

Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales



**Evaluación Funcional de la Vía Visual en Adultos
Ambliopes mediante los Potenciales Evocados
Visuales Multifocales.**

Tesis Doctoral

M^a Esperanza García Romo

Madrid 2016

Universidad de Alcalá
Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales

**Evaluación Funcional de la Vía Visual en Adultos
Ambliopes mediante los Potenciales Evocados
Visuales Multifocales**

Tesis Doctoral

M^a Esperanza García Romo

Directores: Dr. Román Blanco Velasco
Dra. Consuelo Pérez Rico

D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. María Esperanza García Romo** titulado "EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA VÍA VISUAL EN ADULTOS AMBLIOPES MEDIANTE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES Y MULTIFOCALES" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciséis de mayo de dos mil dieciséis.



D. ROMÁN BLANCO VELASCO, Profesor Titular, del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

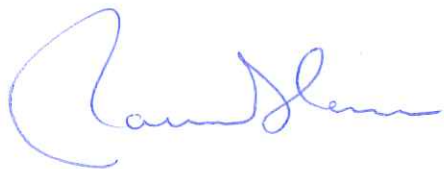
Y

Dña. M^a CONSUELO PÉREZ RICO, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud, del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA VÍA VISUAL EN ADULTOS AMBLIOPESES MEDIANTE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES" realizado por **Dña. María Esperanza García Romo** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a dieciséis de mayo de dos mil dieciséis.



A mi familia

Agradecimientos

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento más sincero al Dr. Román Blanco Velasco y a la Dra. Consuelo Pérez Rico, mis directores, que han hecho posible esta Tesis. Gracias por darme esta oportunidad y confianza para llevar a cabo el proyecto, contando con vuestro apoyo generoso e incondicional durante estos últimos años. Habéis sido para mí, ejemplos de experiencia, sabiduría y dedicación a la investigación, con una dirección maestra y rigurosa.

Quiero dar las gracias al Dr. Juan Arévalo y a Maribel por su disposición y ayuda. También, a todos los miembros del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Guadalajara, por su tiempo, respaldo y la disponibilidad de los recursos necesarios.

A mi familia y amigos del alma porque son incondicionales.

*La tierra que no es labrada llevará abrojos y espinas aunque
sea fértil, así es el entendimiento del hombre.*

*No podemos hacer grandes cosas, pero sí cosas pequeñas con
un gran amor.*

Teresa de Jesús, 1515

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. Ambliopía: Definición, Epidemiología, Prevalencia, Factores de Riesgo y Anomalías Funcionales	3
1.1. Definición	3
1.2. Epidemiología, prevalencia y factores de riesgo	3
1.3. Anomalías funcionales en la ambliopía	4
2. Tipos de Ambliopía según la Clínica. Clasificación	6
2.1. Ambliopía anisométrica	6
2.2. Ambliopía estrábica	7
2.3. Ambliopía por privación visual	8
3. Bases Fisiopatológicas de la Ambliopía. La Vía Visual y su Alteración en la Ambliopía	9
3.1. La vía visual y su alteración en la ambliopía	10
3.1.1. Retina y nervio óptico	10
3.1.2. Cuerpo geniculado lateral	12
3.1.3. Corteza visual primaria	15
3.1.4. Corteza visual extraestriada	19
4. Plasticidad Neuronal y Desarrollo del Sistema Visual	23
5. Técnicas Diagnósticas en la Ambliopía	30
5.1. Potenciales evocados visuales	30
5.2. Perimetría estática computerizada	33
5.3. Tomografía de coherencia óptica	34
5.4. Resonancia nuclear magnética funcional	35
5.5. Tomografía de emisión de positrones	36
6. Tratamiento de la Ambliopía	37
6.1. Tratamiento oclusivo	37
6.1.1. Tratamiento oclusivo en niños	37
6.1.2. Tratamiento oclusivo en adultos	39

6.2. Penalización ocular	41
6.3. Técnicas de aprendizaje perceptivo	42
6.4. Otras terapias experimentales en la ambliopía	44
6.4.1. La estimulación magnética transcraneal repetitiva	44
6.4.2. Tratamiento farmacológico sistémico	45
6.4.3. Programas informáticos y videojuegos	46
HIPÓTESIS DE TRABAJO	49
OBJETIVOS	53
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	57
Descripción metodológica	63
1. Exploración clínica oftalmológica básica	63
2. Exploraciones complementarias.	66
2.1. Test de calidad de vida relacionada con la salud (NEI VFQ-25)	66
2.2. Perimetría estática automatizada	67
2.3. Tomografía de coherencia óptica	69
2.4. Potenciales evocados visuales multifocales	72
2.5. Correspondencia topográfica entre la perimetría estática automatizada, la tomografía de coherencia óptica y los PEVmf	82
Análisis estadístico	83
RESULTADOS	85
1. Evaluación Neurofisiológica y Estructural de la Ambliopía en Adultos.	87
1.1. Datos demográficos y evaluación clínica oftalmológica	87
1.2. Evaluación psicofísica mediante la perimetría estática automatizada	92
1.3. Evaluación estructural de la retina mediante la tomografía de coherencia óptica	98
1.4. Evaluación neurofisiológica mediante los PEVmf	107

1.5. Análisis de la concordancia topográfica entre la perimetría estática automatizada y los PEVmf	116
1.6. Evaluación de la latencia media monocular según el tipo de ambliopía	117
2. Evaluación de la Neurorrehabilitación Visual tras Oclusión con Lente de Contacto o Parche en Adultos Ambliopes.	123
2.1. Evaluación clínica oftalmológica	123
2.2. Estereopsis	130
2.3. Evaluación psicofísica mediante la perimetría estática automatizada	132
2.4. Evaluación neurofisiológica mediante los PEVmf	135
2.5. Test de calidad de vida relacionada con la salud (NEI VFQ-25)	151
DISCUSIÓN	157
1. Las latencias y amplitudes de los PEVmf están significativamente alteradas en los ojos ambliopes y adelfos	159
2. Los PEVmf detectan más defectos campimétricos en la ambliopía que la perimetría estática automatizada	162
3. La ausencia de anomalías estructurales en la retina apoya un origen esencialmente cortical en la ambliopía	164
4. La ambliopía anisométrica y estrábica constituyen dos procesos fisiopatológicos distintos	167
5. Estrategias para la neurorrehabilitación visual en los adultos ambliopes	172
CONCLUSIONES	179
BIBLIOGRAFÍA	183
ANEXOS	205

Abreviaturas

ATPasa	Adenosin trifosfatasa
AV	Agudeza visual
AVAC	Años ganados ajustados por la calidad de vida
BOLD	Blood oxygenation level dependency
BTX	Toxina botulínica
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
CGL	Cuerpo geniculado lateral
CGR	Células ganglionares de la retina
CV	Campo visual
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
D	Dioptría
DE	Desviación estándar
DM	Desviación media
DP	Dioptría prismática
DSM	Desviación estándar del modelo
DT	Desviación total
ESM	Error estándar de la media
EMTr	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
ERG	Electrorretinograma
ET	Endotropia
EX	Exotropia

Foveal Thick	Espesor foveal
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HT	Hipertropia
HVF	Humphrey visual field
Iavg RNFLT	Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina en el cuadrante inferior
IC	Intervalo de confianza
ICER	Relación de coste-efectividad incremental
ISCEV	Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica
LCPO	Lente de contacto protésica oclusiva
LogMAR	Logaritmo del mínimo ángulo de resolución
Macular Avg Thick	Espesor medio macular
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
Navg RNFLT	Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina en el cuadrante nasal
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NMDA	N-metil-d-aspartato
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
OS	Ojo izquierdo
PEDIG	Pediatric Eye Disease Investigator Group

PEV	Potenciales evocados visuales
PEVc	Potenciales evocados visuales convencionales
PEVmf	Potenciales evocados visuales multifocales
QALY	Quality Adjusted Life Years
R	Coefficiente de regresión
RMS	Media de la raíz cuadrada
RNMf	Resonancia nuclear magnética funcional
Savg RNFLT	Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina en el cuadrante superior
SD	Dominio espectral
SITA	Swedish Interactive Threshold Algorithm
SNR	Ratio señal/ ruido
Tavg RNFLT	Espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina en el cuadrante temporal
TD	Dominio temporal
TEP	Tomografía de emisión de positrones
Total Avg RNFLT	Espesor medio total de la capa de fibras nerviosas de la retina
VM	Volumen macular

Listado de tablas

Tabla 1	Relación entre ambliopía y ametropía.
Tabla 2	Tipos principales de células ganglionares de la retina.
Tabla 3	V1: células simples, complejas e hipercomplejas.
Tabla 4	PEVc y ambliopía.
Tabla 5	Perimetría estática computerizada y ambliopía.
Tabla 6	Utilización de los videojuegos para el tratamiento de los adultos ambliopes.
Tabla 7	Pauta de terapia oclusiva y de mantenimiento.
Tabla 8	Resumen de los datos demográficos y oftalmológicos de los sujetos con ambliopía.
Tabla 9	Datos demográficos y oftalmológicos de los sujetos con ambliopía.
Tabla 10	Resumen de los datos del análisis de la perimetría estática automatizada.
Tabla 11	Resumen de los resultados obtenidos con la OCT.
Tabla 12	Resultados de los PEVmf según el tipo de ambliopía.
Tabla 13	Concordancia topográfica entre PEVmf y perimetría estática automatizada en el grupo de ojos ambliopes.
Tabla 14	Latencia media monocular según el tipo de ambliopía.
Tabla 15	Datos demográficos y oftalmológicos de los sujetos con ambliopía que realizaron neurorehabilitación visual.

- Tabla 16** Resultados del análisis de regresión lineal uni y multivariante de las variables que predicen recuperación visual en los ojos ambliopes tras 12 meses de terapia oclusiva.
- Tabla 17** Diferencias basal vs post-oclusión en los análisis del PEVmf.
- Tabla 18** Cambios en las amplitudes y latencias de los PEVmf en la ambliopía anisométrica y estrábica.
- Tabla 19** Estudios OCT sobre la estructura de la retina en la ambliopía.
- Tabla 20** Diferencias entre las ambliopía anisométrica y estrábica.

Listado de figuras

- Figura 1** Organización estructural de la retina en capas.
- Figura 2** Vías paralelas magnocelular y parvocelular en la retina y CGL.
- Figura 3** Campos receptivos circulares de las CGR, CGL y células simples de V1.
- Figura 4** Columnas de dominancia ocular en V1.
- Figura 5** Área visual extraestriada MT o V5 en región temporal.
- Figura 6** Vías dorsal y ventral de la corteza visual extraestriada.
- Figura 7** Mecanismos excitatorios e inhibitorios implicados en la plasticidad cerebral.
- Figura 8** Tratamiento oclusivo mediante parche adherido a piel.
- Figura 9** Gafas Amblyz™ que incorporan la tecnología Liquid Crystal Glasses.
- Figura 10** Diferentes tipos de LCPO.
- Figura 11** Estímulos utilizados en el aprendizaje perceptivo.
- Figura 12** Estimulación magnética transcraneal repetitiva.
- Figura 13** Dig Rush, primer videojuego para el tratamiento de la ambliopía.
- Figura 14** Test de Worth.
- Figura 15** Test TNO.
- Figura 16** Analizador de Campos Humphrey, modelo 740i.
- Figura 17** Zeiss Cirrus™ HD-OCT Modelo 4000.

- Figura 18** Protocolo Optic Disc 200 x 200.
- Figura 19** Protocolo Macular Cube 512 x 128.
- Figura 20** Sistema VERIS para registro de los PEVmf.
- Figura 21** Representación esquemática del estímulo PEVmf.
- Figura 22** Localización de los electrodos y canales registrados en los PEVmf.
- Figura 23** Medida de la impedancia de los electrodos.
- Figura 24** Respuestas PEVmf en un sujeto control.
- Figura 25** Análisis interocular de amplitudes ("Best Channel") en un sujeto control.
- Figura 26** Análisis monocular de amplitudes ("Best Channel") en un sujeto control.
- Figura 27** Análisis monocular e interocular de latencias ("Best Channel") en un sujeto control.
- Figura 28** Relación topográfica entre los sectores del disco óptico y las áreas del CV y PEVmf.
- Figura 29** Asociación entre la MAVC y estereopsis.
- Figura 30** Diagrama de cajas de la DM.
- Figura 31** Correlación entre las diferencias interoculares de la DM del CV y la MAVC.
- Figura 32** Diagrama de cajas de la DSM.
- Figura 33** Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en la desviación total de la perimetría estática automatizada según el tipo de ambliopía.
- Figura 34** Diagrama de cajas de Total Avg RNFLT.

- Figura 35** Correlación entre las diferencias interoculares de Total Avg RNFLT y la MAVC.
- Figura 36** Diagrama de cajas de la Tavg RNFLT.
- Figura 37** Diagrama de cajas de la Savg RNFLT.
- Figura 38** Diagrama de cajas de la Navg RNFLT.
- Figura 39** Diagrama de cajas de la lavg RNFLT.
- Figura 40** Diagrama de cajas de Macular Avg Thick.
- Figura 41** Diagrama de cajas del VM.
- Figura 42** Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf según el tipo de ambliopía.
- Figura 43** Asociación entre la MAVC y la amplitud del PEVmf (Análisis interocular y monocular).
- Figura 44** Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de latencias del PEVmf según el tipo de ambliopía.
- Figura 45** Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en el análisis combinado de amplitudes y latencias del PEVmf según el tipo de ambliopía.
- Figura 46** Diagrama de cajas de la latencia media monocular según el tipo de ambliopía.
- Figura 47** Diagrama de cajas de la latencia media monocular de los ojos ambliopes por anisometropía y estrabismo.
- Figura 48** Correlación entre las diferencias interoculares de la latencia media monocular del PEVmf y la MAVC.

- Figura 49** Variaciones en la media de la MAVC de los ojos ambliopes de los sujetos que siguieron oclusiones con parche ocular durante la neurorrehabilitación visual.
- Figura 50** Variaciones en la media de la MAVC de los ojos ambliopes de los sujetos que siguieron oclusiones con LCPO durante la neurorrehabilitación visual.
- Figura 51** Cambios en la MAVC del ojo ambliope tras la terapia oclusiva en relación a su MAVC basal.
- Figura 52** Diagrama de cajas mostrando la diferencia en la mejoría de la MAVC post-oclusión en función de la presencia de estrabismo.
- Figura 53** Diagrama de barras mostrando el número de sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante parche ocular, con y sin estereopsis a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión.
- Figura 54** Diagrama de barras mostrando el número de sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora con LCPO, con y sin estereopsis a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión.
- Figura 55** Diagrama de barras mostrando el número de ojos ambliopes de los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora con parche ocular, con y sin clusters anómalos en la DT de la perimetría estática automatizada a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión.
- Figura 56** Diagrama de barras mostrando el número de ojos ambliopes de los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora con LCPO, con y sin clusters anómalos en la desviación total de la perimetría estática automatizada a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión.

- Figura 57** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular.
- Figura 58** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular.
- Figura 59** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO.
- Figura 60** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO.
- Figura 61** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular.
- Figura 62** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular.
- Figura 63** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO.
- Figura 64** Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO
- Figura 65** Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de amplitudes y latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular.
- Figura 66** Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de

amplitudes y latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular.

Figura 67 Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de amplitudes y latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO.

Figura 68 Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de amplitudes y latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO.

Figura 69 Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular.

Figura 70 Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular.

Figura 71 Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO.

Figura 72 Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO.

Figura 73 Variaciones en la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en los sujetos ambliopes que utilizaron parche ocular durante el periodo de neurorrehabilitación visual.

Figura 74 Variaciones en la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en los sujetos ambliopes que utilizaron LCPO durante el periodo de neurorrehabilitación visual.

Figura 75 Correlación entre las diferencias interoculares de la MAVC post-oclusión 12 meses y la puntuación del cuestionario NEI

VFQ-25 en sujetos ambliopes que realizaron oclusiones con parche ocular.

Figura 76 Correlación entre las diferencias interoculares de la MAVC post-oclusión 12 meses y la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en sujetos ambliopes que realizaron oclusiones con LCPO.

Figura 77 Jerarquía de las áreas visuales del cerebro de un mono macaco según Fellman y Van Essen.

