

TRATAMIENTO DE LA AMBLIOPÍA BASADO EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

María Isabel Pérez Cabeza, Julia Escudero Gómez

H.R.U de Málaga, Unidad de Oftalmología Infantil

La ambliopía se define como una detención del desarrollo visual en épocas precoces de la vida que causa la pérdida de agudeza visual de uno o ambos ojos junto a otros aspectos importantes de la visión como la percepción de color, de movimiento o de contornos, la estereopsis y la binocularidad entre otros. Su patogenia es mixta y la base de su aparición es una lesión microscópica en la capa IV de V1 en la corteza occipital por lesión de las neuronas que forman las columnas de binocularidad(1,2)

El tratamiento de la ambliopía habitualmente consiste en “métodos pasivos” como la oclusión con parche o la atropina cuya evidencia científica está más que probada en modelos animales y en ensayos clínicos controlados y aleatorizados en humanos con ambliopía. Existen otros tratamientos que intentan completar o incluso sustituir a esos métodos pasivos y que son conocidos como “activos” porque requieren alguna actividad por parte del paciente. Los métodos activos buscan mejorar el tratamiento de la ambliopía en diferentes formas como mejorando el cumplimiento del tratamiento y la atención durante el periodo de tratamiento y el uso de estímulos designados para activar la conectividad de ciertos tipos de células corticales. Los métodos activos están cada vez más disponibles y discutidos hasta cierto punto en la literatura pero, en muchos casos, la base científica no es clara y la efectividad no ha sido probada a fondo (2).

Existe una gran variedad de métodos para llevar a cabo un tratamiento activo de la ambliopía. Por ejemplo, completar puzzles, dibujar, colorear... En los últimos años, se han desarrollado tratamientos computarizados que incluyen videos y juegos con ordenador. Estos tratamientos son realizados mientras se ocluye el ojo dominante o en condiciones de visión binocular.

A continuación serán comentados distintos “métodos activos” y la evidencia científica disponible hasta la fecha de cada uno de ellos:

- Pleóptica:

Las técnicas de pleóptica fueron desarrolladas con el objetivo de fomentar el uso de la fóvea en ambliopes con fijación excéntrica. Incluye varios métodos distintos:

- a) Método Cuppers: crea una imagen alrededor de la mácula y se instruye al paciente para que mire objetivos como letras dentro de la imagen asegurando así el uso de la fóvea.

- b) Método Bangerter: consiste en adaptar a la luz retina no foveal usada para la fijación animando al paciente a ver imágenes objetivo con la fovea y no con la región excéntrica.
- c) Oclusión inversa: ocluye el ojo ambliope antes del tratamiento o entre sesiones del mismo hasta que el paciente demuestra fijación foveal, momento en el cual se ocluye el ojo dominante.

Se han publicado series de casos clínicos sin grupo control cosa que aporta un bajo nivel de evidencia científica para considerar a la pleóptica como un tratamiento efectivo para la ambliopía (3,4).

Existe un estudio retrospectivo que compara tratamiento convencional con parche con tratamiento con pleóptica que concluye que es mejor la terapia convencional (no aporta comparaciones estadísticas) (5).

En otro estudio similar se observa que ambos grupos mejoran la agudeza visual pero el grupo con oclusión obtiene una mejoría significativamente mayor que el grupo de pleóptica (6).

Hallazgos como estos demuestran que la pleóptica no es útil en el tratamiento de la ambliopía.

- **Actividades de cerca:**

Las actividades de cerca para el tratamiento de la ambliopía, en su forma más simple, incluyen leer, escribir o hacer puzzles entre otros.

Existe un estudio con 25 niños, de 7 a 16 años, en el que se realizan una serie de ejercicios de cerca en un libro, en casa, durante una hora al día. Concluye que estos ejercicios son útiles en el tratamiento de la ambliopía de niños mayores aunque, a la vez que realizan dichos ejercicios, usan también un parche para ocluir el ojo dominante (7) por lo que no se sabe si la mejoría se debe a los ejercicios de cerca o al parche.

Otras formas de actividades de cerca han sido descritas como el rodear en un texto unas letras determinadas aunque, en este caso, además se usaba corrección refractiva completa y oclusión del ojo dominante (8) por lo que tampoco se determina si es la actividad de cerca lo que mejora la agudeza visual del ojo ambliope.

Ya en 1995, se publicó un estudio de 200 niños ambliopes en el que se comparaba un grupo de 100 niños con oclusión a tiempo completo del ojo dominante con otro grupo de 100 niños con oclusión a tiempo completo del ojo dominante más actividades de cerca (puzzles, dibujar, escribir...). Concluía que la terapia activa no aportaba un beneficio adicional al parche en relación a la agudeza visual aunque sí necesitaba menos tiempo para

alcanzar el resultado (14 semanas en el grupo de oclusión frente a 4 en el grupo de oclusión con actividades de cerca). (9)

Más recientemente, en 2005 el PEDIG publicó un estudio piloto controlado y aleatorizado en el que las actividades de cerca (puzzles, juegos de ordenador...) se comparaban con actividades de lejos en el tratamiento de la ambliopía de 64 niños de 3 a 7 años. En todos los niños el ojo dominante se ocluía dos horas al día. El grupo de actividades de cerca mostró una mayor mejoría en la agudeza visual en relación al grupo de actividades de lejos pero sólo en los niños con ambliopía severa por lo que el estudio sugiere que las actividades de cerca podrían mejorar el resultado del tratamiento con oclusión en casos de ambliopía severa (10).

En 2008, el PEDIG vuelve a hacer un estudio con 425 niños de 3 a 7 años siguiendo el mismo protocolo. No se encontraron diferencias entre grupos. Además la mejoría de agudeza visual no ocurrió antes en el grupo de actividades de cerca por lo que dichas actividades no ayudan a acelerar la recuperación del ojo ambliope. Por todo ello, este estudio concluye que la mejoría que se observó en el grupo de actividades de cerca en el estudio piloto anterior pudieron deberse al azar por lo que no hay razón para recomendar actividades de cerca en niños ambliopes tratados con parche (11).

- **Estímulos en rejilla:**

Sobre los años 80 se desarrolló un sistema para tratar la ambliopía basado en una rejilla de alto contraste que rotaba lentamente a una revolución por minuto (estimulador CAM). Los estudios preliminares mostraron que podía ser un tratamiento efectivo e incluso rápido para la ambliopía (12, 13, 14). Sin embargo, los hallazgos podían deberse a otra serie de factores por lo que era necesario realizar algún estudio controlado que corroborara los resultados para tener una base científica que apoyara el uso de dicho tratamiento para la ambliopía.

Estudios posteriores mostraron que el estimulador no era el responsable de la mejoría de visión observada en los estudios preliminares (15, 16, 17, 18).

A pesar de estos hallazgos negativos, se ha descrito recientemente un tratamiento de ordenador basado en un principio similar y que está destinado a complementar el tratamiento de oclusión, sobre todo en los pacientes más allá de la infancia. Los autores de un estudio preliminar dicen que este tratamiento combinado con oclusión es más efectivo que la oclusión sola (19). Sin embargo, no se sabe si el cumplimiento de la oclusión es igual en el grupo de oclusión sola y en el grupo de tratamiento combinado y no hay un grupo control para comprobar la efectividad de este

tratamiento por lo que aún no existe una buena evidencia científica para sugerir que esta técnica es útil para el tratamiento de la ambliopía.

- **Syntonics:**

El syntonics o fototerapia optométrica es usado para el tratamiento de la ambliopía y otras alteraciones oculares y se basa en la aplicación de determinadas frecuencias de luz visible a través de los ojos.

Utiliza un instrumento con distintos filtros de colores para el tratamiento de distintas patologías. El paciente tiene que mirar un círculo de luz blanca a través del filtro de color. Los filtros tienen que estar aprobados por el Colegio de Optometría Syntonic ().

