides marcar la opción para que aparezca un icono del programa en tu escritorio:



Universitat de València  
 Dept. Òptica i Optometria i Ciències de la Visió  
 M<sup>a</sup> José Luque Cobija / Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

Al abrir el programa por primera vez, aparece el mensaje:



Pulsar ok. Se abrirá el interfaz de usuario



Pulsar **Calibrado** y se abrirá una ventana con un rectángulo blanco. Medir la anchura e introducir el valor numérico (cm) en el cuadro de diálogo de la esquina inferior izquierda. Pulsar INTRO. En ese recuadro debe solo podemos escribir la cifra y **si hacen falta decimales UTILIZA EL PUNTO, NO LA COMA.** El dispositivo ya está calibrado y listo para comenzar. Si se cambia la configuración de pantalla, será necesario repetir este proceso.



Universitat de València  
Dept. Òptica i Optometria i Ciències de la Visió  
M<sup>a</sup> José Luque Cobija / Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

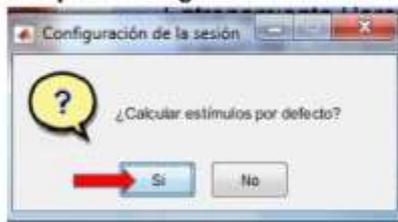
Una vez calibrado el programa, debes hacer click en **"Paciente antiguo"**



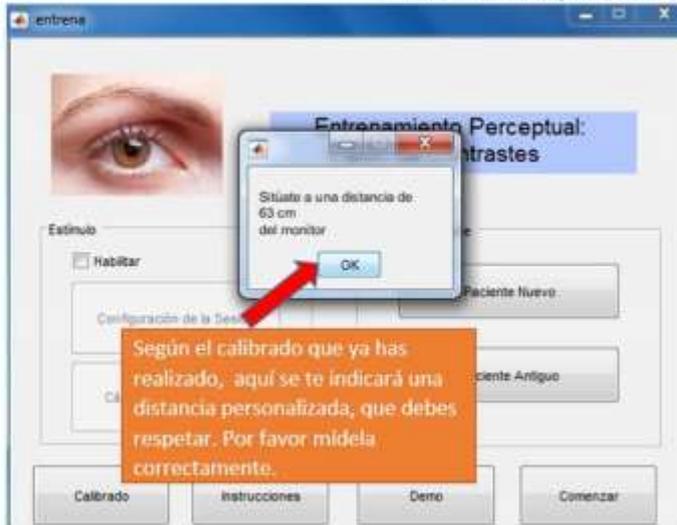
Después aparece una ventana pequeña para elegir formato: **DEBES PULSAR EN LA OPCIÓN " Archivo comprimido".**



Se abrirá el navegador de archivos. Selecciona el archivo zip con los datos de la persona que debe seguir el tratamiento.



Universitat de València  
Dept. Òptica i Optometria i Ciències de la Visió  
M<sup>a</sup> José Luque Cobija / Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

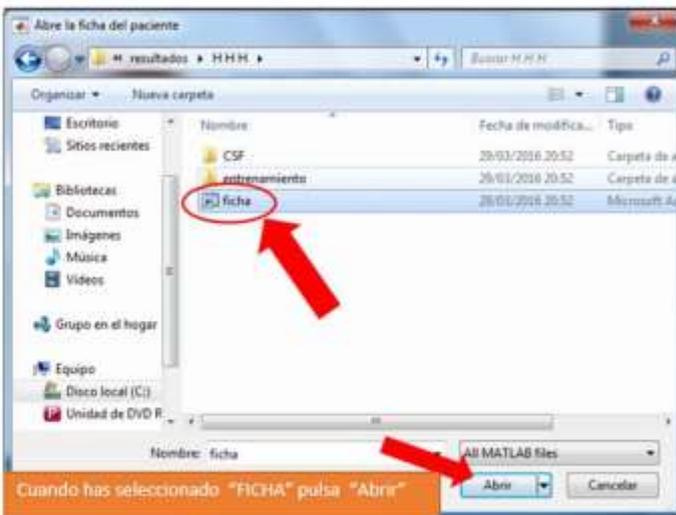
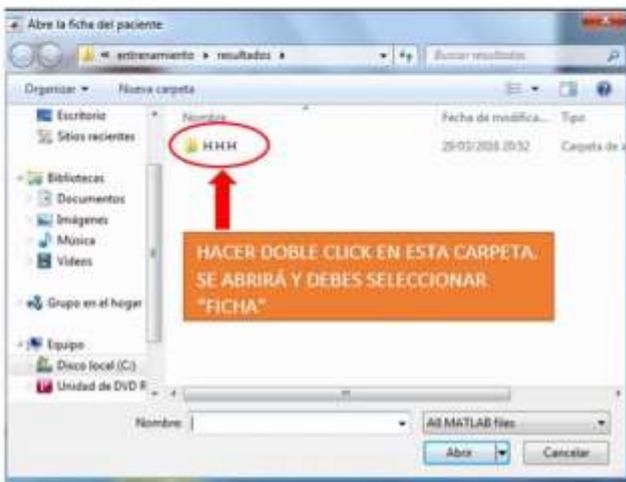


**Ficha del paciente:** Se abre una ventana con datos visuales y debes cerrarla sin escribir NADA, mediante la X del ángulo superior derecho.