INTRODUCCIÓN

1. Ambliopía: Definición, epidemiología, prevalencia, factores de riesgo y anomalías funcionales

1.1 Definición

En el año 450 a.C. Hipócrates afirmaba: *“Si el médico no encuentra ninguna alteración en los ojos de un niño y si el niño no ve por uno de ellos, el diagnóstico es AMBLIOPÍA.”* Etimológicamente, ambliopía viene del griego “amblýs” (obtusos) y “óps” (ojo).

La ambliopía es una disminución de la agudeza visual (AV) uni o bilateral, sin causa orgánica que la justifique, resultado de una experiencia visual binocular anómala durante el período “sensible” temprano de la vida.^{1, 2} Es un proceso reversible con un tratamiento adecuado en la edad de máxima plasticidad cerebral.

1.2 Epidemiología, prevalencia y factores de riesgo

La ambliopía es la principal causa de disminución de visión prevenible en niños menores de 4 años, y refleja el deterioro neural que sucede cuando el desarrollo visual normal se interrumpe. Asimismo, este proceso considerado habitualmente como un trastorno propio de la infancia, es la causa más frecuente de pérdida visual monocular en adultos de 20 a 70 años. Tiene una prevalencia en países desarrollados entre el 1 y el 3,5% según las series de población, con una edad pico de incidencia entre los 3 - 4 años de vida. En un estudio realizado en Valladolid en 1997, la prevalencia de ambliopía fue del 7,5%. Sin embargo, desde entonces, no hay estudios epidemiológicos publicados en España.³

Diversos estudios epidemiológicos han permitido establecer algunos factores asociados con el desarrollo de ambliopía, como déficits motores del

niño y bajo peso al nacer, alcoholismo y tabaquismo de la madre, así como déficits nutricionales de ácidos grasos omega 3 y 6 esenciales para el desarrollo visual, particularmente en nacidos pretérmino.⁴ La detección precoz y un tratamiento adecuado de la ambliopía, pueden evitar un daño visual importante en la mayoría de los casos.⁵ La ambliopía, por su alta prevalencia es un problema de salud pública, y las campañas para el diagnóstico precoz desde el periodo neonatal y en todas las visitas del niño sano son prioritarias.⁶

1.3 Anomalías funcionales en la ambliopía

La ambliopía se caracteriza por una visión central reducida, no corregible por medios refractivos y no atribuible a patología a nivel ocular. Sin embargo, existen evidencias que muestran que en la ambliopía concurren además de la disminución de AV, un amplio espectro de defectos neurales, perceptuales y clínicos. Estos déficits suelen ser específicos para el ojo ambliope, pero también se han demostrado defectos en el ojo adelfo, considerado sano. Las anomalías funcionales de la visión espacial y de la visión binocular que suceden en la ambliopía, son las siguientes:

- *Disminución de la agudeza visual:* la AV es la capacidad del sistema visual para detectar cambios espaciales⁷ y representa la exploración principal en la ambliopía. El test y los optotipos empleados deben ser acordes con la edad del paciente examinado y se debe haber descartado previamente un defecto refractivo. Según la AV explorada en el ojo ambliope, podemos clasificar la ambliopía en severa ($AV < 0,1$), moderada (AV de 0,1 a 0,5) y leve ($AV > 0,5$).

- *Disminución de la sensibilidad al contraste:* La sensibilidad al contraste es una medida de la calidad de visión que permite distinguir detalles en diferentes condiciones de contraste del objeto.⁸ La ambliopía puede asociarse a diferentes grados de reducción de la sensibilidad al contraste.⁹⁻¹¹

- *Disminución de la agudeza de Vernier*: La agudeza de Vernier permite cuantificar la capacidad de discriminar dos direcciones visuales muy próximas. Si consideramos que la retina está formada por un mosaico de fotorreceptores separados entre sí, cada punto del campo visual (CV) se asocia a una dirección subjetiva según el fotorreceptor estimulado. De este modo, se establece una correspondencia entre los receptores retinianos y la dirección de la que provienen los estímulos visuales. Su estudio mediante un test se centra especialmente en la dirección horizontal, por la repercusión que ésta tiene en la visión binocular que se encuentra alterada en la ambliopía.

- *Interacciones espaciales anormales, distorsión espacial y detección anómala de contornos*: La ambliopía produce una degradación de la visión espacial como resultado de un procesamiento anómalo en el córtex visual, lo que a su vez produce distorsiones espaciales y temporales en la visión.¹²

- *Anormalidades binoculares: disminución de la estereopsis y de la adición binocular, disminución de la percepción en profundidad estereoscópica*: La disparidad binocular se refiere a la diferencia en la ubicación de la imagen de un objeto visto por ambos ojos, que resulta de la separación anatómica horizontal de los mismos. El cerebro utiliza la disparidad binocular para extraer información de la profundidad de las imágenes, es decir la *estereopsis*. El grado de ambliopía se va a encontrar íntimamente relacionado con el valor de la estereopsis. Stewart et al.¹³ observaron que las ambliopías estrábicas profundas se asociaban a un déficit severo de estereopsis y que la corrección óptica inicialmente sin oclusión, mejoraba la estereopsis en los casos con ambliopía anisométrica y/o estrábica, y que ésta seguía mejorando durante el tratamiento oclusivo.

- *Fenómeno de "crowding"*: Se define como la incapacidad para aislar un estímulo en el espacio en presencia de estímulos vecinos.¹⁴ Los sujetos ambliopes tienen mejor AV al leer sólo un optotipo aislado, que cuando se muestran varios optotipos en línea.¹⁵

2. Tipos de Ambliopía según la clínica. Clasificación

Existen tres tipos principales de ambliopía atendiendo a su etiología: anisométrica, estrábica y por deprivación visual. En cuanto a la prevalencia de los diferentes tipos de ambliopía, un tercio se deben a anisometropía, otro tercio a estrabismo y el porcentaje restante a una combinación de diferentes etiologías.¹⁶⁻¹⁸

2.1. Ambliopía anisométrica

En la anisometropía, el cerebro tiene dificultad para fusionar dos imágenes diferentes en tamaño y nitidez, procedentes de ambos ojos. Esta situación conduce a la supresión y luego a la ambliopía del ojo más amétrope, que parece ser con más frecuencia el ojo izquierdo según series.¹⁹ La ambliopía es más intensa en la anisohipermetropía que en la anisomiopía. El 1 - 2% de estas ambliopías son bilaterales,²⁰ como en los pacientes con altas ametropías,²¹ es decir, hipermetropías superiores a 4 dioptrías (D) o astigmatismos superiores a 3 D. No es infrecuente en estos casos que el ojo ambliope también sea estrábico, tratándose la mayoría de las veces de un microestrabismo.²²

Diversos estudios en cadáveres humanos con ambliopía anisométrica, han puesto de manifiesto que no había atrofia de las columnas de dominancia en la corteza estriada correspondientes al ojo ambliope. Este hecho posiblemente sea debido a que la deprivación no sea drástica, con formación siempre de imágenes en la retina, aunque éstas estén desenfocadas.^{23, 24} En la Tabla 1 se muestra una relación del tipo de ambliopía en función de la clase y magnitud de la ametropía.

Tabla 1. Relación entre ambliopía y ametropía

Tipo de ametropía	Tipo de ambliopía
Hipermetropía +1 a +3 D	Ambliopía leve/ moderada
Hipermetropía > +3 D o miopía > -6 D	Ambliopía moderada/ severa
Miopía < -4 D	No ambliopizante
Astigmatismo bilateral	Ambliopía bilateral leve
Astigmatismo unilateral alto	Ambliopía moderada/ severa

2.2. Ambliopía estrábica

La ambliopía estrábica resulta de la interacción competitiva o inhibitoria entre las neuronas que llevan los estímulos no fusionados de ambos ojos. Este hecho conduce a un dominio de los centros de visión cortical por el ojo fijador y a una disminución de la respuesta al estímulo por el ojo desviado. La ambliopía estrábica se inicia con la supresión. Al principio la supresión es un fenómeno binocular, pero con el tiempo se manifiesta también en visión monocular dando lugar a la ambliopía. Frecuentemente la desalineación ocular ocurre asociada a la ambliopía y una vez instauradas ambas, puede resultar difícil establecer cual se dio primero.²⁵

La ambliopía estrábica es más común asociada a una desviación constante o permanente.²⁶ En los estrabismos permanentes, la ambliopía es más frecuente asociada a endotropías que a exotropías.²¹ Es rara en las hipertropías y en los síndromes de Duane y Brown, probablemente porque se consigue una visión binocular por tortícolis o por el aumento de la amplitud de fusión.

2.3. Ambliopía por privación visual

La ambliopía por privación visual se asocia a un mecanismo por el cual no se permite la percepción de una imagen definida en la retina durante el periodo crítico o sensible después del nacimiento.²⁷ Las causas más frecuentes de privación son las siguientes: opacidades de los medios transparentes (catarata, leucomas corneales, hemovítreo), obstrucciones del eje visual (blefaroptosis, malformaciones) y defectos refractivos muy altos (afaquia). De forma característica, la ambliopía es más severa en la privación monocular que en la forma bilateral.

La ambliopía por privación debe distinguirse de la ambliopía orgánica causada por anomalías estructurales del ojo o del cerebro, independientes del estímulo sensorial, como en la atrofia óptica, cicatriz macular o por un daño del córtex occipital de tipo anóxico. A pesar de las diferencias en cuanto a etiología, manifestaciones clínicas y severidad entre los diferentes tipos de ambliopía, existen factores etiopatogénicos comunes en todos ellos. Así, la formación de una imagen inadecuada en la fovea del ojo ambliope, la interacción binocular anómala por la incongruencia de las imágenes recibidas por ambos ojos o una combinación de ambos factores, van a estar implicados en todos los casos de ambliopía, modificando la experiencia visual normal.²⁸

Además de los tres tipos principales de ambliopía ya referidos, existen otras formas de ambliopía menos frecuentes, como las secundarias a nistagmus, fármacos (antidepresivos, antiepilépticos, narcolépticos, moxifloxacina, bloqueantes alfa1, pilocarpina...) o iatrogénica por tratamiento oclusivo prolongado y no controlado del ojo sano.

3. Bases fisiopatológicas de la ambliopía. La vía visual y su alteración en la ambliopía

En la ambliopía, sabemos que la pérdida de visión es principalmente el resultado de un funcionamiento anómalo de la red neuronal de la corteza visual primaria, y en particular de las neuronas de orientación selectiva. Un estímulo visual anormal durante los primeros años de vida, producirá patrones de actividad distorsionados en la corteza visual, lo que lleva a un desarrollo también alterado de la conectividad cortical.

Hubel y Wiesel fueron pioneros en el estudio detallado de las estructuras neuronales que componen la vía visual, mediante la utilización de técnicas de electrofisiología básica. Así, a través del uso de microelectrodos para registrar las señales eléctricas a diferentes niveles de la vía visual como la retina, el cuerpo geniculado lateral (CGL) y la corteza visual, analizaron las formas de procesamiento de la información en cada etapa.²⁹ Muchos de los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la ambliopía, se sustentan a partir de sus hallazgos. Existen dos teorías principales que intentan explicar las bases fisiopatológicas de la ambliopía:

a) Teoría inhibitorial: Hipótesis desarrollada sobre la teoría del procesamiento paralelo de Ikeda y Wright,³⁰ según la cual si el estímulo visual no está enfocado en la retina, las células no son estimuladas correctamente, con la consiguiente afectación de la vía visual.

b) Teoría de la rivalidad cortical: Desarrollada a partir de los trabajos experimentales de Hubel y Wiesel.²⁹ En el desarrollo del sistema visual existe una competencia de las fibras geniculocorticales de cada ojo por establecer sinapsis con las neuronas corticales, y una mayor actividad se asocia con más sinapsis. Según esta teoría, las alteraciones que dan lugar a la ambliopía están localizadas en el CGL o en el córtex, y la ambliopía sería un problema de competencia binocular en las capas de dominancia ocular del córtex.

En los primeros años de vida, los dos ojos necesitan los mismos *inputs* visuales para establecer una visión binocular a nivel de las columnas de dominancia. Si esto no fuera así por diferentes causas, se compromete el desarrollo normal y aparece la supresión como un proceso activo. Diferentes modelos animales de ambliopía apoyan la idea de que los mecanismos responsables sean similares en sus diferentes tipos, pero hay diferencias clínicas entre las formas estrábica y anisométrica en cuanto a severidad, características psicofísicas y reversibilidad.³¹ En este sentido, en ambliopes humanos mediante el estudio con resonancia nuclear magnética funcional (RNMF), se observó una disminución de la activación de la cisura calcarina de los ojos ambliopes por anisometropía o estrabismo en relación con los ojos adelfos sanos, pero con características temporo-espaciales diferentes entre ambos tipos de ambliopía. Esto sugeriría la presencia de mecanismos neurofisiológicos diferentes en la forma estrábica y anisométrica de la ambliopía.³² Todas las formas clínicas de ambliopía se asocian a una alteración en el desarrollo del procesamiento visual, con una disminución de la AV y una alteración de la binocularidad. Es decir, la ambliopía se puede considerar un proceso neuronal binocular activo en el que habría células preparadas, pero no activadas.³³

3.1. La vía visual y su alteración en la ambliopía

3.1.1. Retina y nervio óptico

Las neuronas de la retina transforman los estímulos luminosos en estímulos nerviosos, dando lugar al inicio de la elaboración y transformación que el estímulo visual tiene a lo largo de la vía óptica. Todo ello es posible gracias a la compleja organización de la retina en capas de diferentes células (Fig. 1). Existen dos tipos principales de células ganglionares en la retina (CGR) (Tabla 2) que van a constituir dos vías paralelas de procesamiento de la información visual: la vía magnocelular y la vía parvocelular.³⁴ La vía parvocelular es

responsable de la visión central fina y de la visión del color y es más sensible a estímulos de alta frecuencia espacial y baja frecuencia temporal. Además, lleva impulsos para la fusión central y la estereopsis fina. La vía magnocelular se encarga de la visión periférica y de la percepción de movimientos rápidos y responde a estímulos acromáticos. También es responsable de las vergencias, movimiento de seguimiento, reflejo de fusión y estereopsis gruesa.^{35, 36}

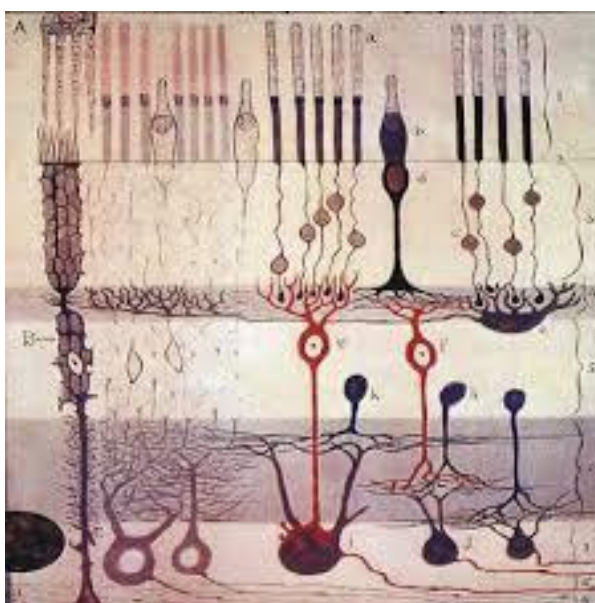


Fig. 1. Organización estructural de la retina en capas, mostrando los fotorreceptores, células amacrinas y células ganglionares. Ramón y Cajal, S. (1900). Estructura de la retina de los mamíferos [Dibujo].