Los optometristas que usan el syntonics dividen a los pacientes en cuatro síndromes: agudo, crónico, fatiga emocional y “ojo perezoso”. En el síndrome de “ojo perezoso”, la ambliopía, el estrabismo, las alteraciones de las vergencias, la supresión, la correspondencia retiniana anómala o las alteraciones del campo visual son tratadas usando filtros rojo/naranja. (20)

Wallace (21) hizo una revisión sobre el uso de la fototerapia sintónica basándose en el trabajo de Spitler (22) en el que dice que hay individuos que “responden positivamente” a la misma.

Sin embargo, hasta el día de hoy, no hay estudios publicados que apoyen la efectividad de esta técnica en el tratamiento de la ambliopía por lo que, hoy por hoy, no hay evidencia científica para prescribir este tratamiento. (2, 23)

- **Estimulación binocular:**

Desde hace algún tiempo se habla de que la estimulación binocular puede ser importante en el tratamiento de la ambliopía. Estudios animales indican que la estimulación binocular incita las conexiones corticales binoculares durante la recuperación de la ambliopía por privación. (24)

Estudios recientes (25) explican como las señales del ojo ambliope y las del ojo dominante influyen de un ojo al otro permitiendo la visión binocular. Sugieren que la cooperación binocular puede ser alcanzada

en la ambliopía balanceando las señales de los dos ojos (diferencias de sensibilidad: se disminuye el contraste del ojo dominante hasta permitir la binocularidad).

Hoy día tratamos la ambliopía con métodos que permiten la visión binocular como son los filtros de Bangerter o la penalización con atropina (se degrada la visión del ojo dominante mientras que se mantiene la del ojo ambliope). Estudios que comparan la oclusión con la atropina (26, 27) y la oclusión con los filtros de Bangerter (28) no muestran diferencias estadísticamente significativas entre estos tratamientos.

Otros tratamientos que permiten la estimulación binocular son:

- a) Fijación monocular en campo binocular: presentación de estímulos periféricos a ambos ojos mientras sólo el ojo ambliope es estimulado en la fovea, por ejemplo, mediante la realización de crucigramas o poniendo puntos en las letras “o” de un texto, usando un lápiz rojo y vistiendo gafas rojo-verde con la lente roja frente al ojo ambliope. (29)

- b) Sistema I-BiT (Interactive Binocular Treatment): presenta estímulos periféricos a ambos ojos mientras un estímulo central se presenta únicamente al ojo ambliope. Se basa en el procedimiento anteriormente explicado pero puede presentar estímulos más variados y en distintos formatos como en juegos por ordenador o videos. En el juego hay estímulos que se presentan a ojo derecho y otros a ojo izquierdo por lo que, para poder jugar al mismo, se necesita el uso simultáneo de ambos ojos. En los videos el ojo ambliope ve imágenes mientras que el ojo dominante ve una pantalla en negro viendo ambos ojos el marco del monitor. En un estudio piloto de seis niños (30) tratados con videos y juegos de ordenador, cinco de ellos mostraron alguna mejoría en la agudeza visual. En otro estudio de 12 niños (31), la ambliopía medida en términos de diferencia interocular en agudeza visual fue reducida después del tratamiento pero no en el seguimiento a largo plazo y la mejoría en agudeza visual con este tipo de terapias no mostró diferencias significativas en relación al tratamiento con parche. En 2016, se publicó un ensayo de control aleatorio en pacientes con ambliopía de 4 a 8 años, con ambliopía estrábica, anisométrica o mixta, con tres grupos (32). Los niños que tenían tratamiento previo con corrección o penalización con atropina eran elegibles para el reclutamiento, siempre que tuvieran una diferencia de agudeza interocular de 0,20 logMAR y no hubieran mejorado con tratamiento con parches. Un grupo veía imágenes de DVD mostradas al ojo ambliope con un fondo común a ambos (I-BiT DVD), el segundo utilizó un juego modificado basado en el procedimiento anterior

(juegos I-BiT) mientras que el tercer grupo tenía fondo y objetivos presentados por igual a ambos ojos, es decir, una estimulación idéntica a ambos ojos (juegos binoculares no interactivos (no-I-BiT)). En el ensayo participaron 75 pacientes, 25 en cada grupo; 67 eran ambliopes residuales y 70 tenían un estrabismo asociado. Cada uno recibió su tratamiento al azar semanalmente durante 6 semanas, durante un período de 30 minutos. La agudeza visual mejoró en los tres grupos en aproximadamente 0,07 logMAR en el ojo ambliope a las 6 semanas. No hubo diferencias entre los juegos de I-BiT DVD y los no-I-BiT comparados con los juegos de I-BiT en términos de aumento de la visión. No hubo diferencias en el cambio respecto a la línea de base entre aquellos que tenían juegos de I-BiT y aquellos que no tenían juegos de I-BiT ni diferencias en la estereopsis en los 3 grupos. Los autores dicen que el estudio se vio desfavorecido por el hecho de que la mayoría de los participantes en este ensayo (67/75) eran ambliopes residuales (fallo de tratamiento con parche convencional) y había una alta proporción de ambliopía estrábica (70/75).

En 2019, se publica un ensayo clínico que compara el tratamiento binocular interactivo (I.BiT TM) con parche sobre ojo dominante con juego placebo. El estudio consta de 38 participantes y son examinados al mes del inicio. En ese momento, los dos grupos presentan una mejoría en la agudeza visual similar. Los autores sugieren que debería realizarse un ensayo clínico aleatorizado con una muestra mayor y mayor tiempo de seguimiento antes de llegar a ninguna conclusión (33).

- c) Programa AmbPiNet: el programa AmbPiNet para el tratamiento de la ambliopía (www.visiontherapysolutions.net/ambp.php) está comercializado por Home TherapySolutions como un software para usar en casa para tratar la ambliopía. Consta de 12 programas, seis de los cuales se muestran de forma aleatoria al paciente para ser completados cada día, cinco días a la semana. Los informes de Cooper (34) dice que el sistema puede mejorar la coordinación ojo-mano y la agudeza visual entre otros. Es importante tener en cuenta aquí lo ya comentado anteriormente sobre la evidencia científica existente en relación a las tareas de cerca en el tratamiento de la ambliopía. No existen ensayos clínicos publicados con este método así que no es posible saber si es efectivo como tratamiento de la ambliopía.
- d) Revitalvision: tratamiento que se basa, como el anterior, en un software para tratar la ambliopía en casa (www.revitalvision.com/Doctors/Products/default.aspx). El sistema se basa en el trabajo de Polat realizado en 77 pacientes con ambliopía con edades comprendidas entre los 9 y los 55 años usando un grupo

control de 16 pacientes (35) y el trabajo posterior que realizó en cinco niños pero a los que también se les prescribía oclusión (36). De forma general, el Revitalvision se basa en el aprendizaje perceptivo que se describirá después pero no existe ningún estudio clínico con este método.