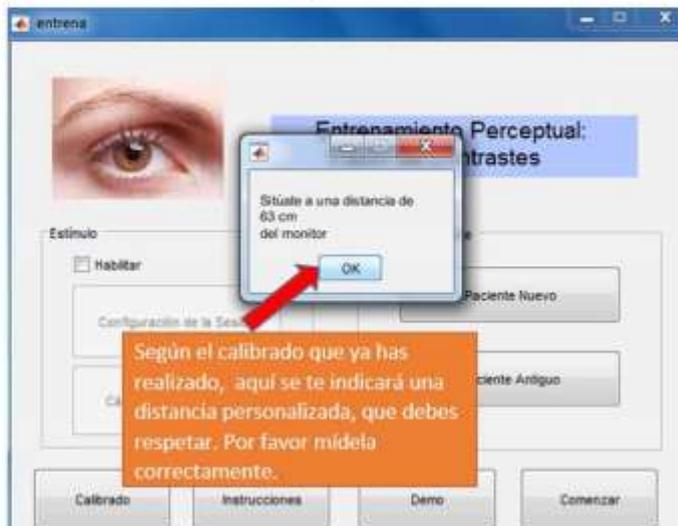
Universitat de València  
 Dept. Òptica i Optometria i Ciències de la Visió  
 M<sup>a</sup> José Luque Cobija / Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

## INSTRUCCIONES PARA ABRIR EL PROGRAMA Y EMPEZAR LA TAREA DESDE "PACIENTE ANTIGUO"

Abrir el programa haciendo doble clic sobre el icona de tu escritorio y pulsa en "Paciente antiguo". El sistema va directo a la carpeta "entrenamiento" donde están los datos necesarios para hacer la tarea:



Ahora aparecerá una ventana dónde se te indica a la distancia que debes estar situado de la pantalla.

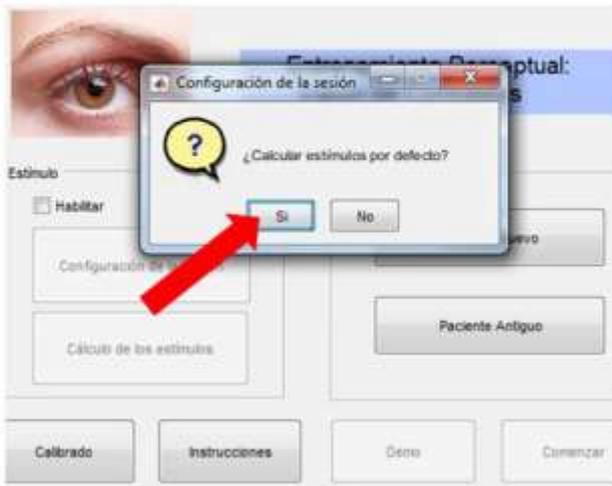


Por último ya puedes prepararte para empezar. Ten en cuenta algunas normas básicas que debes cumplir y algunas pautas a tener en cuenta:

- a. Si utilizas gafa, debes llevarla puesta.
- b. Debes tapar el ojo que te ha indicado el optometrista, para realizar la tarea con el ojo ambliope solamente.
- c. Colócate a la distancia que se te ha indicado al calibrar el monitor. Recuerda que debes mantenerla durante todo el tiempo que dure la tarea. Se recomienda mantener la espalda apoyada en el respaldo de la silla.
- d. El programa te ofrecerá breves descansos que debes respetar.
- e. Esta programada la duración según la edad de la persona, de forma que tiene un inicio y un final. No debes preocuparte de controlar el tiempo. Si el sujeto es menor de 6 años la tarea dura 20 min aproximadamente y si es mayor de 6 años tiene una duración de 30 min aprox.
- f. Tienes la opción de probar la "Demo" así puedes hacerte una idea de cómo es la tarea. En el centro de la pantalla aparece una cara. Dicha cara tiene una silueta muy sencilla: un círculo en el que están los ojos y la boca. Se trata reconocer como es la boca de la cara que verás en el centro de la pantalla; puede ser sonriente o triste.