Diversos estudios apuntan a la presencia de alteraciones estructurales y funcionales de la retina en la ambliopía, siendo motivo de controversia en la actualidad.^{37, 38} Así, se ha observado que el electroretinograma (ERG) con estímulo *pattern* puede ser anormal en los ojos ambliopes, lo que sugeriría una alteración funcional de las CGR.³⁹ Otros estudios realizados con la tecnología de tomografía de coherencia óptica (OCT) han mostrado resultados dispares. En este sentido, algunos autores han encontrado un incremento en el espesor

de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) de los ojos ambliopes^{37, 38} y otros por el contrario, no han encontrado diferencias con el ojo adelfo.^{40, 41} Del mismo modo, hay resultados contradictorios en relación con el estudio del espesor macular.^{40, 42, 43}

Tabla 2. Tipos principales de células ganglionares de la retina

Parasol	Midget
10%	80%
<i>Inputs</i> de muchos fotorreceptores	<i>Inputs</i> de pocos fotorreceptores
Información de movimiento	Información de forma y color
Baja resolución espacial	Alta resolución espacial
Proyectan a las capas magnocelulares del CGL	Proyectan a las capas parvocelulares del CGL
Vía magnocelular ³⁴	Vía parvocelular ³⁴

3.1.2. Cuerpo geniculado lateral

Las CGR hacen sinapsis en el CGL que está estratificado en láminas magnocelulares y parvocelulares. Una capa celular recibe la secuencia topográfica ordenada de la retina lateral del ojo ipsilateral y de la retina medial del ojo contralateral (Fig. 2). Las capas parvocelulares reciben información de las fibras centrales de ambos ojos. Hubel y Wiesel observaron que los campos receptores de las células del CGL y de las CGR eran circulares, y tenían una misma organización centro-perifería (Fig. 3).⁴⁴

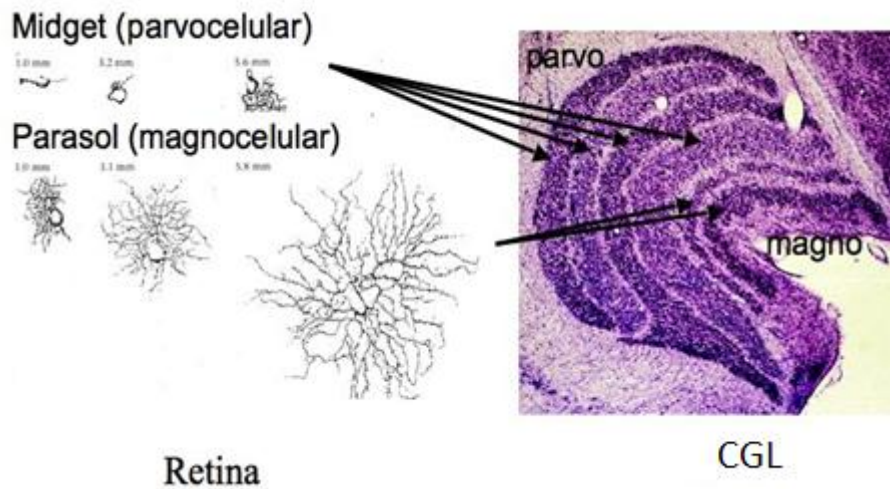


Fig. 2. Vías paralelas magnocelular y parvocelular en la retina y CGL. Proyecciones de las CGR Parasol y Midget de la retina a las capas estratificadas magnocelulares y parvocelulares del CGL. Diagrama de Shapley, R. and Perry, VH. (1986). Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. Amsterdam. Elsevier Science Publishers B.V.

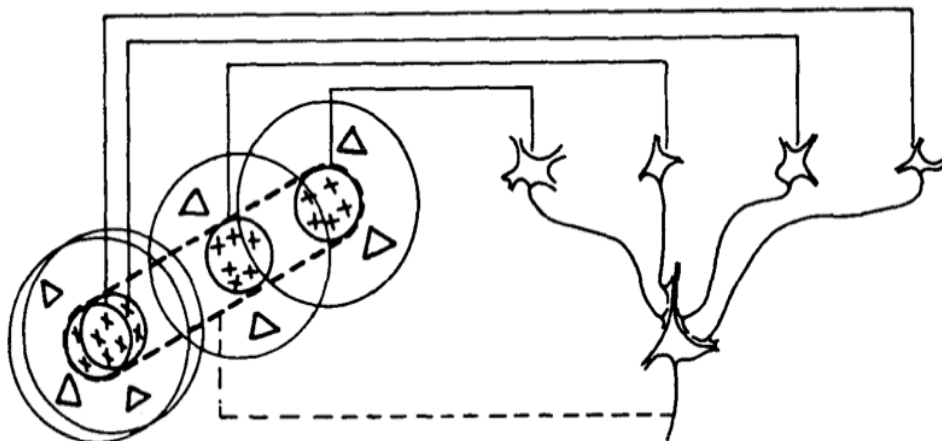


Fig. 3. Campos receptivos circulares de las CGR, CGL y células simples de V1, con centro ON y periferia OFF, que se distribuyen en una configuración centro-periferia y que cuando se estimulan responden con un patrón de actividad eléctrica. Modelo de Hubel y Wiesel (1962).³

En el CGL coexisten neuronas que proyectan sus axones a la corteza, interneuronas y axones eferentes de la corteza visual. Estudios recientes nos ofrecen una mejor comprensión sobre la función del CGL, que va más allá de una simple estación retransmisora de información procedente de la retina. En el CGL se realiza un complejo procesamiento de la información procedente de casi el 95% de las CGR, corteza, tronco cerebral y del hipotálamo.^{45, 46}

Los cambios neuroanatómicos y funcionales que ocurren en el CGL en la ambliopía no están bien definidos. Diversos estudios han mostrado que el CGL podría no estar afectado en la ambliopía.^{47, 48} Por el contrario, otros autores, como Hess et al.⁴⁹ han observado mediante RNMf un déficit funcional del CGL en pacientes ambliopes de diferente etiología, aunque todavía quedaría por resolver si este déficit se debe a influencias inhibitoras a nivel local en el propio CGL o por retroalimentación desde la corteza cerebral. La privación monocular se traduce en un aumento del ratio del tamaño de las células magnocelulares/parvocelulares en las capas deprivadas y no deprivadas del CGL.³⁶ Davis et al.⁵⁰ observaron que existe un aumento de la respuesta magnocelular sobre la parvocelular en la ambliopía estrábica de monos con endotropía, poniendo de manifiesto una alteración desigual de las capas parvocelulares y magnocelulares en el CGL.⁵¹ Tanto en la ambliopía por anisometropía como por estrabismo, está más afectada la vía parvocelular que la magnocelular aunque se afectan ambas.⁵² La vía magnocelular se desarrolla antes que la parvocelular en la infancia. En la ambliopía, parece que la lesión inicial se produce en la vía magnocelular continuando posteriormente en la vía parvocelular. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que con el tratamiento de una endotropía congénita, se logra una mejoría de la estereopsis gruesa y más difícilmente de la estereopsis fina.⁵³

De acuerdo con los resultados de los estudios con potenciales evocados visuales convencionales (PEVc), Parisi et al.⁵⁴ demostraron que las respuestas procedentes de la vía magnocelular de los sujetos ambliopes estaban

funcionalmente respetadas, mientras que existía una afectación funcional del sistema parvocelular.

Otros estudios también han observado estas diferencias en la afectación de las vías magnocelular y parvocelular en las ambliopías anisométrica y estrábica. Así, mediante el empleo de PEVc con estímulo acromático que permite el estudio de la vía magnocelular, se han obtenido resultados normales en los ojos con ambliopía estrábica, lo que haría suponer una mayor afectación de la vía parvocelular en los sujetos con ambliopía por estrabismo.³⁵ Asimismo, Shan et al.³⁶ vieron diferencias significativas en las amplitudes de los PEVc entre los ojos ambliopes por anisometropía y los ojos controles, sugiriendo que solo la vía parvocelular estaba afectada en la ambliopía anisométrica. Demirci et al.,³⁵ mediante PEVc con estímulos cromáticos, observaron que las latencias de las ondas N1 y P1 estaban significativamente más alargadas y la amplitud reducida en los ojos ambliopes de niños con ambliopía estrábica.

3.1.3. Corteza visual primaria

La corteza visual primaria o área 17 de Brodmann, está formada principalmente por el área V1. El área V1 está estratificada en seis capas y la mayoría de los axones desde el CGL llegan a la capa 4. Los axones de la vía magnocelular alcanzan la subcapa 4C alfa, mientras que las neuronas parvocelulares realizan sinapsis en la subcapa 4C beta. Los axones de la región intralaminar del CGL llegan a las capas 2 y 3. La información fluye desde una capa cortical a otra en todo el sistema V1, pudiendo distinguir tres tipos de células corticales (Tabla 3): células simples, complejas e hipercomplejas, aunque se desconoce cómo se relacionan las células simples y las células complejas e hipercomplejas. A este nivel cortical se produce una redistribución de la información aferente y la mayoría de sus neuronas no sólo responden a puntos de luz, sino a segmentos lineales específicamente orientados. Además, combinan las entradas de información procedentes de ambos ojos.

Tabla 3.V1: células simples, complejas e hipercomplejas.

Células simples	Células complejas/ hipercomplejas
Selectividad a la orientación	Selectividad a la orientación
Selectividad a la dirección	Selectividad a la dirección y a la disparidad
Monoculares	Mayoría binoculares
Subregiones ON y OFF separadas	Subregiones ON y OFF no separadas
<i>Length summation</i> (responden mejor a una línea larga)	<i>Length summation</i> (responden mejor a una línea larga)

Las neuronas de V1 están sintonizadas para responder a localizaciones, orientaciones y frecuencias espaciales específicas. Las células de la corteza visual primaria responden de una forma diferente que las neuronas del CGL. En V1 los campos receptivos son alargados con un eje de orientación espacial. Cuando un estímulo adecuado en orientación, movimiento y velocidad coincide con el del campo receptivo provoca una respuesta máxima. Las neuronas con campos receptivos con idéntica orientación, forman columnas perpendiculares a la superficie cortical llamadas *columnas de orientación*.

Los axones del ojo derecho y del ojo izquierdo procedentes del CGL se separan en un sistema de estrías paralelas alternas conocidas como *columnas de dominancia ocular*, poniendo de relieve que de los estímulos provenientes de ambos ojos, generalmente predomina uno que determina una respuesta mayor (Fig. 4). Las columnas de dominancia ocular son fundamentales en la percepción de profundidad debido a la recepción de información binocular. También se encuentran neuronas con disparidad binocular orientadas en columnas (*columnas de disparidad binocular*) que responden sólo a estímulos binoculares.

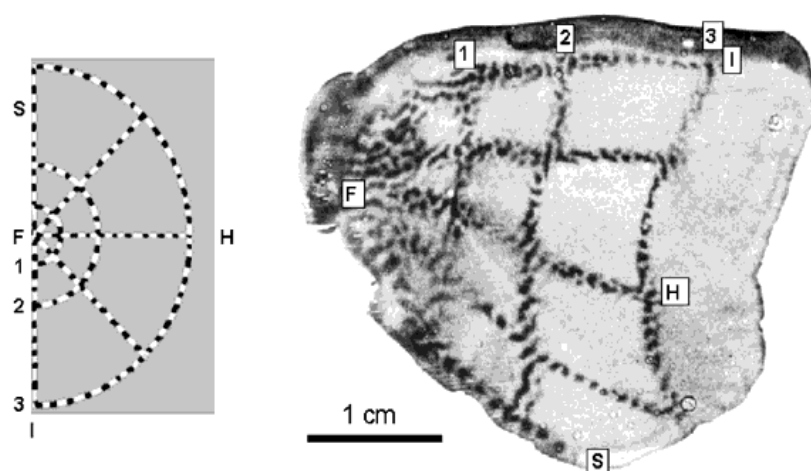


Fig. 4. Columnas de dominancia ocular en V1. Experimento de Roger Tootell mediante inyección de 2-deoxiglucosa radioactiva. Hubel DH, (2000). Ojo, cerebro y visión. Murcia. Ed. Universidad de Murcia.

Los estudios en animales de Hubel y Wiesel, fueron muy importantes en este sentido, porque permitieron definir una arquitectura funcional de las neuronas visuales en la corteza visual primaria.⁵⁵ Mediante el registro con microelectrodos estudiaron las propiedades de las neuronas individuales del córtex cerebral, registrando su actividad frente a estímulos como patrones de luz. En estos registros pudieron ver que todas las células del córtex atravesadas por un electrodo perpendicular, respondían a la misma orientación y eran activadas por un solo ojo. Pero si el electrodo se introducía oblicuo a la superficie, se observaba el predominio de un ojo sobre el otro con alternancia frente a la estimulación. En sus estudios neurofisiológicos con gatos y monos, mostraron que las neuronas en V1 se organizan de forma modular, abarcando información en *columnas de dominancia ocular* y en *columnas de orientación* que responden a características similares de los estímulos, como la orientación.⁵⁶⁻⁵⁸

Los trabajos posteriores mostraron que las columnas de orientación estaban dispuestas gradualmente alrededor de centros de molinete⁵⁹ y que dentro de las columnas de orientación, las células se organizan adicionalmente de acuerdo con las preferencias de dirección.⁶⁰⁻⁶² Las CGR producen descargas espontáneas de potenciales de acción en estado fetal, que permiten el desarrollo de conexiones neuronales de la vía visual sin estímulo luminoso. De este modo, antes del nacimiento ya se encuentran formadas las columnas de dominancia ocular.⁶³ La falta de estímulo posterior al nacimiento puede provocar un daño en estas conexiones.

La reproducción experimental de diferentes grados de ambliopía unilateral mediante la sutura de párpados o provocando una esotropía en monos inmaduros,⁶⁴ permitió estudiar las respuestas en córtex estriado y pre-estriado observando unos cambios a nivel neuronal paralelos al grado de la ambliopía provocada. Así, en animales con ambliopía severa sólo un pequeño número de neuronas corticales recibían *inputs* del ojo privado o estrábico, sufriendo una gran atrofia de las columnas de dominancia ocular, probablemente por competencia entre ambos ojos. El ojo ocluido no hacía sinapsis adecuadas y el ojo no ocluido hacía más sinapsis de lo normal. Cuanto menos severa era la ambliopía provocada, mayor número de neuronas recibían *inputs* del ojo ambliope. Los cambios histológicos en ambas formas de ambliopía, por privación y estrabismo eran idénticos, diferenciándose solamente por el grado de severidad de éstas. Asimismo, tras la reapertura de los ojos privados se objetivaba que estas células dañadas no se recuperaban. Curiosamente, en animales con estrabismo inducido, con alternancia del uso de los ojos y sin ambliopía, se ha observado una pérdida de las neuronas corticales de respuesta binocular.⁶⁵ La similitud anatómica y funcional del sistema visual entre monos y humanos, ha permitido extrapolar anomalías estructurales y neurofisiológicas en el humano ambliope. En este sentido, se hipotetiza que la disminución de la visión en la ambliopía en humanos, pudiera ser también fundamentalmente el resultado de un

funcionamiento anómalo de la red neuronal en la corteza visual primaria, y en especial de las neuronas de orientación selectiva y de sus interacciones.⁶⁶

3.1.4. La corteza visual extraestriada

La corteza visual estriada occipital (V1) constituye la primera área visual cortical, recibe todos los *inputs* visuales y realiza el primer análisis cortical de la información visual que luego se completa en V2. Varios estudios experimentales en modelos animales ambliopes por anisometropía y por estrabismo han permitido identificar alteraciones a nivel de V1.⁶⁷⁻⁶⁹ Existen también, más de una docena de áreas visuales extraestriadas que realizan un procesamiento más sofisticado y complejo de la información visual, con campos receptivos más amplios y dispersos.

Alrededor de la corteza visual primaria (área 17 de Brodmann) se encuentran las áreas 18 y 19 de Brodmann, clásicamente descritas como cortezas visuales secundarias que forman parte de las áreas visuales extraestriadas. Actualmente, se tiende a nombrar a las cortezas extraestriadas con la denominación utilizada en los experimentos con monos y acorde con la lejanía respecto a V1, de este modo se describen V2, V3, V4, etc. Esta clasificación no se ajusta a la subdivisión en áreas realizada por Brodmann. Las áreas V2, V3 y VP continúan el procesamiento de la información visual. Así, V3 participa en la percepción del movimiento, estando implicada en los déficits de movimiento descritos en la ambliopía,^{70, 71} V4 procesa formas, V8 procesa color y el complejo occipital lateral reconoce objetos a gran escala. Se desconocen las funciones de otras áreas extraestriadas como V4v y V7.