e) Juegos binoculares: Li y colaboradores hicieron un estudio con 75 niños ambliopes, de 4 a 12 años de edad, usando para el tratamiento un sistema binocular basado en el uso de gafas anaglíficas y un juego de Ipad, 4 horas a la semana durante 4 semanas. 25 niños fueron asignados a un grupo placebo y 50 al grupo de tratamiento (a este grupo se le ofrece realizar 4 semanas de tratamiento adicional al anterior). Aproximadamente la mitad de cada grupo usa además oclusión con parche del ojo dominante a diferentes horas del día según criterio del oftalmólogo pediátrico. El seguimiento fue de 3 meses. Dicen que la agudeza visual mejora en el grupo de tratamiento (una línea) y esta mejoría se mantiene los 3 meses y que las semanas adicionales de tratamiento no suponen una mayor mejoría. Sin embargo, la distribución de pacientes entre grupos no es homogénea ni en número ni en tiempo de tratamiento añadido al hecho de que la mitad de los niños que forman la muestra usan parche como tratamiento no existiendo una comparación entre la efectividad del tratamiento binocular y el tratamiento con parche (37). Posteriormente, el mismo grupo investigador, hace un estudio muy parecido al anterior con 50 niños con edades comprendidas entre los 3 y los 7 años. Sin embargo, la distribución entre grupos vuelve a ser asimétrica (45 niños en grupo de juego binocular y sólo 5 en el grupo de juego placebo). Además el 67% de los niños del grupo de juego y el 80% de los niños del grupo placebo son tratados con parche diferente tiempo a lo largo del día. Concluyen que el grupo de tratamiento con juego mejora la agudeza visual (1.5 líneas) y que jugar más de 8 horas a la semana sí aumenta la mejoría en relación a los que juegan hasta las 4 horas prescritas. El cumplimiento del tratamiento es del 62% con juego de Ipad frente al 44-58% descrito para el parche. Los autores reconocen que los resultados del estudio son limitados porque no es un ensayo clínico aleatorizado. (38). Estos dos estudios llevan a Hunter a escribir una editorial sobre los mismos en la revista de la JAAPOS. En ella se pregunta si es el momento de abandonar la oclusión monocular para prescribir juegos binoculares y responde que aún no. Hay que ver si los juegos binoculares pueden ser tan efectivos como el parche para suponer una alternativa al mismo. Refiere que los resultados de los estudios anteriores pueden ser estadísticamente significativos pero no clínicamente significativos (mejoría de una línea en el primer estudio y de 1.5 en el segundo) y que

el tratamiento no se limita a jugar al juego binocular en todos los pacientes sino que, en algunos, además se hace tratamiento con oclusión del ojo dominante. Finaliza diciendo que se necesitan otros estudios antes de que puedan ofrecerse juegos binoculares como primera línea de tratamiento para la ambliopía (39) Tomoya y colaboradores hicieron otro estudio con un juego modificado de Ipad pero la muestra sólo constaba de 7 pacientes con ambliopía anisométrica (sistema llamado Occlu- Pad y gafas polarizadas). Todos los pacientes eran tratados con gafas con la corrección completa con ciclopléjico y se comparaba un grupo de Occlu-Pad (juego una hora al día 4 semanas) con otro con Occlu- Pad más tres horas de oclusión del ojo dominante (4 pacientes de los 7). Concluyen que los niños que juegan a Occlu- Pad usan activamente el ojo ambliope pero los mismos autores reconocen que la mejoría de la agudeza visual en la ambliopía anisométrica, puede alcanzarse sólo con la corrección óptica completa. (40). En Noviembre 2016 se publica un ensayo clínico aleatorizado que compara el juego binocular con Ipad (Appel Inc) con el parche para el tratamiento de la ambliopía (41). Los autores refieren que el parche ocular ha sido durante mucho tiempo el tratamiento estándar para la ambliopía, pero no siempre consigue restaurar la visión 20/20 o enseña a los ojos a trabajar juntos. Los juegos binoculares reequilibran el contraste entre los ojos para que el niño supere la supresión. Sin embargo, no está claro si el tratamiento binocular es comparable con el parche en el tratamiento de la ambliopía. En el estudio participaron 28 pacientes, 14 asignados al azar a tratamiento binocular con juego y 14 al tratamiento con parche, con una edad media de 6.7 años y con ambliopía por anisometropía, estrabismo o ambos. La agudeza visual mejor corregida del ojo ambliope era de 20/40 a 20/125 con una diferencia interocular igual o mayor a 3 líneas. Los niños con estrabismo fueron diagnosticados de endotropía y tratados mediante cirugía o gafas hasta conseguir un resultado dentro de 4 dioptrías prismáticas de ortotropía. El juego constaba de unos elementos de alto contraste que serían vistos por el ojo ambliope y otros de bajo contraste vistos por el ojo dominante con un fondo de alto contraste visto por los dos ojos, gracias a gafas anaglíficas rojo-verde. Para jugar correctamente se necesita el uso de los dos ojos. El contraste del ojo ambliope se mantiene en el 100% mientras que el contraste del ojo dominante empieza en el 20% y va aumentando de forma progresiva por lo que cada vez es más difícil detectar los elementos vistos por el ojo ambliope. Se les pide a los niños que jueguen en casa 1 hora al día, cinco días a la semana, durante dos semanas (10 horas). El parche se usaba 2 horas al día, 7 días a la semana, dos semanas (28 horas). El resultado primario fue el cambio en la agudeza visual en la visita de 2 semanas. El juego binocular durante 2 semanas mejoró una media de agudeza visual de

1,5 líneas mientras que el parche mejoró 0.7 líneas. A las dos semanas todos los niños se pasan a juego binocular. A las 4 semanas el grupo de juego binocular había mejorado 1.7 líneas y el grupo de parche cruzado con juego 1.2 líneas. No se observan cambios en la estereopsis, en la semana 2, en ningún grupo. El estudio sugiere que el juego binocular puede conseguir mejorías más rápidas que el parche aunque se requieren más estudios para corroborarlo y ver si las mejorías se mantienen a largo plazo. Reconocen que el tratamiento binocular para la ambliopía es nuevo y quedan muchas preguntas pendientes. Es necesario determinar cómo convertir los juegos binoculares en un tratamiento de ambliopía a más largo plazo. Los autores reconocen que el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para evaluar factores como etiología de la ambliopía, mejor agudeza visual corregida y edad que pueden ser modificadores importantes del efecto del tratamiento. Sugieren que la investigación sobre el tratamiento con parche y juego binocular combinados podría valer la pena y que los resultados no pueden ser generalizados a otras formas de ambliopía como la deprivacional por catarata congénita. También en Noviembre de 2016, se publicó un ensayo clínico aleatorio multicéntrico, con 385 niños, con una media de edad de 8.5 años (5-13 años), donde se compara la mejoría de la agudeza visual (AV) en niños con ambliopía tratada con un juego de iPad binocular vs parche a tiempo parcial (estudio de no inferioridad de juego vs parche) (42). La agudeza visual del ojo ambliope era, de media, de 20/63 y resultante de estrabismo, anisometropía o ambos. Los participantes fueron asignados al azar, a través del sitio web del PEDIG, a las 16 semanas de tratamiento con un juego de iPad binocular prescrito 1 hora al día (mínimo 4 días a la semana) o parche del ojo dominante prescrito durante 2 horas al día durante 16 semanas. En esta terapia binocular, las imágenes se presentan de forma dicóptica, con imágenes de alto contraste presentada al ojo ambliope e imágenes de bajo contraste presentadas al ojo dominante mediante un juego adaptado a un dispositivo iPad (Apple Inc) que usa gafas anaglíficas de color rojo-verde. A las 16 semanas, la AV media del ojo ambliope mejoró 1,05 líneas en el grupo binocular y 1,35 líneas en el del parche no siendo una diferencia estadísticamente significativa. Las mejorías eran mayores en niños más pequeños (5-7 años) y sin tratamiento previo para la ambliopía. Sin embargo, este grupo fue sólo un pequeño subgrupo (38 niños) demasiado pequeño para probar la significación. La mejoría de la agudeza en el grupo binocular no cumplió con la definición preespecificada de no inferioridad comparada con 2 horas de parches diarios por lo que el principal análisis fue indeterminado. Sin embargo, un análisis posterior sugirió que el tratamiento con juego no fue tan bueno como el parche. No hubo diferencias en la estereopsis entre ambos grupos. Los efectos adversos de aparición de nueva tropía,