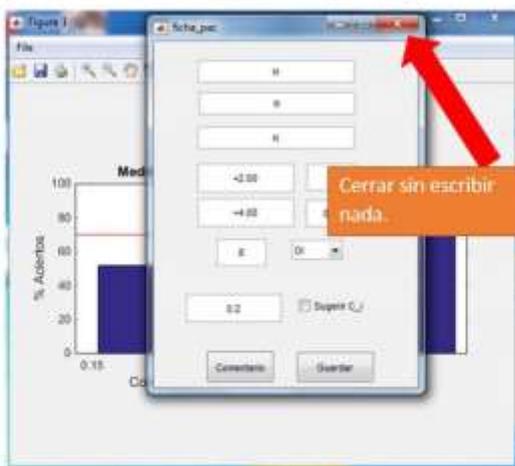
Universitat de València  
 Dept. Òptica i Optometria i Ciències de la Visió  
 M<sup>a</sup> José Luque Cobija / Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

A continuación, tal y como ves en la siguiente imagen, pulsa Sí en la ventana pequeña que aparece:



Cuando veas un rectángulo con **franja ROJA** o una **franja VERDE**, indica que el programa está calculando datos. ¡No pulses ninguna tecla ni pulses con el ratón! Este proceso dura solo unos segundos.

Aparecerá una doble pantalla superpuesta como la que ves a continuación; debes cerrar en la X sin escribir nada.



Universitat de València  
Dept. Òptica i Optometria i Ciències de la Visió  
M<sup>a</sup> José Luque Cobija / Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés

- g. **TU ATENCIÓN DEBE ESTAR EN LA BOCA.**
- h. Fíjate muy bien porque cuando empieces la tarea, tal vez no sea tan fácil como la "demo".
- i. Además, a medida que vayas acertando más y más, el programa te irá subiendo de nivel, lo que quiere decir que **cada vez será más difícil reconocer si la boca está triste o sonriente.**

Recuerda: ¡DEBES PULSAR CADA VEZ QUE VEAS LA CARA SONRIENTE!

A continuación el programa empieza y debes iniciar la tarea respondiendo con un [clic cada vez que aparece una cara sonriente](#) 😊 ¡Adelante, empieza en 5 segundos!

Cuando acabes la tarea, para cerrar el programa, simplemente debes cerrarlo con la "X" de la ventana. Cualquier duda puedes contactar con [rosa.m.hernandez@uv.es](mailto:rosa.m.hernandez@uv.es)

## Anexo 9





**NOMBRE Y APELLIDOS:**

Semana 1 ---Parche 6 días por semana

\* PARA EL EJ DE LABERINTOS SE UTILIZARÁ COLOR ROJO (SEMANA 1). ANOTAR LA FECHA EN CADA LABERINTO REALIZADO.

LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
Laberintos con ojo ambliope*	Descanso	Descanso	Laberintos con ojo ambliope*	Descanso	Laberintos con ojo ambliope*	Descanso
Introducir palillo en pajita con ojo ambliope	Descanso	Descanso	Introducir palillo en pajita con ojo ambliope	Descanso	Introducir palillo en pajita con ojo ambliope	Descanso
Carta de Hart con ojo ambliope	Descanso	Descanso	Carta de Hart con ojo ambliope	Descanso	Carta de Hart con ojo ambliope	Descanso
Diana con ojo ambliope	Descanso	Descanso	Diana con ojo ambliope	Descanso	Diana con ojo ambliope	Descanso
OBSERVACION	OBSERVACION	OBSERVACION	OBSERVACION	OBSERVACION	OBSERVACION	OBSERVACION



## Anexo 10





**D. Fernando A. Verdú Pascual**, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 7 de marzo de 2014, una vez estudiado el proyecto de tesis doctoral titulado:

*"Comparativa de la eficacia de diferentes tratamientos de la ambliopía", número de procedimiento H1391717303153,*

cuya doctoranda es Dña. Rosa M<sup>a</sup> Hernández Andrés,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a ocho de abril de dos mil catorce.

FERNANDO ALEJO|VERDU|  
PASCUAL

2014.04.08 08:49:05 +02'00'



## Anexo 11





**D. Fernando A. Verdú Pascual**, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 20 de noviembre de 2014, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

*"Estudio de validación: cómo afecta la luminancia de la pantalla al aprendizaje perceptual"*, número de procedimiento H1411818706098,

cuya investigadora responsable es Dña. Rosa María Hernández Andrés,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a veintisiete de noviembre de dos mil catorce.



FERNANDO ALEJO|  
VERDU|PASCUAL  
2014.12.01  
08:24:38 +01'00'