Entre las áreas extraestriadas, destacamos el área MT o V5, que se representan en la región temporal media (Fig. 5). El área MT es probablemente una de las regiones corticales visuales más estudiadas y conocidas junto con el área V1. Tiene una representación completa del CV contralateral y una conexión aferente directa de V1 importante. MT o V5 es principalmente

responsable de la percepción y procesamiento de movimientos, y se ha demostrado que tiene una menor activación tras la estimulación del ojo ambliope.^{72, 73} Las neuronas MT reciben sinapsis de las neuronas con selectividad a dirección del área V1 y responden de forma selectiva a una velocidad determinada (velocidad y dirección) dentro de su campo receptivo, de forma independiente al tipo del patrón y contraste del estímulo. Además, MT es el área principal implicada en la estereopsis. Sin embargo, no se han encontrado neuronas sensibles al color o a la forma en V5.

ÁREA VISUAL MT

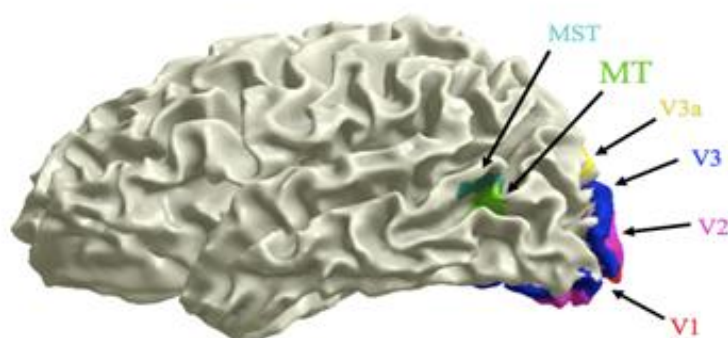


Fig. 5. Área visual extraestriada MT o V5 en región temporal. Localización anatómica de las áreas que forman la corteza visual primaria y extraestriada. Purves A et al, (2007). Neurociencia. Madrid. Ed. Panamericana. 3^a ed.

En macacos ambliopes por anisometropía y por estrabismo se ha podido observar una alteración espacial y temporal, lo que supone que además de V5 existen otras áreas visuales implicadas en la ambliopía. Este hallazgo supone que una experiencia visual modificada, puede cambiar el desarrollo de las propiedades de las respuestas neuronales en las cortezas visuales estriada y extraestriada del primate.⁷⁴

El procesamiento de los diferentes aspectos de la información visual, tiene lugar en paralelo y de forma separada, como lo demuestra el hecho de observar pacientes que presentan alteraciones perceptivas específicas por lesiones concretas de la vía visual. Las vías magnocelular y parvocelular originadas en las CGR cuando llegan al córtex visual se proyectan en la *vía dorsal*, dirigida a la región parietal, más arcaica filogenéticamente y responsable de “dónde” y en la *vía ventral*, dirigida a la región temporal, más moderna y que se ocupa del “qué o cómo” (Fig. 6). De este modo, la corteza extraestriada está integrada por estas dos vías de procesamiento, donde la información progresa de manera bidireccional además de existir conexiones entre ambas.⁷⁵ La vía dorsal recibe fundamentalmente *inputs* magnocelulares, mientras que la vía ventral los recibe por igual de los sistemas magno y parvocelulares.

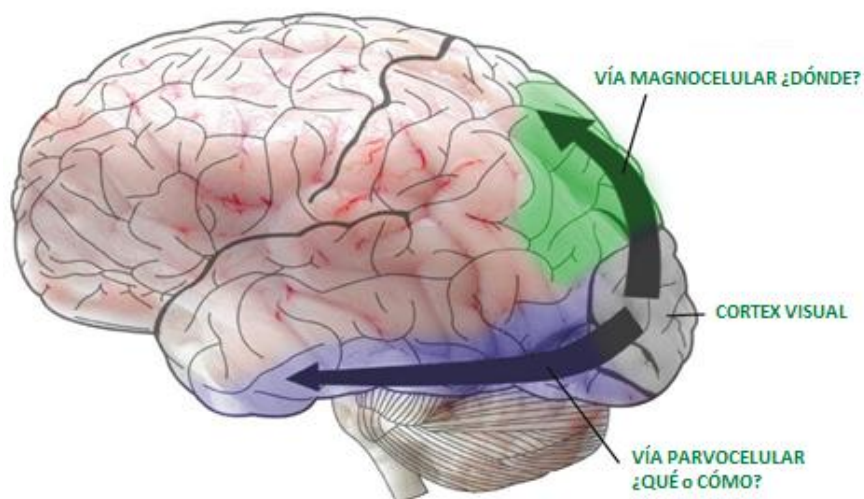


Fig. 6. Vías Dorsal (¿Dónde?) y Ventral (¿Qué o cómo?) de la corteza visual extraestriada que tienen origen en V1. Adaptado de Pinel J, (2007). Biopsicología. Madrid. Ed. Pearson Educación. 6^a ed.

Ambas vías, dorsal y ventral, están relacionadas con los siguientes procesos visoperceptivos:

- **Vía dorsal:** Comienza en V1, cruza a través de V2, luego por el área dorsomedial y el área MT (V5), llegando a la corteza parietal posterior. Es responsable de la localización espacial de los objetos (“dónde”), guía visual del movimiento, control del movimiento de nuestro cuerpo en el espacio, orientación espacial, atención y manipulación. Se relaciona con la región límbica dorsal y la corteza frontal, lo que permite la construcción de mapas espaciales. Su disfunción implica la incapacidad de buscar o localizar objetos, así como identificar personas en un grupo, efecto amontonamiento o “*crowding*”, disfunción en la atención visual y apraxias.

- **Vía ventral:** Comienza en V1 y se dirige a las áreas visuales V2 y V4 hasta la corteza temporal inferior. Se conecta con el sistema límbico y el lóbulo frontal, permitiendo la asociación de experiencias visuales con la emoción y actos motores. Esta vía dota a los estímulos visuales de cualidades como forma y color (“qué o cómo”). Su disfunción implica el no reconocer personas, no interpretar expresiones faciales, agnosias y negarse a dibujar o copiar.

La implicación de las áreas visuales extraestriadas en la etiopatogenia de la ambliopía se manifiesta como una pérdida en la localización espacial, especialmente cuando las imágenes están próximas y en la orientación espacial. Asimismo, hay un déficit en la percepción de los contornos y alteraciones en la memoria y aprendizaje de los pacientes ambliopes.^{76, 77}

4. Plasticidad neuronal y desarrollo del sistema visual

David H. Hubel y Torsten Wiesel ganaron el Premio Nobel de Fisiología y medicina en 1981 por sus trabajos, en los que mostraban las lesiones que se producen en las columnas de dominancia ocular de la corteza visual primaria, tras un corto periodo de privación visual en los primeros meses después del nacimiento, llamado *periodo crítico*.⁷⁸ Mediante experimentos como la sutura de los párpados en un ojo de un gato pequeño para provocar la privación visual monocular, encontraron que las *columnas de dominancia ocular* no se desarrollaban correctamente. Concluyeron que había un *período crítico* en el desarrollo del sistema visual que duraba hasta los 4 meses de edad en los gatos, durante el cual la privación ocular dañaba las columnas de dominancia ocular, mientras que si la oclusión era después de esta edad no tenía ningún efecto a dicho nivel. De este modo, si los gatos tenían el ojo ocluido durante todo el período crítico, después no recuperarían una organización adecuada de sus columnas de dominancia ocular. Estos estudios de ambliopía permitieron concluir que la privación visual monocular durante el desarrollo precoz, provocaba cambios dramáticos en la corteza visual primaria, dando como resultado que sólo unas pocas neuronas respondían a la estimulación del ojo ocluido.^{79, 80}

De igual manera, los experimentos en primates a los que se les había suturado los párpados a diferentes edades, permitieron analizar con detalle las características del periodo crítico. Al revertir la oclusión en etapas precoces se conseguía una recuperación parcial de los daños por la privación visual, sin embargo, no se recuperaban las células que respondían a estímulos simultáneos de ambos ojos. Si se mantenía la oclusión ocular más tiempo, se llegaba a producir una alteración profunda e irreversible de la unidad funcional, con pérdida de las columnas de dominancia debido a que el ojo ocluido desarrollaba menos sinapsis de lo normal.

En el periodo sensible precoz en monos, tras la retirada de la privación visual se ha observado que se recupera la estructura celular del CGL y se revierten los cambios en las columnas de dominancia ocular.^{78, 81-83} En cambio, en el periodo sensible tardío se observa una recuperación incompleta en la estructura celular del CGL del ojo privado tras la reapertura de éste.⁸² La mayoría de los estudios publicados sobre cambios corticales después de la privación visual en los primates, sólo son aplicables a la ambliopía de comienzo precoz en los humanos. En particular, los cambios en las columnas de dominancia ocular de la capa IV del córtex visual en primates, ocurren únicamente durante el periodo sensible precoz.^{78, 81, 84} Esto explicaría por qué no se han encontrado cambios en las columnas de dominancia ocular en humanos ambliopes por estrabismo con inicio a los dos años de vida.²³

Los estudios neurofisiológicos en V1 de monos convertidos en ambliopes por anisometropía o estrabismo, formas más leves que la privación visual por la sutura de los párpados, han puesto de manifiesto déficits de la binocularidad, de la resolución espacial y de la sensibilidad al contraste en las neuronas impulsadas por el ojo ambliope.^{67, 85} Pero estas anomalías no explicarían toda la gama de déficits perceptivos observados en los monos ambliopes, en particular la percepción del movimiento, lo que sugeriría la implicación de otras áreas extraestriadas en el procesamiento cortical como la MT (V5).⁷⁴ De igual manera, los estudios sobre gatos con ambliopía experimental por estrabismo, han mostrado cambios oculares de dominancia en la corteza extraestriada, y un número menor de neuronas sensibles al ojo estrábico.^{86, 87}

A partir de estos estudios en modelos animales, podemos deducir que la experiencia visual es fundamental para la conservación y adquisición de las condiciones normales de funcionamiento del sistema visual. El *input* visual es el factor neurogénico imprescindible para el desarrollo de diferentes estructuras como el CGL y el córtex visual,^{56, 88} dado que la privación visual monocular se refleja en ambas estructuras neurales, como una deficiencia sináptica y una

disminución de las columnas de dominancia ocular a nivel cortical que afecta a la visión binocular. Los resultados de estos experimentos han modificado el tratamiento quirúrgico de la catarata congénita en niños, ya que para obtener buenos resultados visuales debe realizarse de forma precoz antes de los cuatro meses de vida.⁸⁹⁻⁹¹

En la mayoría de los casos la edad de inicio del estrabismo se ha asociado con la edad de comienzo del tratamiento oclusivo. Para algunos autores, la ambliopía no puede desarrollarse en niños con estrabismo de inicio precoz,⁹² pero hay estudios que han demostrado que la ambliopía se desarrolla tan pronto como comienza el estrabismo.^{93, 94} El hecho más significativo en el periodo sensitivo o crítico a nivel del área visual primaria, es la proliferación de sinapsis neuronales o sinaptogénesis que alcanza su mayor intensidad entre el tercer y cuarto mes de vida, mientras que en el córtex prefrontal esto ocurre en torno a los tres años de edad.

El concepto de un periodo crítico limitado en el tiempo para el desarrollo de la visión, ha llevado a asumir clínicamente que éste se correspondía con un periodo concreto durante el cual la visión puede ser mejorada y la ambliopía tratada. Sin embargo, el inicio del periodo crítico no está todavía bien definido en humanos. La edad de mayor susceptibilidad para desarrollar ambliopía son los tres primeros años de vida,⁹⁵ admitiéndose que no hay un único periodo crítico en el desarrollo del sistema visual. En los nueve primeros años de la infancia tiene lugar la superposición de múltiples periodos sensitivos para diferentes funciones visuales, cada uno de ellos con un inicio y final diferentes.⁹⁶

Actualmente no sabemos cuál es el límite máximo de este periodo crítico, que progresivamente se ha ido extendido como lo demuestran los resultados positivos del tratamiento en adolescentes y adultos jóvenes con ambliopía.⁹⁷ En este sentido, Hooks y Chen⁹⁸ diferencian varios periodos sensitivos visuales:

- *Pre-crítico*: existen circuitos neuronales independientes de la experiencia visual (fase de embrión).
- *Crítico*: la experiencia visual modifica los circuitos neuronales (desde el nacimiento hasta 6 meses).
- *Final del período crítico*: la experiencia visual no modifica tan eficazmente los circuitos neuronales. Empieza el periodo sensitivo.
- *Sensitivo*: el córtex visual aún presenta mecanismos de plasticidad (desde los 6 meses hasta los 8 años).
- *Susceptible*: el córtex visual tiene mecanismos de plasticidad en menor medida (desde los 8 a los 18 años).
- *Plasticidad residual*: el córtex visual aún exhibe mecanismos de plasticidad (desde los 18 años hasta el final de la vida).

El tratamiento de la ambliopía en niños con edades superiores a los seis años, ha sido motivo de controversia ya que se consideraba hasta hace poco que el periodo efectivo para la respuesta al tratamiento finalizaba antes de esta edad.²⁷ Sin embargo, uno de los estudios PEDIG (Pediatric Eye Disease Investigator Group) mostró que la corrección del defecto refractivo podía mejorar la AV en el 25% de los ambliopes en edades comprendidas entre los siete y doce años y que la asociación de oclusión, corrección óptica, atropina y trabajos de cerca mejoraba la AV en el 53% de los ojos ambliopes. Asimismo, ambliopes con edades comprendidas entre los trece y diecisiete años y sin tratamiento previo, mejoraron la AV con corrección óptica, oclusión y trabajos de cerca en el 47% de los casos.⁹⁷

La eliminación de la causa responsable de ambliopía tardía en humanos puede permitir un alto grado de recuperación. Este hecho puede explicar la recuperación de la AV en niños ambliopes con sólo corregir el error

refractivo,^{99, 100} y que se acelera utilizando oclusión de forma simultánea a la corrección óptica o posteriormente a ésta.^{100, 101}

Diferentes evidencias apuntan a que el cerebro humano posee una importante plasticidad neural en la edad adulta,¹⁰² como la reestructuración cortical observada en adultos con ojos enucleados,^{96, 103, 104} tras accidentes cerebrovasculares¹⁰⁵ o la mayor representación cortical de los dedos de la lectura en sujetos ciegos.¹⁰⁶ De este modo, se han encontrado mejorías de la AV de hasta 2 líneas de visión en los ojos de ambliopes adultos tras la pérdida de visión del ojo sano o seguidas de la pérdida del globo ocular.^{104, 107, 108}

La plasticidad neuronal, constituye un rasgo intrínseco del cerebro y de su desarrollo normal y representa la capacidad que tiene éste para adaptarse a cambios estructurales y funcionales que en última instancia llevan a un nivel de estabilidad a lo largo de la vida. Los cambios para esta adaptación, como formas de plasticidad se van a dar en todo momento de la vida de un sujeto.¹⁰⁹ Este proceso ofrece dos ventajas, la adaptabilidad a las condiciones que cambian durante la primera infancia y la eficiencia de las estructuras neurales en la edad adulta.

Sabemos que la maduración normal del cerebro se caracteriza por una compleja organización y cambios, tanto a nivel anatómico como molecular, que permiten una adaptación estructural y funcional. Cuando el cerebro sufre una agresión o una alteración, éstas provocan una disrupción del proceso de maduración normal, seguido de otro proceso compensador de las funciones afectadas. Entre los factores que influyen en la plasticidad cerebral y que permiten una recuperación de la función perdida o dañada están la edad, la localización y el tamaño de la lesión. De este modo, pequeñas lesiones neocorticales se compensan con regiones ipsilaterales vecinas, mientras que lesiones extensas implican cambios en el hemisferio contralateral.¹¹⁰ En el cerebro humano existe una redundancia de conexiones entre las áreas auditivas y visuales en una etapa precoz de la vida que disminuyen con el

crecimiento. Los mecanismos de la plasticidad compensatoria están todavía en debate. En el cerebro humano han sido descritos cambios en la organización como formas de plasticidad cerebral y que han seguido a alteraciones sensoriales y del lenguaje.¹¹¹

Existen diversos mecanismos y tiempos en la maduración de las diferentes estructuras del cerebro humano. El periodo crítico va a depender por tanto del sistema estudiado.^{112, 113} En estudios con gatos, las proyecciones auditivas somatosensoriales y motoras que se observan inicialmente en el córtex occipital (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann), desaparecen de forma progresiva en las cinco primeras semanas de vida, pero si se induce privación visual, las conexiones multimodales están todavía presentes al sexto mes de vida.¹¹⁴ Así, en ausencia de competición por estímulos visuales, el córtex visual procesa información auditiva y táctil, lo que se conoce como *plasticidad compensatoria*.¹¹⁵ De acuerdo con esta plasticidad, diferentes sistemas y subsistemas neurocognitivos tendrían diferentes sensibilidades para una experiencia modificada.