empeoramiento de tropía previa o diplopia fueron similares entre grupos. El parche presentó irritación cutánea como efecto secundario principal. Se observó pérdida de interés en el juego a lo largo de las semanas. Sólo el 22% de los niños cumplió con al menos el 75% del tiempo de juego prescrito. La heterogeneidad de la población estudiada es la principal debilidad de este ensayo (amplia gama de edades, distintos niveles de neuroplasticidad y cualquier gravedad de ambliopía, y se permitió un tratamiento previo con oclusión o atropina; sólo el 22% de los participantes no habían recibido otro tratamiento distinto a gafas). Posteriormente, el mismo grupo PEDIG realiza el mismo estudio pero en pacientes ambliopes con edades comprendidas entre los 13 y los 16 años (100 niños). (43) La agudeza visual mejoró en el grupo de juego (3.5 letras) y en el grupo de parche (6.5 letras): 2.7 letras o 0.5 línea a favor del parche. Sólo el 13% del grupo de juego cumplió más del 75% del tiempo de prescripción por lo que los autores se preguntan si la falta de efectividad del juego binocular es realmente por una falta de efecto del tratamiento o por un pobre cumplimiento. En 2018, ha sido publicado un estudio que compara el tratamiento con gafas más juego binocular Ipad Dig Rush con tratamiento con gafas sólo en pacientes con ambliopía residual con edades comprendidas entre los 7 y los 12 años. (44) Es un estudio multicéntrico, randomizado, también controlado por el PEDIG, con 138 niños de 7-12 años, que compara la mejoría de agudeza visual en niños con ambliopía tratada con gafas + juego binocular con Ipad (Dig Rush) 1 hora al día 5 días a la semana versus gafas sólo. El 96% había tenido tratamiento previo para ambliopía diferente a gafas. A las 4 semanas, mejora 1.3 la puntuación de letras en el grupo gafas + juego y 1.7 en el grupo de gafas solas no encontrándose diferencias a las 8 semanas. Un 58% del grupo de juego cumplió con 75% del tiempo prescrito. El estudio concluye que en niños de 7-12 años, que han recibido previamente tratamiento para la ambliopía diferente a gafas, no se obtiene beneficio en agudeza visual o estereopsis después de 4-8 semanas de juego binocular. También en 2018, se ha publicado un estudio que compara la efectividad de juego binocular versus juego placebo para tratar la ambliopía de niños mayores, adolescentes y adultos. (45) Es un ensayo clínico multicéntrico, enmascarado, randomizado que compara la efectividad de un video juego binocular con otro placebo (una hora al día, seis semanas) en la mejora de la función visual de niños mayores y adultos. Tuvo 115 participantes, de 7 años o más, con ambliopía unilateral. La mejoría fue de 0.06 en grupo activo y 0.07 en grupo placebo. El 64% del grupo activo y el 83% del grupo placebo cumple, al menos, con el 25% del tiempo prescrito. No se observan diferencias en estereopsis y supresión entre grupos por lo que concluye que no se observa una

mejoría usando el juego del estudio frente a placebo y que juegos más atractivos podrían mejorar el cumplimiento y, por ello, la efectividad.

Yao et al han realizado un ensayo clínico randomizado con 103 niños chinos con edades comprendidas entre los 3 y los 13 años con ambliopía anisométrica. Los participantes fueron distribuidos de forma aleatoria en 3 grupos (parche, juego binocular, tratamiento combinado). El primer estudio fue el de la mejoría de la agudeza visual a los 3 meses y estudios secundarios fueron la reducción de la supresión y cambios en la estereopsis. El juego binocular usado en el estudio podría mejorar la agudeza visual del ojo ambliope y la binocularidad pero fue menos efectivo que el parche en la mejoría de la agudeza visual y no mostró superioridad al parche en la mejora de la binocularidad. No está claro si la baja respuesta al tratamiento con juego binocular se debe a las limitaciones del estudio o a su baja efectividad como tratamiento. (46)

f) Películas dicópticas: Simone y colaboradores han hecho un estudio de cohortes prospectivo con ocho pacientes de entre 4 y 10 años para valorar la eficacia de una estimulación dicotópica en el tratamiento de la ambliopía. Los niños veían 3 películas dicotópicas por semana durante dos semanas con gafas polarizadas. Refieren una mejoría de dos líneas de visión a las dos semanas por lo que puede ser la base para un nuevo tratamiento de la ambliopía aunque reconocen no tener un grupo control y que son necesarios ensayos clínicos controlados que apoyen este tratamiento (47).

En 2019, se publica otro estudio con 27 niños, de 4-10 años de edad, que usan gafas polarizadas para ver 6 películas dicópticas durante 2 semanas. Dicen que la agudeza visual del ojo ambliope mejora en estos niños y que el grado de mejoría fue similar al previamente descrito con juegos binoculares durante dos semanas y con parches durante 3-4 meses. Mejoran más los niños pequeños y con ambliopía severa. Como limitaciones del estudio se encuentra la pequeña muestra, el tratamiento en condiciones de laboratorio y la no existencia de un grupo control (48)

En Octubre 2019 la Academia Americana de Oftalmología (AAO) publica un informe relativo al tratamiento binocular en la ambliopía (49). En él se revisa la literatura publicada, entre Enero 2018 y Abril 2019 (50 artículos de los cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión por tener el suficiente grado de evidencia: 6 estudios de nivel I, 1 estudio de nivel II y 13 estudios de nivel III), que mida la eficacia de la terapia binocular para el tratamiento de la ambliopía comparado con el tratamiento estándar. 2 de los estudios de Nivel I y II describen una mejoría significativa en la agudeza visual en el grupo de terapia binocular versus tratamiento convencional con parche

(total de pacientes de estos dos estudios fue 147). Sin embargo, 5 estudios concluyeron que la terapia binocular fallaba en la mejoría de la agudeza visual comparados con tratamiento estándar siendo estos estudios más largos y diseñados de forma más rigurosa (el total de pacientes en estos estudios fue 813). Estudios de nivel I y II dicen además que la terapia binocular falla en la mejoría del estatus sensorial, incluyendo profundidad de la supresión y estereopsis. Algunos estudios más pequeños de nivel III (series de casos) (13 estudios con un total de pacientes de 163) revelan resultados más prometedores de la terapia binocular que los que revelan los estudios de nivel I y II especialmente usando tratamientos que son más atractivos y que llevan a mejor cumplimiento. Por lo tanto, se concluye que no hay nivel I de evidencia que apoye el uso de tratamiento binocular como un sustituto de las terapias habituales de la ambliopía (incluyendo el parche y el tratamiento óptico). Además, 2 grandes ensayos clínicos controlados y aleatorizados mostraron inferiores resultados de la terapia binocular respecto al parche. Por todo ello, dicen que, en el tiempo de la publicación, la terapia binocular no puede ser recomendada como sustituto de la terapia convencional para la ambliopía. Se necesitan más estudios para ver que puede aportar la terapia binocular en el futuro.

- **Aprendizaje perceptivo:**

Es la mejora de la visión después del entrenamiento en una tarea visual (50). El aprendizaje perceptivo se aplica a una serie de tareas visuales como la agudeza visual, la sensibilidad al movimiento o el reconocimiento de caras aunque no está claro que el entrenamiento en una tarea visual pueda influir en el resto.

Chen y colaboradores usaron el aprendizaje perceptivo en ambliopía anisométrica en pacientes entre 4 y 18 años. 26 sujetos fueron sometidos a este tratamiento en la consulta durante 48 sesiones de aproximadamente 30 minutos de duración pero el ojo dominante fue ocluido durante estas sesiones. Un segundo grupo de 27 sujetos emparejados por edad se trató con solamente la oclusión convencional. La agudeza visual y la sensibilidad al contraste mejoraron significativamente en ambos grupos sin diferencias significativas entre los dos grupos pero no hay que olvidar que en ambos grupos se usó oclusión con parche en ojo dominante (51).

Zhou y colaboradores hacen otro estudio con 23 adultos con anisometropía (17 con tratamiento y 6 como grupo control) pero, en todos, el ojo dominante se ocluye durante las sesiones. Se observan mejoras significativas después del tratamiento de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste en ambos ojos. (52).

Li y colaboradores dijeron que podía existir alguna transferencia de unas tareas a otras. Hicieron un estudio con cinco niños con ambliopía de siete a 10 años. Cuatro de ellos mostraron mejorías en la sensibilidad y todos ellos mejorías en la agudeza visual. Una vez más, vale la pena señalar que durante las sesiones de entrenamiento, el ojo no ambliope fue ocluido. (53).