La experiencia visual modifica los circuitos corticales induciendo cambios en las sinapsis que son mayores en los niños que en los adultos. De este modo, la plasticidad neuronal en los adultos sería más lenta que en los niños y con cambios fisiológicos diferentes. Yashiro et al.¹¹⁶ observaron que la privación visual en ratones adultos, asociaba un aumento de neuromoduladores que inducían plasticidad como mecanismo compensatorio. A nivel molecular varios moduladores están implicados en la plasticidad visual, destacando los subtipos de receptores antagonistas del glutamato, como el N-metil-d-aspartato (NMDA). El NMDA determina las columnas de dominancia ocular y las columnas de orientación, además de participar en cambios sinápticos asociados a la plasticidad visual, produciendo respuestas postsinápticas excitatorias.¹¹⁷ Sin embargo, el neurotransmisor clave en la plasticidad visual es la enzima gabaérgica, ácido γ -aminobutírico (GABA), participando en sinapsis inhibitorias.¹¹⁸ La inhibición del GABA podría ser el

responsable de la plasticidad cortical.¹¹⁹ Los niveles de inhibición y excitación que participan en la plasticidad visual están a su vez regulados por mecanismos homeostáticos y relacionados con un periodo de privación visual (Fig. 7).^{118, 120}

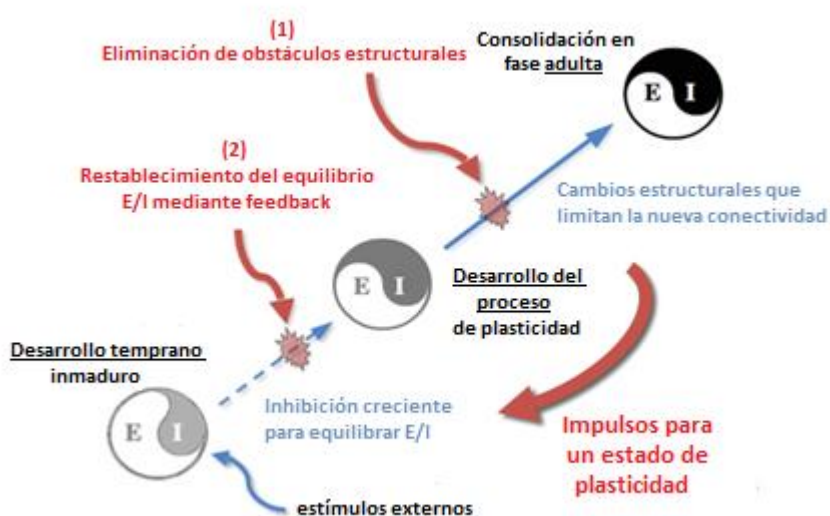


Fig. 7. Mecanismos excitatorios (E) e inhibitorios (I) implicados en la plasticidad cerebral. Reducción de la inhibición cortical en la plasticidad neuronal de la fase adulta. Esquema modificado de Bavelier et al. (2010).¹²⁰

Hay que diferenciar la plasticidad a corto y a largo plazo, ya que en ambos tipos de plasticidad se darían cambios bioquímicos, pero en la plasticidad a corto plazo no hay cambios físicos en las sinapsis de las neuronas como sucede en la variante de plasticidad a largo plazo. Este hecho condiciona que finalizado un periodo de tratamiento de la ambliopía, se deba realizar un tratamiento de mantenimiento para no retroceder en los resultados logrados.

5. Técnicas diagnósticas en la ambliopía

Actualmente no hay ninguna prueba diagnóstica clínica suficientemente sensible para confirmar una ambliopía, por eso el diagnóstico clínico de la ambliopía se realiza por exclusión, descartando posibles defectos refractivos no corregidos y una patología ocular subyacente.

Diversos métodos y tecnologías recientes nos están abriendo las puertas a una mejor comprensión de la neuroanatomía funcional del sistema visual y de la fisiopatología de la ambliopía. Entre estas tecnologías diagnósticas, las más relevantes en el estudio de la ambliopía son las siguientes:

5.1 *Potenciales evocados visuales*

Estudios previos mediante los PEVc y potenciales evocados visuales multifocales (PEVmf), han revelado cambios significativos en las respuestas de amplitudes y latencias en la ambliopía. La mayoría de estos estudios han mostrado reducción de las amplitudes y alargamiento de las latencias, tanto en los ojos ambliopes como en sus adelfos aparentemente normales de pacientes con ambliopía por anisometropía o por estrabismo.¹²¹⁻¹²⁶

Debido a que la disfunción neuronal inicial en la ambliopía se establece en la corteza visual primaria (V1)¹²⁷ y los PEVmf se generan ampliamente a nivel de V1, esta tecnología nos ofrece una buena opción para evaluar de forma objetiva las anomalías de la vía visual en la ambliopía. Los PEVmf evalúan de forma objetiva la función visual y la integridad de la vía óptica¹²⁸ y han sido utilizados para el estudio de diferentes enfermedades del nervio óptico y de las CGR incluyendo el glaucoma, la neuropatía óptica isquémica y compresiva, la neuritis óptica y la esclerosis múltiple.¹²⁹⁻¹³³ Los PEVmf, introducidos por Baseler et al. en 1994,¹³⁴ están basados en la tecnología multifocal, que permite obtener múltiples respuestas simultáneas e

independientes de varias áreas de la retina. Mediante un estímulo con una secuencia-m-binaria pseudorandomizada, podemos obtener un registro que permite la localización de la lesión.¹³⁵ Los PEVmf pueden mostrar ciertas ventajas en el estudio de la ambliopía frente a otras pruebas diagnósticas. Así, los PEVmf pueden detectar un mayor número de defectos en ojos ambliopes y en sus adelfos.¹³⁶ Chen et al.¹³⁷ observaron una buena reproducibilidad y baja variabilidad de los PEVmf en el estudio de sujetos ambliopes.

Los PEVc se generan principalmente en la corteza occipital a partir de una estimulación apropiada de la retina por una luz intensa o un patrón. La limitación más importante del PEVc es el no ofrecer información topográfica de la vía visual, a diferencia de los PEVmf, por lo que no es posible detectar defectos focales, sobre todo los localizados en la zona superior del CV.¹³⁸ Diferentes estudios mediante PEVc han revelado cambios significativos en las respuestas de amplitudes y latencias en la ambliopía (Tabla 4). Los PEVc también han sido utilizados para monitorizar la respuesta al tratamiento de la ambliopía. En este sentido, Iliakis et al.¹³⁹ observaron en niños con ambliopía estrábica que una latencia de la onda P100 alargada en los PEVc después de un tratamiento oclusivo, se asociaba a una baja recuperación de la AV. Asimismo, Oner et al.¹⁴⁰ mostraron en niños con ambliopía por anisometropía, que una mejoría de la amplitud de la onda P100 tras terapia oclusiva se correlacionaba con una recuperación de la AV. También, Chung et al.¹⁴¹ en un estudio más amplio en niños con ambliopía anisométrica y estrábica, confirmaron que la latencia de la onda P100 en los PEVc se correlaciona con la mejora de AV tras terapia oclusiva o refractiva.

Tabla 4. PEVc y ambliopía

Referencia	Tipo ambliopía	Nº sujetos, edad (años)	Parámetros analizados	Controles	Resultados
Sokol et al. ¹⁴²	Estrábica y anisométrica	n = 32 6,75 (2,7 – 10)	Latencias	SI	Latencias P1 alargadas y P2 acortadas en ojos ambliopes
Shan et al. ³⁶	Anisométrica	n = 5 34 (16 – 65)	Amplitudes	SI	Vía parvocelular afectada
Parisi et al. ⁵⁴	Anisométrica	n = 25 7,3 ± 1,9	Amplitudes	SI	Vía parvocelular afectada en ojos ambliopes
Demirci et al. ³⁵	Estrábica	n = 14 8 (5 – 10)	Amplitudes y latencias	SI	Vía parvocelular afectada
Furtado de Mendonça et al. ¹²⁶	Estrábica y anisométrica	n = 65 7,5 (2 – 13)	Amplitudes y latencias	NO	Amplitudes disminuidas y latencias alargadas en ojos ambliopes y adelfos
Davis et al. ⁵⁰	Estrábica	n = 24 30,6 (17 – 50)	Latencias	SI	Latencias acortadas en ojos ambliopes y adelfos (ambliopía precoz). Latencias alargadas en ojos ambliopes (ambliopía tardía)

Ambliopía precoz (<18 meses de vida). Ambliopía tardía (>18 meses de vida)

5.2 Perimetría estática computerizada

Estudios previos han mostrado diferentes tipos de defectos en el CV de los pacientes ambliopes, ya sean escotomas centrales, paracentrales, hemicampos o totales, tanto en el ojo ambliope como en su adelfo (Tabla 5). Quingley et al.¹⁴³ describieron que es necesaria una disfunción de al menos un 25% de las CGR para detectar defectos campimétricos mediante la perimetría estática computerizada.

En la Tabla 5 se resumen los resultados más relevantes de la perimetría estática computerizada en la ambliopía. Así, por ejemplo, Donahue et al.¹⁴⁴ han descrito pequeños escotomas centrales y paracentrales (2 a 3 dB) tanto en ambliopes estrábicos como anisométricos, estando la profundidad de los defectos campimétricos relacionada con el grado de visión central. Greenstein et al.¹³⁶ han descrito déficits generalizados del CV en ambliopes estrábicos. Philipp et al.¹⁴⁵ han observado escotomas centrales y paracentrales, no encontrando diferencias significativas en la profundidad media de los defectos entre ojos ambliopes estrábicos y anisométricos. Sireteanu et al.^{146, 147} han mostrado esencialmente defectos centrales en los ambliopes estrábicos. Mehdorn, defectos centrales y nasales en aquellos pacientes con ambliopía estrábica severa con una AV inferior a 0,2.¹⁴⁸

Tabla 5. Perimetría estática computerizada y ambliopía

Autor	Tipo de ambliopía	Resultados
Philip y Mayer ¹⁴⁵	Anisométrica	Escotomas centrales y paracentrales
Sireteanu y Fronius ¹⁴⁹	Estrábica	Escotomas centrales
Mehdorn ¹⁴⁸	Estrábica	Escotomas centrales y nasales en ambliopías profundas AV < 0,2
Donahue et al. ¹⁴⁴	Anisométrica y estrábica	Disminución generalizada de la sensibilidad
Greenstein et al. ¹³⁶	Estrábica	Escotomas centrales y periféricos
Pérez-Rico et al. ¹⁵⁰	Anisométrica y estrábica	Disminución generalizada de la sensibilidad

5.3 Tomografía de coherencia óptica

La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que realiza medidas cuantitativas, objetivas y directas de la CFNR, cabeza del nervio óptico y mácula.¹⁵¹ La OCT se fundamenta en la interferometría de baja coherencia.^{152, 153} Las tomografías se visualizan en tiempo real, mediante una escala de pseudocolores que representa la magnitud de retrodispersión de la luz, desde tejidos situados a distintas profundidades en la retina.

Existe una excelente correlación entre la histología retiniana y la exploración con OCT.¹⁵³ Múltiples estudios han establecido la validez de la OCT como método de medida del espesor de la CFNR, dado que presenta una alta reproducibilidad y repetibilidad, con una desviación estándar (DE) de 10 -

20 μm en el valor global de la CFNR.¹⁵⁴⁻¹⁵⁹ El espesor de CFNR está relacionado con la edad, no existiendo diferencias significativas entre géneros.^{157, 160-162} Sin embargo, la influencia del error refractivo sobre el espesor de la CFNR es significativo.¹⁶² Repka et al.¹⁶³ no observaron diferencias significativas en el espesor de la CFNR entre los ojos ambliopes y sus adelfos. Huynh et al.¹⁶⁴ tampoco han observado cambios significativos en el espesor de la mácula en un estudio con más de cuatro mil niños con ambliopía anisométrica y/o estrábica. Sin embargo, en otros estudios si se ha descrito un adelgazamiento significativo en la capa de CGR y plexiforme interna de los ojos ambliopes.¹⁶⁵ En la actualidad, todavía persiste este debate sobre los resultados de la OCT en la ambliopía

5.4 Resonancia nuclear magnética funcional

La RNMf permite visualizar e identificar áreas de incremento metabólico *in vivo* y de forma no invasiva, en base al consumo neuronal de oxígeno por el efecto BOLD (blood oxygenation level dependency).¹⁶⁶ Su empleo es útil para localizar estructuras corticales a partir de su identificación funcional, cuando se realiza una tarea específica o por exposición a determinados estímulos, con una buena resolución espacial. La RNMf representa una herramienta valiosa para el mapeo cerebral, pero insuficiente por sí sola en el estudio de la ambliopía.

Estudios con RNMf, han puesto de manifiesto que las columnas de dominancia ocular en el córtex visual primario (V1) de humanos, no se afectan si la ambliopía se desarrolla más allá de los dos años de edad, pero sí muestran alteraciones cuando ésta se instaura antes de los dos años.^{23, 167} Lv et al.,¹²⁷ han observado una correlación entre los déficits funcionales y el volumen de materia gris en el lóbulo occipital de ambliopes. Asimismo, Barnes et al.,¹⁶⁸ encontraron en la RNMf una reducción de la activación en las áreas visuales V1, V2 y V3A en sujetos ambliopes por estrabismo.

5.5 Tomografía de emisión de positrones

La tomografía de emisión de positrones (TEP) permite obtener imágenes de forma no invasiva e *in vivo* de los procesos moleculares y celulares en diferentes órganos o sistemas, mediante el empleo de radiofármacos. En la actualidad se encuentran en desarrollo técnicas de fusión de imágenes obtenidas por TEP y combinadas con imágenes obtenidas con tomografía computarizada. El reto para mejorar el estudio con esta técnica, se encuentra en el desarrollo de nuevos radiofármacos que permitan comprender la complejidad del metabolismo cerebral. Chugani et al.¹⁶⁹ han descrito patrones mediante TEP del desarrollo del cerebro humano, mostrando el elevado metabolismo de la glucosa en el cerebro de los niños tal vez como un reflejo de la sinaptogénesis, seguido de un descenso del metabolismo en la adolescencia, coincidiendo con un descenso en las sinapsis. En los sujetos ambliopes, la TEP ha mostrado niveles de activación reducidos en una serie de áreas corticales, incluyendo las áreas visuales primaria y extraestriadas.¹⁷⁰

6. Tratamiento de la ambliopía

Todos los tratamientos de la ambliopía van dirigidos a que aumente el uso del ojo ambliope, para conseguir la máxima AV.¹⁷¹ El objetivo de un tratamiento precoz, es evitar el desarrollo de anomalías neurocorticales secundarias a la persistencia de un estímulo anómalo. El tratamiento siempre debe empezar con la identificación y corrección de los errores refractivos, y en privar al ojo sano de visión por medio de un parche, penalización óptica o farmacológica, durante un periodo variable de tiempo.

6.1 Tratamiento oclusivo

6.1.1. Tratamiento oclusivo en niños

La oclusión mediante un parche adherido a piel se lleva utilizando desde hace muchos años y se ha mostrado muy efectivo (Fig. 8). Está comprobado que cuantas más horas sea utilizado al día, más rápida será la recuperación de la ambliopía, sin olvidar, el riesgo de ambliopía iatrogénica en el ojo adelfo. En la actualidad, las oclusiones de 24 horas continuas, se reservan sólo para los casos de ambliopías profundas (con AV inferior a 0,1). En la práctica habitual, se vienen utilizando oclusiones horarias, indicadas en las ambliopías moderadas y leves, mantenimiento de una ambliopía recuperada y estrabismos iatrógenos.^{16, 172} En general, los parches son bien aceptados por los niños, mejor en la forma de oclusión horaria y siempre contando con la supervisión de padres o tutores. De acuerdo con estudios PEDIG, las oclusiones horarias de 2 a 6 horas al día son igual de efectivas en las ambliopías moderadas, que las oclusiones de 6 a 24 horas al día en las ambliopías severas.^{173, 174}



Fig. 8. Tratamiento oclusivo mediante parche adherido a piel.

Recientemente, han sido incorporadas al tratamiento de la ambliopía unas gafas de cristal líquido polarizado, que se ocluyen de forma intermitente y automática (Fig. 9). Estas gafas estarían indicadas en ambliopías leves y moderadas y como tratamiento de mantenimiento. Tienen la ventaja de que el paciente no se percata de la oclusión y se vencen los componentes estético y social, aunque no se puede ajustar el tiempo de oclusión y todavía son caras.¹⁷⁵ En un estudio piloto reciente, los niños con ambliopía unilateral y con una oclusión de 5 horas al día por un periodo de 9 meses, mostraron una mejora significativa de la AV y de la estereopsis, con una buena tolerabilidad.¹⁷⁶



Fig. 9. Rahhal M. (2014). Gafas Amblyz™ que incorporan la tecnología Liquid Crystal Glasses. Fotografía <http://www.rahhal.com/>

6.1.2. Tratamiento oclusivo en adultos

En la actualidad, no disponemos en la clínica de un tratamiento estandarizado para adultos ambliopes como ocurre con los niños. Como ya hemos comentado, es un hecho real la existencia de una plasticidad residual en la corteza visual adulta que aunque sea diferente a la de la primera infancia, puede desarrollarse para mejorar la función visual de los adultos ambliopes.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Se han planteado diferentes opciones terapéuticas, ya sea incrementando la estimulación del ojo ambliope o reduciendo su inhibición.¹⁸⁰ Diferentes evidencias apoyan realizar un tratamiento oclusivo más allá del periodo crítico.^{97, 181} Asimismo, varios estudios han demostrado que no existen diferencias significativas, en cuanto a la recuperación visual entre ambliopes de diferentes grupos de edad.¹⁸¹⁻¹⁸³

El tratamiento oclusivo con parche adherido a piel por un tiempo prolongado en los adultos ambliopes no es fácil como en el caso del paciente pediátrico. Este tratamiento resulta incómodo, tanto por el método como por el número de horas, además del estigma social que supone el parche en pacientes que se enfrentan al mundo laboral. En este sentido, representan una buena alternativa las lentes de contacto protésicas oclusivas (LCPO) que se han venido utilizando para tratar defectos patológicos y estéticos oculares (Fig. 10). Joslin et al.,¹⁸⁴ en un estudio con niños y adolescentes que presentaban ambliopías profundas por cataratas congénitas intervenidas, traumas o hemorragias vítreas, difíciles de tratar y con mal pronóstico visual y en los que había fracasado la terapia oclusiva con parche, observaron un mejor cumplimiento del tratamiento oclusivo con este tipo de LCPO. Anderson et al.¹⁸⁵ obtuvieron resultados satisfactorios mediante estas LCPO, observando un aumento de la AV superior a 0,5 incluso en niños ambliopes mayores de 8 años. Eustis y Chamberlain,¹⁸⁶ obtuvieron mejoría de al menos una línea en la AV de sujetos ambliopes entre los 14 y 17 años en los que habían fracasado otros tratamientos, como el parche o la atropina en colirio. Tsubota y Masakazu encontraron resultados similares.¹⁸⁷ Por lo tanto, las LCPO pueden representar

una buena alternativa a otras formas de tratamiento en la ambliopía, como la terapia oclusiva con parches o la penalización.¹⁸⁸



Fig. 10. Diferentes tipos de LCPO.
Fotografía de Jose Vélez-Iasso.
<http://www.oftalmo.com/>

Las LCPO utilizadas son de silicona blanda, con tintes biocompatibles, donde los iris pueden ir tintados o no y las pupilas son siempre negras y completamente opacas de diferentes tamaños (3, 4, 5 y 12,5 mm). Estas LCPO presentan ciertas ventajas respecto a otros tratamientos oclusivos, como el parche ocular:¹⁸⁸ a) mejor cumplimiento en ambliopes que socialmente no toleran el parche; b) permiten diferentes grados de penalización según las horas de oclusión al día; c) en función del tamaño de la pupila, se puede lograr una buena fusión periférica, lo que evitaría futuras tropías. En nuestro estudio hemos utilizado LCPO con iris tintado y pupila negra opaca como alternativa al parche en un grupo de adultos ambliopes.

6.2 Penalización ocular

La penalización consiste en reducir la AV del ojo dominante, óptica o farmacológicamente por diferentes métodos, como los filtros de Bangerter, laca de uñas, modificación de la corrección óptica, atropina 1% colirio, etc., con el fin de impedir selectivamente la visión de lejos, de cerca o ambas.¹⁸⁹

La penalización óptica consiste en una corrección óptica inexacta intencionada que disminuye la AV del ojo no ambliope, ya sea de lejos, cerca o ambas, favoreciendo la recuperación del ojo ambliope. Así, los filtros de Bangerter inducen una reducción de la calidad óptica de la imagen del ojo no ambliope forzando el uso del ojo ambliope. Estos filtros permiten una visión binocular, con menor impacto cosmético que la oclusión mediante parche.

La atropina en colirio provoca una penalización farmacológica del ojo no ambliope. Se puede utilizar en dos concentraciones (0.5% y 1%), todos los días de la semana o dos días en semana, mostrando igual eficacia o bien pautas intermedias.¹⁹⁰ Actúa paralizando la acomodación del ojo no ambliope además de otros efectos no aclarados. En un seguimiento entre 6 y 24 meses no afecta a la refracción del ojo no ambliope.¹⁹¹ Los efectos secundarios de la atropina son fotofobia, alergias, y más raramente reacciones graves por absorción sistémica en los casos de sobredosificación.

Comparando las oclusiones con parches y la atropina, se ha observado que las oclusiones de 6 horas al día o el colirio de atropina en ambliopías moderadas, mostraban resultados similares en niños de edades comprendidas entre los 3 y 7 años y los 7 y 14 años.¹⁹² Así como después de dos años de seguimiento, tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos.²⁵ Cole et al.¹⁹³ mediante un cuestionario de 20 preguntas *Amblyopia Treatment Index*, confirmaron que la atropina era un tratamiento mejor tolerado que el parche por el niño y su familia, debido a los efectos adversos locales, la dificultad del cumplimiento y el estigma social del parche. Solamente si la pauta del parche era breve y se cumplía en casa, los resultados no eran tan negativos.

Sabemos que existe un alto riesgo de regresión de la ambliopía tras la supresión del tratamiento inicial. Holmes et al.,¹⁹⁴ al año de haber suspendido las oclusiones horarias o el colirio de atropina, observaron que se produce una disminución de al menos un 30% de la AV recuperada, en un número significativo de casos (>20%). En los sujetos tratados con parche y con una supresión no gradual del mismo, la recurrencia de ambliopía es más probable.¹⁹⁴ Por lo tanto, se recomienda actualmente monitorizar la AV por lo menos un año tras el cese de la oclusión. Se ha visto también que las recurrencias son menores en niños mayores de 7 a 12 años por las posibles diferencias en su plasticidad visual, así como una refracción más precisa a estas edades.¹⁹⁵

Sabemos que a pesar de todos estos tratamientos, sólo un 50% de los niños recuperarán una AV normal en el ojo ambliope.¹⁷¹ El éxito del tratamiento de la ambliopía depende de múltiples factores, siendo los más importantes la edad de inicio, el tipo y grado de ambliopía y el cumplimiento del tratamiento.

6.3 Técnicas de aprendizaje perceptivo

Diferentes estudios han apoyado el uso de las técnicas de aprendizaje perceptivo para el tratamiento de la ambliopía en niños y adultos.^{196, 197} El aprendizaje perceptivo es un proceso activo, por el cual se consigue un desarrollo en la realización de tareas sensoriales a través de la práctica o de la experiencia (Fig. 11).¹⁷⁸ Este aprendizaje obliga al córtex visual a responder mediante cambios neuronales que se traducen en modificaciones sinápticas durante la terapia visual, produciendo un incremento de la eficacia en las sinapsis a nivel de V1 de forma paralela a la terapia y mejorando así la visión en adultos y niños.¹⁹⁸ De este modo, se produce un aumento de la AV, de la sensibilidad al contraste y se reduce el ruido neuronal en la vía visual.^{198, 199} En los ambliopes adultos mediante RNMf se ha demostrado que una estimulación

visual activa, provoca modificaciones en los circuitos neurales por cambios en el procesamiento de la información a nivel cortical.^{200, 201}

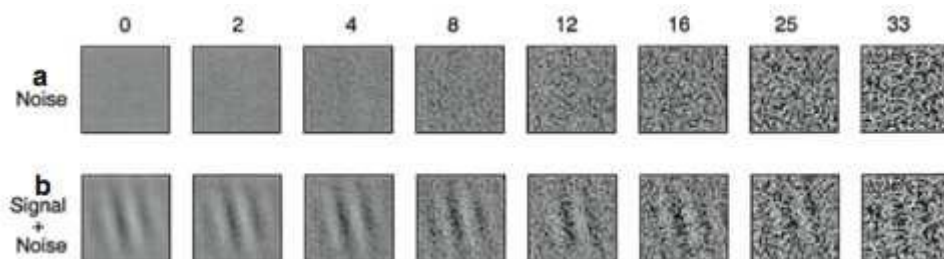


Fig. 11. Estímulos utilizados en el aprendizaje perceptivo. Fotografía de Sagi D. (2011).²⁰²

Los primeros estudios aplicando las técnicas de aprendizaje perceptivo utilizaban estímulos de alto contraste y periodos de entrenamiento de corta duración (7 min), con independencia de las características individuales de los sujetos ambliopes. Posteriormente, se puso de relieve que el sistema visual precisaba cientos de entrenamientos para mejorar el rendimiento en las tareas del aprendizaje perceptivo. De este modo, estudios más recientes han demostrado que el entrenamiento en tareas de visión espacial, conducen a mejoras significativas de la AV en los ambliopes adultos.^{202, 203} Levi et al.²⁰⁴ han observado que la AV en ambliopes por anisometropía mejoró significativamente con el entrenamiento intensivo en tareas de agudeza de Vernier más allá del periodo crítico. Polat et al.²⁰² también observaron una mejoría significativa en la sensibilidad al contraste y en la AV con el entrenamiento perceptivo en adultos con ambliopía estrábica o anisométrica.

Sabemos que los efectos positivos de las técnicas de aprendizaje perceptivo son duraderos en el tiempo.¹⁹⁸ No obstante, se ha discutido que los

entrenamientos al ir asociados frecuentemente a la oclusión del ojo sano, los resultados podrían verse enmascarados. A este respecto, se ha observado que los resultados son más rápidos asociando oclusión y aprendizaje perceptivo que utilizando solamente el parche.²⁰³ Esto convertiría al entrenamiento perceptivo en una valiosa herramienta clínica para aumentar la función visual en adultos. Sin embargo, se precisan más estudios clínicos en adultos ambliopes para poder evaluar los beneficios del aprendizaje perceptivo y compararlos con diferentes terapias oclusivas, teniendo en cuenta que la plasticidad va a depender de cada individuo y que ya está codificada genéticamente condicionando los resultados.²⁰⁵

6.4 Otras terapias experimentales en la ambliopía

6.4.1. La estimulación magnética transcraneal repetitiva

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva para estimular el córtex visual, mediante la aplicación de pulsos de energía electromagnética que activan o modifican el funcionamiento de las neuronas (Fig. 12). El mecanismo exacto de la EMTr no está claro, pero se cree que esencialmente reduce la inhibición intracortical. Mediante la utilización de esta técnica se han observado mejoras significativas en la sensibilidad al contraste en los ojos ambliopes.^{206, 207}

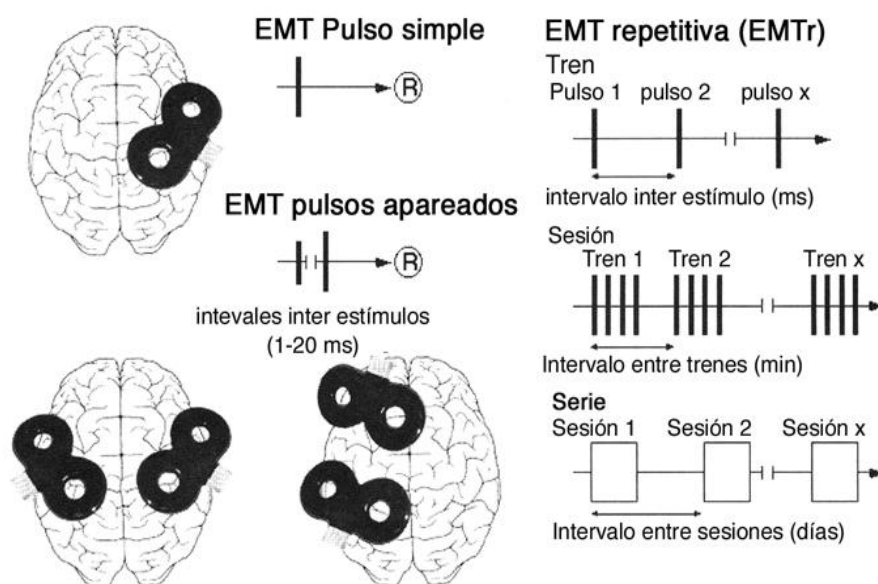


Fig. 12. Estimulación magnética transcraneal repetitiva. Formas de aplicación: pulsos simples, pulsos apareados y repetitiva (lenta o rápida). Modificado de Pascual-Leone, A y Tormos-Muñoz, J. (2008).²⁰⁷

6.4.2. Tratamiento farmacológico sistémico

Esencialmente, hay dos fármacos que se han utilizado de forma sistémica como potenciales tratamientos de la ambliopía: la levodopa y la citicolina. La levodopa es un precursor de la dopamina utilizado en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson que incrementa los niveles de dopamina a nivel sináptico, aumentando la inhibición de la señal nerviosa y mejorando la relación señal/ ruido que se encuentra alterada en la ambliopía. En un estudio PEDIG reciente, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la levodopa, se ha observado que la administración de levodopa se asociaba a una mejora de la ambliopía residual.²⁰⁸

La citicolina mejora la actividad de la ATPasa (adenosintrifosfatasa) de la membrana celular, con un efecto modulador del reciclado de las catecolaminas y la serotonina. En la clínica, la citicolina se ha utilizado en pacientes con lesiones cerebrales y como complemento de la levodopa en el tratamiento del

Parkinson. En un estudio reciente, Campos et al.,²⁰⁹ observaron una mejora significativa de la AV en ojos ambliopes y adelfos al administrar 1 gramo de citicolina al día durante 15 días. Por el contrario, en otro estudio similar, no se observaron beneficios de la citicolina al añadirla al tratamiento oclusivo.²¹⁰

6.4.3. Programas informáticos y videojuegos

Las terapias utilizando programas informáticos permiten integrar ejercicios de terapia visual para la recuperación del ojo ambliope y ofrecen la ventaja de ser personalizados. Los videojuegos tanto en ordenadores como en plataformas móviles son una tecnología relativamente reciente, que permiten ser utilizados como terapia domiciliaria de la ambliopía (Fig. 13). Por ejemplo, mediante diferentes programas de software se puede conseguir una penalización virtual conocida como *rebalancing* con realces y atenuaciones de la imagen. La evaluación de los videojuegos como potencial terapia en la ambliopía está pendiente de un estudio más detallado y a largo plazo tanto en niños como en adultos (Tabla 6).



Fig. 13. Dig Rush, primer videojuego para el tratamiento de la ambliopía. Fotografía. <http://culturageek.com.ar/>

La utilización de películas también es otra opción terapéutica nueva y cuya utilidad y efectividad en el tratamiento de la ambliopía se está explorando en la actualidad. Así, en un estudio piloto reciente con niños ambliopes entre 4 y 10 años, se observó una mejora significativa de la AV a las 2 semanas sin cambios en la supresión o en la estereopsis.²¹¹ Sin embargo, todavía es pronto para saber si es una terapia efectiva en la ambliopía.