Li y colaboradores llevaron a cabo experimentos de aprendizaje perceptivo con niños ambliopes de 9 a 12 años. Al igual que en su estudio de 2005, taparon el ojo dominante. Los mismos autores reconocen que las mejorías vistas pueden ser debidas a la oclusión del ojo no ambliope (54).

Xiang-YunLiu y colaboradores hicieron un estudio con 13 pacientes, con edades comprendidas entre los 8 y los 17 años, para ver el impacto del aprendizaje perceptivo en jóvenes con ambliopía previamente tratados con parche y en jóvenes que nunca habían recibido ese tratamiento. Concluían que el aprendizaje perceptivo podía tener un efecto terapéutico aunque pequeño pero dicen además que, debido al tamaño de la muestra relativamente pequeña, los resultados son considerados como preliminares y se deben seguir evaluando en estudios con tamaños de muestra más grandes y meta-análisis de los resultados de múltiples estudios. (55)

Recientemente, ha aparecido un juego de ordenador basado en el aprendizaje perceptivo (ULTIMEYES) que ha sido desarrollado para tratar algunas condiciones de baja visión. Se ha realizado un estudio piloto con 9 adultos, con edades comprendidas entre los 16 y los 49 años, con ambliopía anisométrica o por estrabismo, previamente tratados con parche. Realizaron 4 sesiones de 20 minutos cada una por semana durante 8 semanas. La terapia se realiza de forma binocular con un filtro polarizado sobre el ojo dominante para disminuir la habilidad visual de dicho ojo. El estudio piloto muestra una mejoría estadísticamente significativa en la agudeza visual y una reducción en la supresión. Los autores reconocen que se requieren más estudios para determinar los efectos a largo plazo y hacer una comparación con placebo y con otros tratamientos demostrados para la ambliopía.

Astle hace una revisión sobre si el aprendizaje perceptivo podría ser útil en casos de pacientes ambliopes no diagnosticados en la infancia, no tratados o con ambliopía residual para ver si puede ser útil a una edad en la que otros tratamientos son considerados como no eficaces. Dicen que si se corrobora la utilidad en un ensayo clínico controlado y

aleatorizado debíamos cambiar la forma de tratar a adultos con ambliopía aunque, hasta la fecha, dicho ensayo clínico no se ha realizado (56).

El PEDIG hizo otro estudio donde se demuestra que el tratamiento convencional de la ambliopía puede prescribirse incluso hasta los 17 años. Así concluye que la ambliopía mejora en un cuarto de los pacientes, con edades comprendidas entre los 7 y 17 años, con corrección óptica sola; para pacientes con edades entre los 7 y los 12 años, prescribir 2 a 6 horas de parche con atropina puede mejorar la agudeza visual incluso si la ambliopía había sido previamente tratada; para pacientes con edades entre los 13 y los 17 años, prescribir parche de 2 a 6 horas al día puede mejorar la agudeza visual cuando la ambliopía no había sido previamente tratada. (57).

Como puede observarse, algunos de los estudios tienen muestras muy pequeñas y no incluyen un grupo de control. Estos aspectos de la metodología limitan el grado en el que los datos proporcionan soporte para la terapia activa en niños ambliopes.

El PEDIG comenzó un estudio que comparaba parche con terapia visual activa y parche con terapia visual placebo en niños con ambliopía de 7-13 años. El estudio se terminó por dificultades en el reclutamiento por los criterios de selección propuestos (aproximación estandarizada a la terapia visual no tiene éxito). (58)

Hoy por hoy, los estudios realizados con aprendizaje perceptivo, basado en estimular el ojo ambliope, descender la inhibición que hacen las vías dominantes y, secundariamente, mejorar la binocularidad, incluyen un número pequeño de participantes, muestran que las ganancias en una habilidad determinada no se transfieren a otras situaciones, dicen que se necesitan sistemas de entrenamiento en casa y no han mostrado efectos importantes de la terapia y no tienen seguimiento a largo plazo.

- **Gafas de oclusión intermitente (AMBLYZ):**

Jingyun Wang y colaboradores han realizado un ensayo clínico piloto randomizado que compara el uso de gafas de cristal líquido que permiten una oclusión intermitente con el tratamiento tradicional con parche para el tratamiento de la ambliopía moderada unilateral. En el estudio han participado 34 pacientes, con edades comprendidas entre los 3 y los 8 años, con ambliopía moderada (agudeza visual de 0.5 a 0.1) que no habían sido tratados previamente. Todos los sujetos habían usado previamente corrección refractiva durante, al menos, 12 meses,

sin encontrar mejoría. Un grupo de tratamiento (27 pacientes) usaba cuatro horas al día las gafas que tienen cristal sobre ojo dominante transparente/opaco a intervalos de 30 segundos permitiendo así la oclusión la mitad del tiempo en las que están puestas y otro grupo (18 pacientes) de tratamiento con oclusión continua del ojo dominante dos horas al día con un seguimiento de doce semanas. En ambos grupos hubo mejoría en la agudeza visual aunque no hubo diferencias entre grupos: las gafas no fueron inferiores al parche para tratar ambliopía moderada unilateral en niños de 3 a 8 años. No hubo diferencias en el cumplimiento entre grupos (59).

Existen dos estudios previos que sugerían que la oclusión intermitente podía mejorar la agudeza visual en niños con ambliopía aunque ningún estudio tuvo un grupo control tratado con parche (60,61).

En 2014, la FDA aprueba las gafas Amblyz como producto médico (no como terapia específica para la ambliopía).

Se requiere un ensayo clínico randomizado, multicéntrico para confirmar los hallazgos de este estudio y determinar qué factores pueden influir en la efectividad de las gafas como la edad, la severidad de la ambliopía y la causa de la misma.

- **Otras terapias:**

- a) GH: Últimamente han aparecido otras terapias que no son usadas específicamente en el tratamiento de la ambliopía pero sí en otros trastornos como la parálisis cerebral; concretamente la hormona del crecimiento (GH). Así, se ha inyectado GH en niños neurológicos para tratar parálisis cerebral, encefalopatías hipóxicas, por ejemplo, por inmersión y neuropatías degenerativas periféricas entre otros.

Devesa y colaboradores hicieron un estudio observacional de 46 niños con parálisis cerebral donde observaron que el 70% tenían alteración en la secreción normal de GH (58). Posteriormente realizan un estudio con 11 pacientes con parálisis cerebral y déficit de GH a los que inyectan dicha hormona y realizan una estimulación psicomotora y cognitiva. Concluyen que los pacientes mejoran en habilidades sociales y personales, comportamiento, comunicación y habilidades motoras entre otros. Sin embargo, los estudios disponibles no son prospectivos, no tienen grupo control, tienen muestras pequeñas... por lo que los resultados no están apoyados por evidencia científica (62, 63).

El 18 de mayo de 2012 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, emitió una recomendación (RU/VI/17052012) diciendo que no se

debe utilizar GH en la recuperación de enfermedades neurológicas cerebrales ni periféricas, si no hay déficit establecido de la hormona, porque no hay pruebas concluyentes de la eficacia del medicamento. El uso en condiciones de experimentación tampoco está aprobado. Además han sido descrita complicaciones relacionadas con el tratamiento con GH como síndrome del túnel carpiano, escoliosis o enfermedad de Legg-Calve-Perthers entre otros (64,65).

El 5 de Octubre de 2011, se celebró una sesión científica en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) sobre “Fisiopatología y efectos terapéuticos de la hormona de crecimiento humana (hGH)”. El objetivo de la sesión fue provocar una discusión cualificada, abierta e independiente sobre el tema para poder alcanzar conclusiones que resuman, con la garantía científica necesaria, el nivel de conocimiento del tema de análisis. Algunas de las conclusiones de la sesión fueron:

- El posible efecto neuroregenerador de la GH sistémica en modelos preclínicos de isquemia o lesión traumática cerebral no está bien establecido.

- Se debe estimular la investigación básica fundamental de calidad incuestionable sobre los efectos de la GH en neuroprotección y neuroregeneración al objeto de sustentar su potencial aplicabilidad clínica.

- Se han descrito efectos clínicos positivos de la hGH en numerosas lesiones neurológicas no deficitarias de GH. Se considera que estas observaciones aisladas deben ser contrastadas y publicadas por más de un equipo profesional y mediante ensayos clínicos reglados.

- Algunos ensayos piloto diseñados para comprobar el efecto de la hGH en pacientes con traumatismo craneoencefálico o periférico sin déficit comprobado de GH, no han aportado datos concluyentes.

- Los conocimientos actualmente disponibles no son suficientes para avalar el uso de GH fuera de las indicaciones actualmente bien definidas. Se debe potenciar la realización de ensayos clínicos de calidad, bien controlados, multicéntricos, que aporten la evidencia necesaria para justificar la indicación de tratamiento con hGH en pacientes con patología neurológica diversa.

b) Ácidos grasos Omega 3: se ha hablado de suplementar la dieta con estos ácidos en niños con déficit de atención, deficiencia cognitiva, riesgo neurológico, retinopatías congénitas, miopía congénita... para mejorar el estado y/o detener la evolución de la patología. No hay ninguna evidencia científica para utilizar estos compuestos como tratamiento.

c) Estimulación visual: La habilitación ó rehabilitación no mejora la deficiencia visual, simplemente aminora y adapta al discapacitado de origen visual (OMS). Cuando un bebé tiene una deficiencia visual ó un retraso importante en su

desarrollo visual de cualquier etiología, debemos indicarle su incorporación a un programa de Atención Temprana. Si la deficiencia es severa o incluso existe ceguera, además, debemos derivarlo a los técnicos en Atención Temprana de la ONCE.

La visión es importante en el desarrollo motor, manual, intelectual, comunicativo y social de un niño. No se debe estimular exclusivamente el sistema visual de forma independiente respecto a otras áreas.

- **Posibles tratamientos futuros (en investigación):**

En 2017, Gaier y colaboradores realizan una revisión bibliográfica de lo publicado hasta entonces y redactan un informe sobre posibles tratamientos futuros para la ambliopía (66,67). Los dividen en dos posibles vertientes:

- a) Tratamientos que intentan aumentar la plasticidad cerebral y el “periodo crítico del tratamiento de la ambliopía”:
 - Farmacoterapia neuromoduladora: donepezil, fluoxetina, citalopram, valproato...: estimulación intrínseca.
 - Estimulación de corriente directa transcraneal (TDCS) y Estimulación magnética transcraneal (TMS): estimulación estrínseca.
 - Deprivación de luz durante días: aparecen alucinaciones visuales que pueden indicar plasticidad
 - Inyección intravítrea de tetrodotoxina en ojo dominante que produce ceguera durante 3 días.

- b) Terapias binoculares.
 - Aprendizaje perceptivo: el realizar repetidamente una tarea visual desafiante puede permitir una mejora duradera en el rendimiento visual: estimular neurotransmisores intrínsecos que permitan la plasticidad neuronal.
 - Terapia dicóptica: balancear la calidad de la imagen recibida desde cada ojo por el córtex visual: el contraste y la luminosidad de la entrada visual al ojo dominante se reduce para coincidir con el rendimiento del ojo ambliope: películas, videojuegos... Posteriormente, a medida que mejora la agudeza visual del ojo ambliope, se va aumentando la luminosidad y el contraste de la imagen recibida por el ojo dominante para que la imagen que llega a córtex visual procedente de cada ojo sea la misma.

Por lo tanto, los nuevos enfoques para el tratamiento de la ambliopía convergen en la reapertura de la plasticidad sináptica en el córtex visual y optimizar las condiciones para facilitar la binocularidad usando fármacos que

modifiquen los sistemas neuromodulares intrínsecos, estimulación extrínseca de estos sistemas mediante estimulación transcraneal del córtex visual o balancear la señal que llega al córtex visual desde los dos ojos mediante estimulación dicóptica y aprendizaje perceptivo.

En 2018 , Kraus y colaboradores elaboran otro informe sobre los nuevos avances en la terapia de la ambliopía resumiéndolas en las siguientes (68):

- Aprendizaje perceptivo: es la mejora de las tareas visuales con la práctica. La mayoría de los estudios revisados contenían un número muy pequeño de participantes, lo que limita la posibilidad de generalizar, falta un seguimiento a largo plazo y son tratamientos hechos en laboratorio, no en casa.
- Entrenamiento dicóptico: la bibliografía de muestra un mal cumplimiento de la terapia dicóptica (juegos en Ipad) en contra de lo que se podría pensar por lo que sugieren buscar juegos más atractivos para aumentar el cumplimiento. Estos juegos no han demostrado ser superiores a la terapia tradicional en los estudios actuales.
- Otras formas que podrían mejorar cumplimiento: películas, pantallas de realidad virtual, sistema de tratamiento binocular interactivo (I-BiT), gafas que se oscurecen...: concluyen que se requieren más estudios bien diseñados para apoyarlas.
- Levodopa-carbidopa: La dopamina es un neurotransmisor presente en la retina y en el córtex y que está involucrada en la plasticidad visual cortical. Parece que la dopamina desciende en la retina del ojo ambliope. La levodopa es un precursor de la dopamina. El PEDIG no demostró utilidad del uso de levodopa en el tratamiento de la ambliopía pero un estudio posterior sugirió mejoría pero con dosis 3 veces mayores. En general, parece que el efecto de la levodopa es temporal y no hay consenso sobre la dosis y el tiempo de terapia necesarios. Además pueden existir efectos secundarios potenciales de una droga con efecto psicoactivo y extrapiramidal en el sistema nervioso inmaduro de un niño.
- Citicolina: Molécula que actúa como intermediario en la biosíntesis de los fosfolípidos de la membrana celular. Tiene un supuesto efecto neuroprotector mediante el mantenimiento de la integridad anatómica y funcional de la célula. Se deben iniciar ensayos controlados aleatorios bien diseñados y grupos de tratamiento seleccionados apropiadamente y a largo plazo para ver su efectividad. Un estudio dijo que la adición de la citicolina al parche no fue más efectiva que el parche solo durante 30 días de tratamiento (69).

- Acupuntura: parece que su efecto se debe a un posible efecto sobre la irrigación sanguínea de las vías visuales.

El informe concluye diciendo que el aprendizaje perceptivo y la intervención médica han demostrado ser prometedores, pero carecen de estudios bien diseñados; el entrenamiento con dicópticos tiene una extensa investigación que sugiere efectividad el ensayo aleatorio más reciente no demostró la no inferioridad respecto a los tratamientos estándar; ningún tratamiento nuevo tiene, actualmente, una evidencia científica superior a las terapias tradicionales en la práctica común hoy en día.

La investigación en curso sobre el uso de la nueva tecnología y la comprensión de las bases neuronales de la ambliopía promete alternativas o quizás mejores curas en el futuro.