Tabla 6. Utilización de los videojuegos para el tratamiento de los adultos ambliopes

Referencia	Estimulación	Nº sujetos, edad (años)	Tipo videojuego (horas)	Resultados	Limitación
Li et al. ²¹²	Monocular	n = 20 (15 – 61)	Medal of Honor® (40-80h) y/o Simcity® (40h)	Mejora AV (>1,6 líneas). Mejora estereopsis 54%	Muestra pequeña Estudio no aleatorio
Li et al. ²¹³	Binocular	n = 18 (21 – 31)	Tetris® en gafas (10h)	Mejora AV y estereopsis	Muestra pequeña Estudio no aleatorio
Spiegel et al. ²¹⁴	Binocular	n = 16 (18 – 31)	Tetris® en el iPod (11h) ± estimulación transcraneal de corriente directa	Mejora AV (3 líneas). Mejora estereopsis	Muestra pequeña
Hess et al. ²¹⁵	Binocular	n = 14 (13 – 50)	Tetris® en el iPod (10-30h)	Mejora AV (1,1 líneas). Mejora estereopsis 92,8%	Muestra pequeña No grupo control
Li et al. ²¹⁶	Binocular	n = 30 (18 – 31)	Tetris® en el iPod (10-30h) ± estimulación transcraneal de corriente directa	Mejora sensibilidad al contraste en todas las frecuencias espaciales	No aleatorización
Vedamurthy et al. ²¹⁷	Binocular	n = 23 (19 – 62)	Unreal Tournament® (40h)	Mejora AV (≥1 línea) en 73,9%. Mejora estereopsis 39%	Muestra pequeña. No grupo control

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En la ambliopía tiene lugar un conjunto de adaptaciones neuronales en la vía visual, debidas a experiencias sensoriales anómalas en la infancia y estudios neurofisiológicos previos, apuntan a la corteza visual primaria (V1) como el lugar principal implicado en la pérdida visual de la ambliopía. En este sentido, los PEVmf son una tecnología diagnóstica novedosa que nos ofrece una buena oportunidad para evaluar de forma objetiva, las alteraciones funcionales de la vía visual en los diferentes tipos de ambliopía más frecuentes.

OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio está enfocado a la evaluación funcional de la vía visual en adultos con ambliopía mediante los PEVmf y su correlación con la evaluación clínica, pruebas diagnósticas psicofísicas como la perimetría estática computerizada y pruebas estructurales como la OCT. Asimismo, evaluaremos los procesos de neurorrehabilitación visual en adultos ambliopes mediante la utilización de lentes de contacto protésicas oclusivas o parche ocular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos de este estudio de investigación son los siguientes:

- 1) Evaluar cuantitativamente mediante los PEVmf las alteraciones que se observan en los ojos ambliopes y sus adelfos en los diferentes tipos de ambliopía, anisométrica y/o estrábica.
- 2) Analizar cómo las diferentes variables de los PEVmf nos pueden permitir discriminar la ambliopía anisométrica y estrábica.
- 3) Evaluar la sensibilidad diagnóstica de los PEVmf respecto a la perimetría estática computerizada y su concordancia topográfica en los ojos ambliopes.
- 4) Evaluar las posibles alteraciones estructurales de la retina en los ojos ambliopes mediante el análisis de diferentes variables de la OCT.
- 5) Evaluar los resultados de la neurorrehabilitación visual mediante lente de contacto protésica oclusiva o parche ocular en adultos con ambliopía, y cómo se correlacionan con los cambios del PEVmf y la clínica.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Los resultados de esta tesis los hemos agrupados en dos partes relacionadas entre sí, pero claramente diferenciadas:

La primera parte de esta tesis, titulada “Evaluación neurofisiológica y estructural de los diferentes tipos de ambliopía en adultos”, describe un estudio clínico observacional, longitudinal y prospectivo con 24 sujetos diagnosticados de ambliopía y 19 sujetos controles sanos. Los resultados de este estudio han sido publicados (anexo I).¹⁵⁰

En la segunda parte de la tesis, titulada “Evaluación de la neurorrehabilitación visual tras oclusión con lente de contacto protésica oclusiva o parche ocular en adultos ambliopes”, hemos evaluado las posibilidades de neurorrehabilitación visual en adultos ocluidos con LCPO o parche ocular. Los resultados de este estudio han sido enviados para publicación.

Evaluación neurofisiológica de los diferentes tipos de ambliopía en adultos mediante los PEVmf

- **Población muestral y diseño del estudio**

Todos los sujetos del estudio fueron seleccionados en la Unidad de Motilidad Ocular del Hospital Universitario de Guadalajara. El muestreo consecutivo de pacientes se realizó desde enero de 2013 a enero de 2014, por un oftalmólogo (E.G.R.) entre los pacientes que acudían periódicamente a dicha unidad para la monitorización de su ambliopía. El protocolo de estudio se diseñó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica y fue aprobado por el Comité Ético local, obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes.

Este es un estudio clínico observacional, longitudinal y prospectivo en el que hemos seleccionado 24 sujetos con ambliopía de diferentes etiologías y 19

sujetos controles sanos. Los sujetos ambliopes fueron separados en 3 grupos según su tipo de ambliopía: ambliopes anisométricos (15 sujetos), ambliopes estrábicos (5 sujetos) y ambliopes estrábicos con anisometropía (4 sujetos). En este estudio, comparamos la función visual de los ojos afectados de ambliopía con la de los ojos adelfos y con los sujetos controles.

La ambliopía fue definida por una diferencia entre la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ambos ojos ≥ 2 líneas de Snellen.¹⁷¹ Los sujetos controles no presentaron enfermedades sistémicas o neurológicas asociadas y su exploración oftalmológica y ortóptica fue normal, con una AV sin corrección óptica $\geq 20/20$ en ambos ojos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) edad comprendida entre 18 - 65 años; 2) diferencias entre la MAVC de ambos ojos ≥ 2 líneas de Snellen; 3) diferencias en el error refractivo de ambos ojos $\geq 1,5$ D esféricas o ≥ 1 D cilíndrica.

Asimismo, los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) historia previa de cirugía endocular; 2) nistagmus, fijación foveal inestable o excéntrica; 3) déficits cognitivos o mentales; 4) opacidad de los medios oculares, como presencia de cataratas, leucomas corneales y/o anomalías vítreas; 5) enfermedades oculares del nervio óptico y/o retina que pudieran interferir con los hallazgos electrofisiológicos y 6) errores refractivos >5 D de equivalente esférico o 3 D de astigmatismo.

En la anamnesis y exploración de los sujetos del estudio, se recogió la siguiente información clínica y oftalmológica: 1) tipo de ambliopía, 2) presencia o no de anisometropía, 3) presencia y tipo de estrabismo, 4) edad de diagnóstico de la ambliopía, 5) tratamiento refractivo y oclusivo en la infancia, 6) tratamiento con toxina botulínica (BTX) vs cirugía del estrabismo.

Todos los sujetos que participaron en el estudio, se sometieron a una exploración oftalmológica completa que incluía: refracción con cicloplejía, medida de la MAVC, reflejos pupilares, motilidad ocular extrínseca,

biomicroscopía del segmento anterior, tonometría por aplanación Goldmann, oftalmoscopía del segmento posterior, test de Worth y estudio de la estereopsis.

Asimismo se realizaron las siguientes exploraciones complementarias: perimetría estática automatizada, OCT y PEVmf.

Evaluación de la neurorrehabilitación visual tras oclusión con lente de contacto protésica oclusiva o parche ocular en adultos ambliopes

- **Población muestral y diseño del estudio**

Estudio piloto de serie de casos, comparativo, intervencional y prospectivo que incluía diez sujetos adultos que habían participado en la primera parte de este trabajo de ambliopía, mostrando su disponibilidad para participar en este estudio de neurorrehabilitación visual con tratamiento oclusivo. El tratamiento oclusivo se realizó de dos formas: 1) mediante parches oculares adheridos a piel (3M Opticlude®, Nexcare®) (5 sujetos); 2) mediante lente de contacto protésica oclusiva (Lente protésica oclusiva KV38, Servilens, España) (5 sujetos). La LCPO de silicona fue tintada con una sola capa de densidad y de acuerdo al color del iris de cada sujeto, con pupila opaca de 5 mm de diámetro.

Los pacientes fueron seleccionados, atendiendo a los siguientes criterios de inclusión: 1) ambliopías moderadas por anisometropía y/o estrabismo con MAVC $\leq 0,1$ logMAR (logaritmo del ángulo mínimo de resolución); 2) superficie ocular sana; 3) motivación y aceptación del tratamiento. Optamos por la utilización de las LCPO cuando se cumplían las condiciones de una buena adaptación optométrica de las lentes de contacto, buen centrado de la lente, recubrimiento de la córnea en todas las posiciones de la mirada, movimiento

adecuado en el parpadeo y mínima interferencia en la fisiología ocular. Los sujetos recibieron instrucciones respecto al manejo de las LCPO y fueron alertados para la interrupción de su uso ante la aparición de los primeros signos de irritación ocular.

La pauta de oclusión del ojo no ambliope para ambos tratamientos fue de al menos 6 horas al día, en la misma franja horaria y por un periodo de 12 meses.²¹⁸ Las revisiones se realizaron a los 1,5, 3, 6 y 12 meses. En cada visita de seguimiento, se monitorizaron la MAVC de lejos (logMAR), la estereopsis, la perimetría y los registros de los PEVmf (Tabla 7). A los 12 meses de iniciado el tratamiento oclusivo, se propuso una oclusión de mantenimiento de 2 horas al día y con una duración de al menos seis meses. Al inicio del tratamiento oclusivo y a los 12 meses, todos los participantes cumplieron el cuestionario NEI VFQ - 25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire - 25), para determinar la calidad de vida de los participantes en relación a su función visual (Tabla 7).²¹⁸

Tabla 7. Pauta de terapia oclusiva y de mantenimiento

	Oclusión 6 horas/ día					Oclusión 2 horas/ día
	Basal	1,5 meses	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
MAVC	X	X	X	X	X	X
TNO	X		X	X	X	
CV	X		X	X	X	
SD-OCT	X					
PEVmf	X		X	X	X	
NEI VFQ-25	X				X	

Descripción metodológica

En ambas partes del estudio realizamos las siguientes exploraciones clínicas oftalmológicas que detallamos a continuación.

1. Exploración clínica oftalmológica básica

1) Refracción bajo cicloplejía, para ello instilamos 3 gotas de ciclopentolato 1% (Ciclopléjico colirio®, Alcon Cusí, Barcelona) separadas 5 min. y obteniendo la refracción a los 30 min. de la tercera gota con un retinoscopio de franja. Esta refracción fue contrastada con una refracción subjetiva utilizando un autorrefractómetro.

2) MAVC. Se tomó la MAVC en visión lejana en todas las visitas de los pacientes por el mismo explorador, en la misma consulta y con los mismos optotipos Snellen disponibles.

3) Fijación foveal. Utilizamos un visuscopio para la exploración de la fijación foveal. De este modo, mediante la proyección de una estrella sobre la retina y pidiendo al paciente que la mirase, descartamos fijación excéntrica y/o inestable en cada caso y en cada ojo.

4) Motilidad ocular extrínseca. En los casos que presentaban ambliopía asociada a estrabismo, el ángulo de desviación fue medido con barras de prismas y reflejado en dioptrías prismáticas (DP). Se determinó en visión lejana y próxima, con y sin corrección óptica.

5) Fusión visual. Se utilizó el test de Worth (Fig. 14) para estudiar la presencia de fusión en visión lejana. Mediante unas gafas rojo-verde, con filtro rojo en el ojo derecho y filtro verde en el ojo izquierdo y mostrando las luces de

Worth, observamos diferentes situaciones. Así, cuando referían ver 2 luces había supresión del ojo izquierdo, 3 luces supresión del ojo derecho, 5 luces diplopía y 4 luces fusión.

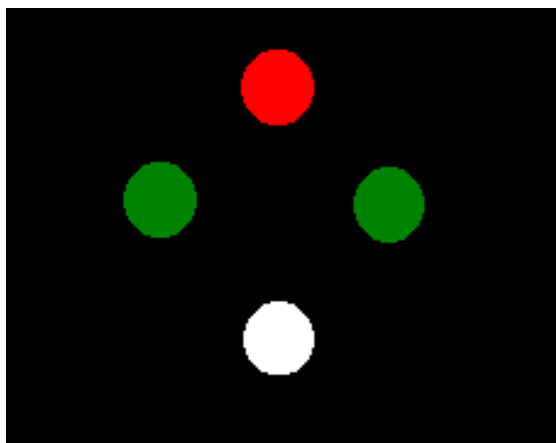


Fig. 14. Test de Worth.

6) Estereopsis. Utilizamos el test TNO para evaluar la estereopsis. El test de TNO consta de 7 láminas que contienen figuras distintas entre sí que sólo se perciben con gafas rojo-verde cuando el paciente presenta estereopsis. Se realiza con buena iluminación, mostrando las láminas en ángulo recto a una distancia aproximada de 40 cm y preguntando que figuras aparecen y como son vistas (Fig.15). Cada lámina del test es un estereograma, en el cual la mitad de las imágenes son superpuestas e impresas en colores complementarios llamados anaglifos. Estas imágenes de las láminas representan las dos imágenes retinianas de una escena tridimensional que evoca la percepción de una imagen en profundidad. La gafa de filtros asegura que cada ojo recibe sólo una de las dos imágenes.



Fig. 15. Test TNO

Las tres primeras láminas del test TNO dan información cualitativa, es decir, si existe o no estereopsis. La lámina IV es un test de supresión e informa cual es ojo dominante. Las láminas V, VI y VII dan información cuantitativa a través de discos a los que les falta un sector y responden a seis niveles de AV estereoscópica, utilizando dos figuras para cada nivel. Para nuestro estudio, sólo hemos utilizado las tres primeras láminas para determinar la presencia o no de estereopsis de forma cualitativa.

2. Exploraciones complementarias

2.1. Test de calidad de vida relacionada con la salud (NEI VFQ-25)

Los test de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) miden el funcionamiento y bienestar en los aspectos físico, mental y social, reflejando la influencia de una amplia gama de condiciones al mismo tiempo. En este estudio utilizamos el test NEI VFQ-25, un cuestionario que consta de 25 ítems con valores de 0 - 100 para el peor y mejor resultado respectivamente, obteniendo un promedio ponderado de las respuestas. El NEI VFQ-25 es un test de fácil comprensión y respuesta que evalúa 11 dominios dependientes de la visión y uno de salud general: salud general, dolor ocular, actividades en visión próxima, actividades en visión lejana, función social, salud mental, visión general, dificultades de rol, dependencia, conducción, visión del color y visión periférica.²¹⁸

El test NEI VFQ-25 se utiliza con frecuencia en ensayos clínicos de oftalmología por sus propiedades psicométricas y la breve duración de la entrevista, permitiendo un análisis fiable y reproducible de las enfermedades crónicas oculares, basándose en la percepción subjetiva de los sujetos afectados. Así, por ejemplo, se ha demostrado una correlación significativa entre la calidad de vida y el grado de afectación del paciente, así como su respuesta al tratamiento.²¹⁹ El NEI VFQ-25 proporciona información muy valiosa sobre la capacidad funcional psicológica, la capacidad de realizar actividades y el bienestar de los pacientes que complementa a la que obtiene el oftalmólogo en la consulta con la medida de la AV, constituyendo un parámetro más en el marco de una patología ocular.

2.2. Perimetría estática automatizada

Para la realización de la perimetría estática automatizada se utilizó un analizador de campos visuales Humphrey, modelo 740i (Fig. 16), (Humphrey Instruments, Inc. Dublín, California), test 24-2, estrategia SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) estándar, con estímulo III de Goldman. Se adaptó siempre la corrección apropiada para la distancia de examen y en el estudio se incluyeron los datos correspondientes a una segunda exploración, para evitar en la medida de lo posible el efecto de aprendizaje. Sólo se recogieron los resultados de los CV con una fiabilidad aceptable, siempre menos del 10% de pérdidas de fijación, falsos positivos y/o negativos.



Fig. 16. Analizador de Campos Humphrey, modelo 740i. (Foto consulta oftalmología HUGU. EGR)

Los índices globales del CV interpretados fueron los siguientes:

- Desviación media de sensibilidad luminosa (DM): es la media aritmética del umbral de sensibilidad luminosa en cada punto de CV explorado, calculado como la diferencia entre el valor del grupo etario normal y el valor del sujeto en estudio. Es decir, la DM es la cuantificación media de lo deprimido que está el CV del paciente en estudio, comparado con un sujeto normal. Esta medida se expresa en dB.
- Desviación estándar del modelo (DSM): es la cuantificación de la diferencia en la sensibilidad luminosa entre un punto dado y los puntos contiguos. Valora la uniformidad o la focalidad de los defectos y también se mide en dB.