En 2019, se ha publicado un artículo de revisión sobre la práctica actual y las tendencias emergentes en el tratamiento de la ambliopía. Para ello, se ha realizado una revisión de todo lo publicado al respecto hasta Diciembre 2018. En sus resultados, dice que las nuevas formas de tratamiento como el aprendizaje perceptivo, los videojuegos y el entrenamiento dicóptico han mostrado pequeños efectos en la agudeza visual y han fallado en demostrar la no inferioridad sobre los tratamientos habituales (70)

En el mismo año, se ha publicado otro artículo de revisión sobre los avances recientes en el tratamiento de la ambliopía que concluye que la evidencia existente es insuficiente para recomendar las técnicas de terapia visual, en general, para el tratamiento de la ambliopía (71)

En Octubre 2019, un panel de expertos de la Academia Americana de Oftalmología (AAO) hacen un informe sobre el tratamiento binocular de la ambliopía. Para ello revisan la literatura científica publicada del tema desde Enero del 2018 hasta Abril del 2019. Concluyen que no hay nivel I de evidencia que apoye el uso de tratamiento binocular como sustituto de los tratamientos actuales de la ambliopía (incluyendo parche, tratamiento óptico y atropina). Además, dos ensayos clínicos controlados y randomizados, con un número elevado de participantes, mostraron resultados inferiores de este tratamiento comparado con parche. Por lo tanto, dicen que la terapia binocular no puede ser recomendado como reemplazo de la terapia estándar de la ambliopía. Sin embargo, se necesita más investigación que determine los potenciales beneficios del tratamiento binocular en el futuro (72)

Se han publicado recientemente los resultados de los tratamientos de la ambliopía (usando protocolos del PEDIG) en 877 casos. Es un estudio retrospectivo donde se recogen los datos de 288 niños con ambliopía severa tratados mediante 6 horas diarias de parche y 589 casos con ambliopía moderada tratados con 2 horas de parche (todo después de 12 semanas con

adaptación refractiva correcta). Del grupo de ambliopía severa el 40% alcanzó una agudeza visual mejor que 0.4 logMAR a las 32 semanas, aumentando al 55% a las 48 semanas. Del grupo de ambliopía moderada el 71% alcanzó una agudeza visual mejor que 0.3 logMAR a las 32 semanas. La media de mejoría de agudeza visual fue de 4.2 para ojos con ambliopía severa y 2.1 para ojos con ambliopía moderada (73).

CONCLUSIONES

Sólo podemos estar seguros acerca de la eficacia de cualquier método de tratamiento una vez que ha sido sometido a la prueba científica rigurosa de un ensayo clínico controlado y aleatorizado. La falta de pruebas científicas rigurosas para apoyar determinados tratamientos y la escasez de ensayos controlados, en particular, representa un importante desafío a la credibilidad de la teoría y la práctica de algunas terapias anteriormente mencionadas.

Para prescribir terapias activas para el tratamiento de la ambliopía los médicos tienen que estar convencidos de que hay un beneficio para el paciente en comparación con el tratamiento pasivo. Hay una escasez de investigación científica sobre el tratamiento activo de la ambliopía. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados y controlados antes de que podamos recomendar con confianza al paciente la terapia activa para la ambliopía

Bibliografía

- 1. Sloper J, Phil d. The other side of amblyopia. *Journal of AAPOS*. 2016; 20: 1.e1-1.e13.
- 2. Suttle CM, Active treatments for amblyopia: a review of the methods and evidence base. *ClinExpOptom*2010; 93: 5: 287-299.
- 3. Miller JR, Cibis L. Clinical results with active amblyopia treatments, *Am Orthopt J* 1960; 10: 28-32.
- 4. Rados WT, Sellitto AM, Angiuoli DN, Shateran ET: Observations on outpatientspleoptics. *AmOrthopt J* 1966; 16: 111-127.
- 5. VerLee DL, Iacobucci I. Pleoptics versus occlusion of the sound eye in the management of strabismic amblyopia with eccentric fixation. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 244- 250.
- 6. Veronneau- Troutman S, Dayanoff SS, Stohler T. Conventional occlusion vspleoptics in the treatment of amblyopia. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 117- 120.

- 7. Von Noorden GK, Springer F, Romano P, Parks M. Home therapy for amblyopia. *AmOrthopt J* 1970; 78: 117-120.
- 8. Gould A, Fishkoff D, Galin MA. Active visual stimulation: a method of treatment of amblyopia in the older patient. *Am Orthopt J* 1970; 20: 39-45.
- 9. Francois J, James M. Comparative study of amblyopic treatment. *AmOrthopt J* 1955; 5: 61-64.
- 10. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *J AAPOS* 2005; 9:129-136.
- 11. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of near versus distance activities while patching for amblyopia in children aged 3 to less than 7 years. *Ophthalmology* 2008; 115: 2071-2078.
- 12. Willshaw HE, Malmheden A, Clarke J, Williams A, Dean L. Experience with the CAM vision stimulator: Preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 339-341.
- 13. Carruthers JD, Pratt-Johnson JA, Tillson G. A pilot study of children with amblyopia treated by the gratings method. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 342-344.
- 14. Nathanson DR, Ciuffreda KJ. Results of intensive CAM grating treatment in a strabismic amblyope. *Am J OptomPhysiol Opt* 1982; 59: 511-514.
- 15. Ciuffreda KJ, Goldner K, Connelly R. Lack of positive results of a physiologically based treatment of amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 607-612.
- 16. Keith CG, Howell ER, Mitchell DE, Smith S. Clinical trial of the use of rotating grating patterns in the treatment of amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 597-606.
- 17. Tytla ME, Labow-Daily LS. Evaluation of the CAM treatment for amblyopia: a controlled study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20:400-406.
- 18. Doba AT. Cambridge stimulator treatment for amblyopia. An evaluation of 80 consecutive cases treated by this method. *Aust J Ophthalmol* 1981; 9: 121-127.
- 19. Kampf U, Shamshinova A, Kaschtschenko T, Mascolus W, Pillunat L, Haase W. Long-term application of computer-based pleoptics in home therapy: selected results of a prospective multicenter study. *Strabismus* 2008; 16: 148-159.
- 20. Gottlieb R, Wallace L. Syntonic Phototherapy. *Journal of Behavioral Optometry* . 2001; 12: 31- 38.
- 21. Wallace LB. The theory and practice of syntonic phototherapy: A review. *J Optom Vis Dev* 2009; 40: 73-81.
- 22. Spittler HR. *The Syntonic Principle*. Pennsylvania: Science Press Printing Company, 1941

- 23. Barrett BT. A critical evaluation of the evidence supporting the practice of behavioural vision therapy. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 2009 29: 4-25.
- 24: Mitchell DE. A special role for binocular visual input during development and as a component of occlusion therapy for treatment of amblyopia. *RestorNeurolNeurosci* 2008; 26: 425–434.
- 25. Mansouri B, Thompson B, Hess RF. Measurement of suprathreshold binocular interactions in amblyopia. *Vision Res* 2008; 48:2775–2784.
- 26. Li T, Shotton K. Conventional occlusion versus pharmacologic penalisation for amblyopia. *Cochrane DatabaseSystRev* 2009; 4:CD006460.
- 27. Amblyopia Treatment Study-1 (ATS-01) Atropine vs part-time patch, moderate amblyopia I. *Arch Ophthalmol* 2002: 120(3) 268-278 II. *Arch Ophthalmol* 2002: 120 (3) 281-287 III. *Arch Ophthalmol* 2003: 121 (11): 1625- 32 IV. *Arch Ophthalmol* 2005: 123 (2): 149-157 V. *J AAPOS* 2005: 9 (6): 542-545 VI. *ArchOphthalmol* 2008: 1039-1044 VII. *JAMA Ophthalmol.* 2014 July ; 132(7): 799–805 AP Santiago MD 2015.
- 28. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial comparing Bangerter filters and patching for the treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology* 2010 Feb 15.
- 29. Wick B, Wingard M, Cotter S, Scheiman M. Anisometric amblyopia: is the patient ever too old to treat? *Optom Vis Sci* 1992; 69:866–878.
- 30. Waddingham PE, Butler TKH, Cobb SV, Moody ADR, Comaish IF, Haworth SM, Gregson RM *et al.* Preliminary results from the use of the novel interactive binocular treatment (I-BiT) system in the treatment of strabismic and anisometric amblyopia. *Eye* 2006;20: 375–378.
- 31. Cleary M, Moody AD, Buchanan A, Stewart H, Dutton GN. Assessment of a computer-based treatment for older amblyopes: the Glasgow pilot study. *Eye* 2009; 23: 124–131
- 32. Herbison N, MacKeith D, Vivian A, et al. Randomised controlled trial of video clips and interactive games to improve vision in children with amblyopia using the I-BiT system. *Br J Ophthalmol.* 2016;bjophthalmol-2015-307798.
- 33. Rajavi Z. Sabbaghi H., Sharifi EA., Behradfar N., Kheiri B. Comparison between patching and interactive binocular treatment in amblyopia: A randomized clinical trial. *Journal of Current Ophthalmology* 31 (2019) 426-431
- 34. Cooper J. Computerised vision therapy for home and office treatment of accommodative and vergence disorders and amblyopia. *J BehavOptom* 2007; 18: 88.
- 35. Polat U, Ma-Naim T, Belkin M, Sagi D. Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *ProcNatlAcadSci USA* 2004; 101: 6692–6697.

- 36. Polat U, Ma-Naim T, Spierer A. Treatment of children with amblyopia by perceptual learning. *Vision Res* 2009; 49: 2599–2603.
- 37. Li SL, Jost RM, Morale SE, Stager DR, Dao L, Birch EE. A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye*. 2014. 1-8.
- 38. Birch EE, Li SL, Jost RM, Morale SE, De La Cruz A, Satger D et al. Binocular iPad treatment for amblyopia in preschool children. *Journal of AAPOS* 2015; 19:6-11.
- 39. Hunter DG. Treatment of amblyopia: the “eye pad” or the iPad?. *Journal of AAPOS*. 2015. 19 (1); 1-2.
- 40. Modified iPad for treatment of amblyopia: a preliminary study. *Journal of AAPOS*. 2015. 19(6); 552-554.
- 41. Krista R. Kelly, PhD; Reed M. Jost, MS; Lori Dao, MD et al. Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4224
- 42. “1. Holmes JM, Manh VM, Lazar EL, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Effect of a binocular iPad game vs part-time patching in children aged 5 to 12 years with amblyopia: a randomized clinical trial [published online November 3, 2016]. *JAMA Ophthalmol*. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4262”
- 43. Manh V., Holmes J., Lazar L., et al. *A Randomized Trial of a Binocular iPad Game Versus Part-time Patching in children Age 13 to 16 Years With Amblyopia*. *Ophthalmol*. 2018; 186: 104-115.
- 44. Holmes J., Manny R., Lazar L. et al. *A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in children 7-12 Years*. *Ophthalmology* 2018; 1-11
- 45. Gao T., Gao C., Babe R., Black J. et al. *Effectiveness of a Binocular Video Game vs Placebo Video Game for Improving Visual Functions in Older Children, Teenagers and Adults With Amblyopia*. *JAMA Ophthalmol*. 2018. 36 (2): 172
- 46. Yao J., Moon HW., Qu X. Binocular game versus part-time patching for treatment of anisometric amblyopia in Chinese children: a randomized clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2020 Mar; 104 (3): 369-375.
- 47. Li S, Reynaud A, Hess RF, Wang Y, Jost RM, Morale Se et al. Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. *Journal of AAPOS*. 2015; 19: 401-405.
- 48. Birch EE., Jost RM., De La Cruz A., et al. Binocular amblyopia treatment with contrast-rebalanced movies. *JAAPOS* 2019; 23: 160.e1-
- 49. Binocular Treatment of Amblyopia OTA. AAO OTAC Pediatric Ophthalmology/Strabismus Panel, Hoskins Center for Quality eye Care. Oct. 2019
- 50. Press LJ. Vision therapy as perceptual learning: Insights from the Vision Sciences Society. *J Behav Optom* 2007; 18: 96–99.

- 51. Chen P, Chen J, Fu J, Chien K, Lu D. A pilot study of anisometric amblyopia improved in adults and children by perceptual learning: an alternative treatment to patching. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008; 28:422–428.
- 52. Zhou Y, Huang C, Xu P, Tao L, Qiu Z, Li X, Zhong-Lin L. Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometric amblyopia. *Vision Res* 2006; 46: 739–750.
- 53. Li RW, Young KG, Hoenig P, Levi DM. Perceptual learning improves visual performance in juvenile amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3161–3168.
- 54. Li RW, Provost A, Levi DM. Extended perceptual learning results in substantial recovery of positional acuity and visual acuity in juvenile amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5046–5051.
- 55. The Therapeutic Impact of Perceptual Learning on Juvenile Amblyopia with or without Previous Patching Treatment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* March 2011, Vol.52, 1531-1538.
- 56. Astle AT, Webb BS & McGraw PV. Can perceptual learning be used to treat amblyopia beyond the critical period of visual development? *Ophthalmic Physiol Opt* 2011, 31, 564–573.
- 57. Amblyopia Treatment Study 3 (ATS 3). *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 437-477 (Control) *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 581-583 (10-18yrs) *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 655-659 AP Santiago MD 2015
- 58. Lyon DW, Hopkins K, Chu RH et al. Feasibility of a clinical trial of vision therapy for treatment of amblyopia. *Optom Vis Sci* 2013; 90(5): 475-481.
- 59. Wang J, Neely DE, Galli J, Schliesser J, Graves A, Damarjian TG et al. A pilot randomized clinical trial of intermittent occlusion therapy liquid crystal glasses versus traditional patching for treatment of moderate unilateral amblyopia, *Journal of AAPOS* (2016): 20: 326-331.
- 60. A. Spierer, J. Raz, O. Benezra, *etal*. Treating amblyopia with liquid crystal glasses: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51 (2010), pp. 3395–3398.
- 61. I. Erbagci, S. Okumus, V. Oner, E. Coskun, O. Celik, B. Oren. Using liquid crystal glasses to treat amblyopia in children. *J AAPOS*, 19 (2015), pp. 257–259
- 62. Devesa J, Casteleiro N, Rodicio C, López N, Reimundo P. Growth hormone deficiency and cerebral palsy. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6; 413-418.
- 63. Devesa J, Alonso B, Casteleiro N, Couto P, Castañón B et al. Effects of recombinant growth hormone (GH) replacement and psychomotor and cognitive stimulation in the neurodevelopment of GH-deficient (GHD) children with cerebral palsy: a pilot study. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011; 7, 199-206.
- 64. Shim L, Moshang T, Oppenheim WL, Cohen P. Is treatment with growth hormone effective in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2004; 46: 569-571.

- 65. Haidar RK, Nasrallah MP, Der- Boghossian AH, Ghanem Ib. Orthopedic complications related to growth hormone therapy in a pediatric population. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2011 20: 57-61.
- 66. T Barret B. A critical evaluation of the evidence supporting the practice of behavioural vision therapy. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 2009 29: 4-25.
- 67. Gaier E., Hunter D. *Advances in Amblyopia Treatment: Paradigm Shifts and Future Directions*. International Ophthalmology Clinics. 2017: 57; 4, 117-128
- 68. Kraus c., Cullcan S. *New advances in amblyopia therapy I: binocular therapies and pharmacologic augmentation*. *Ophthalmol.* 2018, 102: 1492-1496.
- 69. Fresina M., Dickmann A., Salerni A., De Gregorio F., Campos EC. (2008). Effect of oral CDP-choline on visual function in Young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp ophthalmol* 246: 143-150.
- 70. Papageorgiou E., Asproudis I., Maconachie G. et al. The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* (2019) 257: 1061-1078
- 71. Gopal SK., Kelkar J., Pandit A. simplified updates on the pathophysiology and recent developments in the treatment of amblyopia: A review. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67: 1392-9.
- 72. Pineles S, Aakalu VK, Hutchinson AK, Galvin GA, Heidary G, Binenbaum G, VanderVeen DK, Lambert SR. Binocular Treatment of Amblyopia: a report by the AAO. *Ophthalmology* 2020; 127 (2): 261–272
- 73. Buckle M., Bchir MB Billington C., et al. Treatment outcomes for amblyopia using PEDIG amblyopia protocols: a retrospective study of 877 cases. *J AAPOS* 2019, 23:98. e1-4

“ACTUALIZADO: MARZO 2020”