La DM y DSM se consideraron estadísticamente significativas para un valor de $P < 0,05$.

También interpretamos la desviación total (DT), que representa la desviación entre los resultados del paciente y controles normales para la edad. Un cluster anormal contenía 2 o más puntos contiguos con un valor de $P < 0,01$ o bien 3 o más puntos contiguos con un valor de $P < 0,05$ con al menos 1 punto con un valor de $P < 0,01$.

2.3. Tomografía de coherencia óptica

Las exploraciones fueron realizadas mediante el dispositivo ZEISS CirrusTM HD-OCT Modelo 4000 (Fig. 17). Las imágenes se obtuvieron después de la dilatación pupilar con colirio de tropicamida® (AlconCusí, Barcelona, España) y utilizando fijación interna. Se adquirieron 3 mediciones repetidas por cada ojo, calculando los valores promedio. Se desecharon las imágenes descentradas y/o con una calidad de señal <6, según el parámetro Signal Strength.

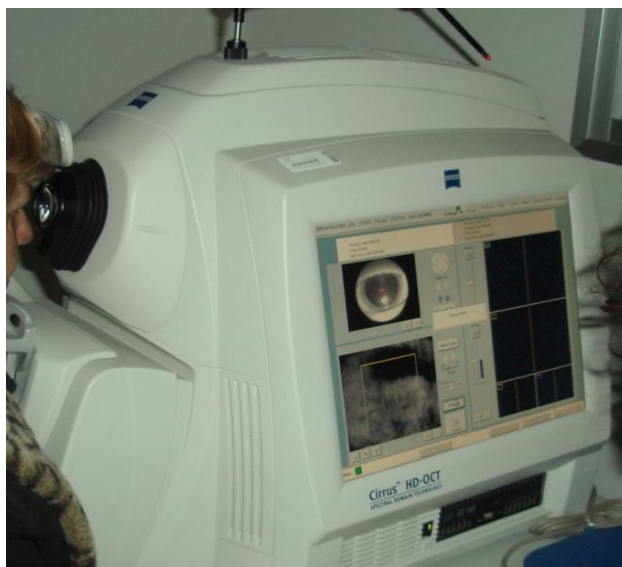


Fig. 17. Zeiss CirrusTM HD-OCT Modelo 4000.
(Foto consulta oftalmología HUGU. EGR)

Se realizó un estudio del espesor de la CFNR peripapilar y del espesor macular y volumen macular (VM) mediante los siguientes protocolos:

- **Optic Disc Cube 200 x 200:** Este protocolo de estudio del espesor de la CFNR (Fig. 18), escanea un área de 6 x 6 mm, capturando un cubo de datos de 200 x 200 barridos (40.000 puntos) en 1,5 seg (27.000 A-scans/seg), con una resolución axial de 5 μ m. El aparato identifica automáticamente el centrado de la papila y crea un barrido en forma de círculo de 3,46 mm de diámetro que contiene 256 A-scans. Para cada ojo, el software del OCT calcula el espesor de la CFNR en cada punto del círculo y aporta medidas del espesor medio total (Total Avg RNFLT), el espesor medio por cuadrantes: temporal (Tavg RNFLT), nasal (Navg RNFLT), inferior (Iavg RNFLT) y superior (Savg RNFLT), y el espesor medio en los distintos sectores horarios.

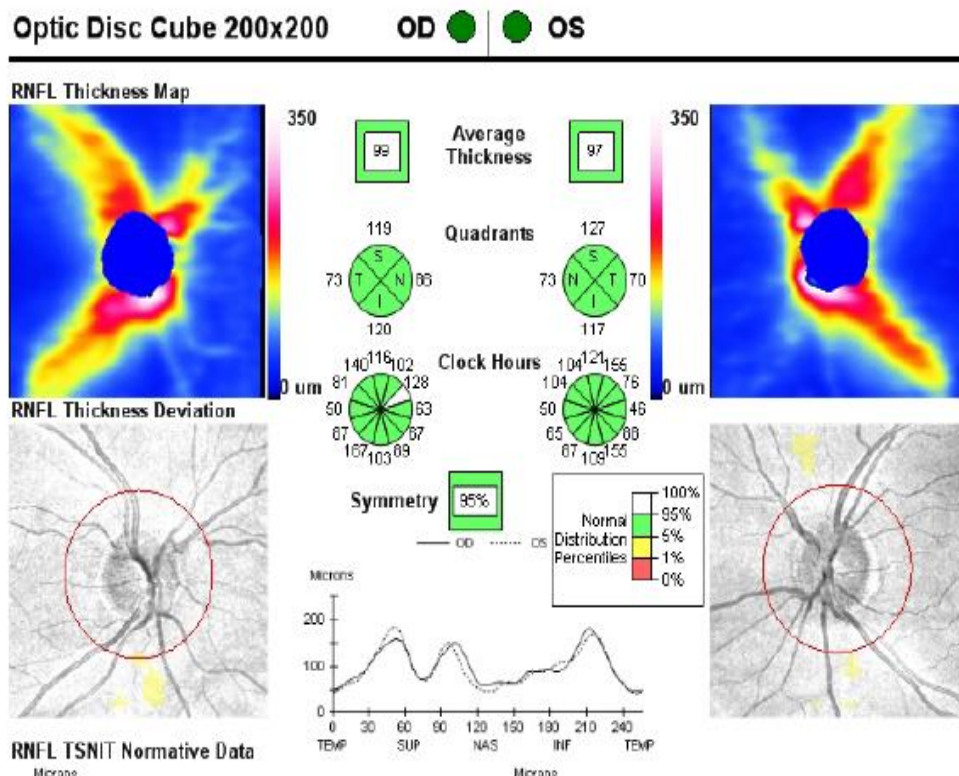


Fig. 18. Protocolo de la OCT "Optic Disc Cube 200 x 200"

- **Macular Cube 512 x 128:** Este protocolo obtiene datos de espesor macular y VM (Fig. 19). El Macular Cube 512 x 128 escanea un área de 6 x 6 mm, generando un cubo de datos a partir de 128 barridos lineales compuestos cada una de ellos por 512 A-scans, a excepción de las líneas centrales horizontal y vertical que contienen 1024 A-scans. Cada imagen tiene una resolución axial de 5 μm y transversal de 10 μm . Para cada ojo, el software del SD-OCT calcula el espesor foveal (Foveal Thick), espesor medio macular (Macular Avg Thick) y el VM.

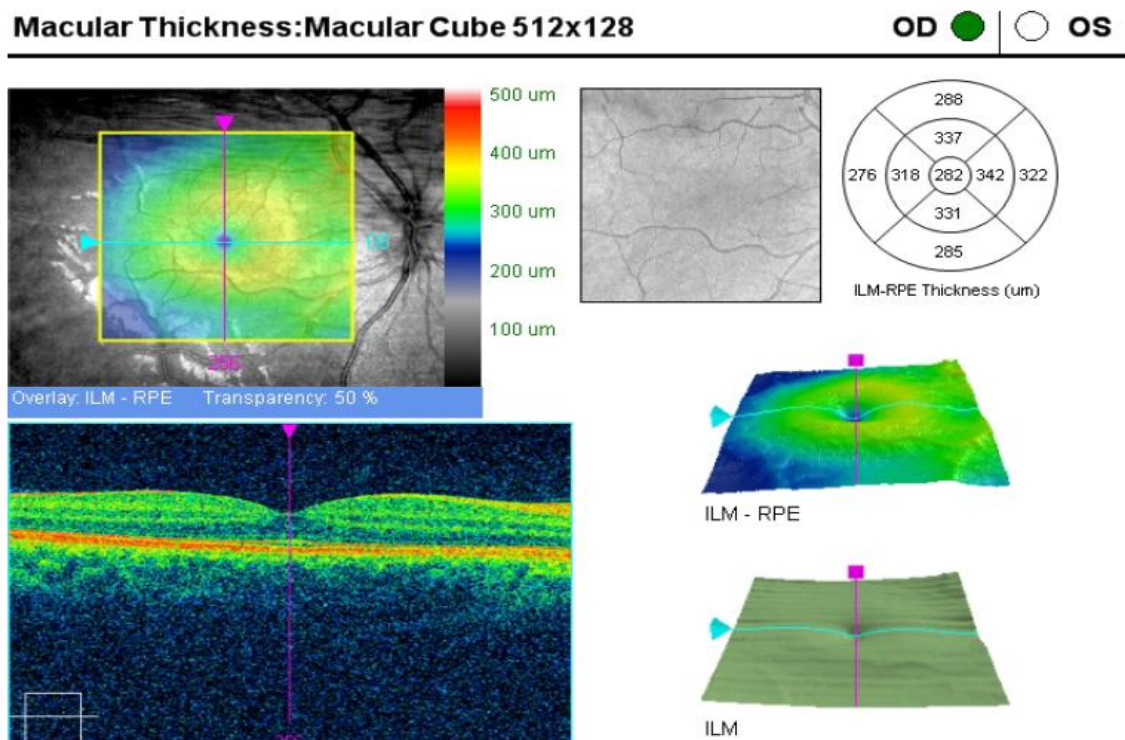


Fig. 19. Protocolo de la OCT "Macular Cube 512 x 128".

2.4. *Potenciales evocados visuales multifocales*

Los PEVmf se obtuvieron mediante el sistema VERIS (Electro-Diagnostic Imaging. San Mateo, California, USA) (Fig. 20). Este sistema de registro dispone de una pantalla en la que se muestra el estímulo, un sistema óptico con una cámara que permite monitorizar la posición del ojo y la corrección de los errores refractivos del paciente. Además, un terminal de amplificación estándar (Grass F-15EB/B1, West Warwick, USA), un dispositivo de unión de estos cables al receptor informático, el hardware informático que envía el estímulo y recoge los registros, y el programa MATLAB® para el análisis de los registros. La Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica (ISCEV), todavía no ha establecido las recomendaciones estandarizadas para los registros PEVmf.²²⁰



Fig. 20. Sistema VERIS para registro de los PEVmf.
(Foto equipo laboratorio de Neurofisiología Visual.
UAH)

Características principales de los estímulos de los PEVmf

El estímulo de los PEVmf consiste en una diana dividida en 60 sectores a modo de damero (Fig. 21), adaptados a la topografía cortical y con un patrón de estimulación con contraste reversible. Cada sector contiene 16 cuadros, 8 negros de luminancia $<3 \text{ cd/m}^2$ y 8 blancos de luminancia igual a 200 cd/m^2 , con un contraste de Michelson de $\sim 99\%$.²²¹ Este estímulo se expone en un monitor a una distancia de 32 cm del paciente y el diámetro del estímulo subtiende un ángulo de $44,5^\circ$. Los sectores y los cuadros están escalados sobre factores de magnificación cortical con excentricidad para estimular aproximadamente las mismas áreas de la corteza visual.²²¹ Los sectores más internos miden $1,2^\circ$ de ancho, mientras que los más externos superan los 7° de anchura. El estímulo revierte siguiendo una secuencia m-pseudorandomizada con una frecuencia de 75 Hz y una probabilidad de 0,5.²²²

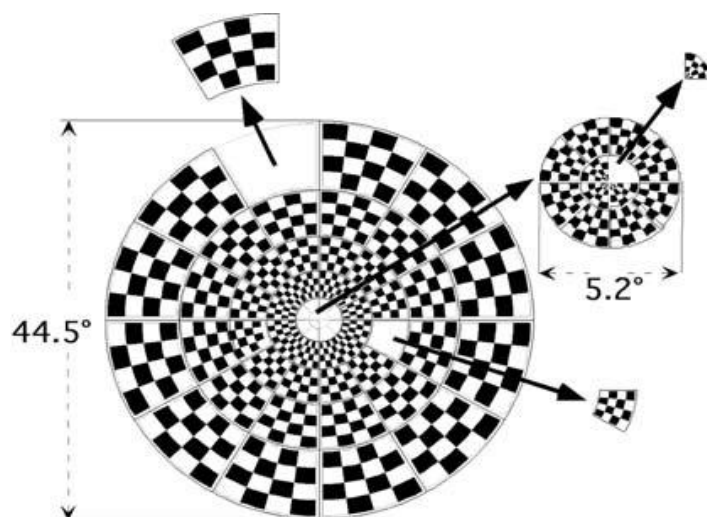


Fig. 21. Representación esquemática del estímulo de los PEVmf.

Localización de los electrodos en los PEVmf

Fueron conectados tres canales de registro a unos electrodos de copa dorada (Astro-Med Inc. West Warwick, USA). Para el canal medio, los electrodos fueron situados a 4 cm por encima del inión (electrodo activo), en el inión (electrodo de referencia) y en la frente (electrodo de tierra). Para los otros dos canales activos se utilizaron los mismos electrodos de tierra y de referencia, pero los electrodos activos fueron situados 1 cm por encima y 4 cm lateralmente a ambos lados del inión. A partir de los 3 canales de registro se obtuvieron 3 canales de derivación adicionales, con un total de 6 canales efectivos que representan las 6 posibles combinaciones pareadas de los 4 electrodos (Fig. 22).²²³

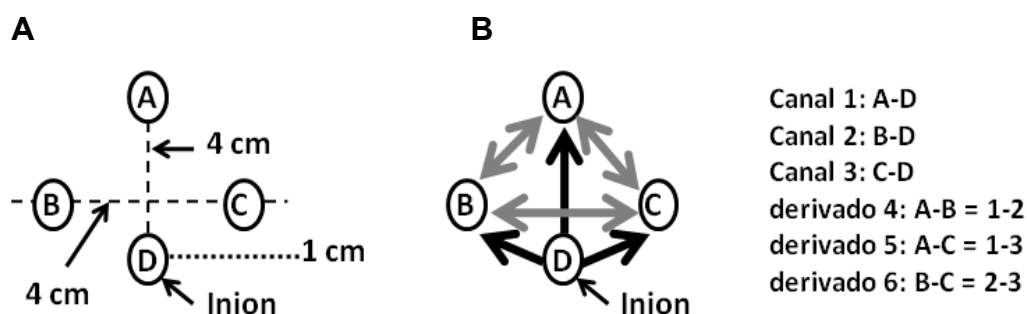


Fig. 22. (A) Localización de los electrodos. (B) Los 3 canales registrados (flechas negras) y los 3 canales adicionales derivados con el *software*.

Se chequeó la correcta colocación de los electrodos antes de comenzar el registro, mediante una unidad de medida de la impedancia de los electrodos (GRASS F-EZM5, electrode impedance meter, West Warwick, USA) (Fig. 23).

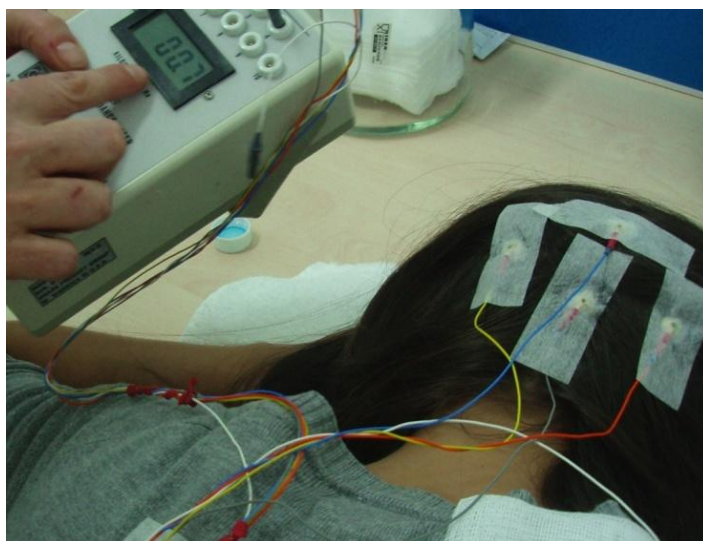


Fig. 23. Medida de la impedancia de los electrodos. Foto laboratorio de Neurofisiología

Descripción de la técnica de registro de los PEVmf

Los registros fueron monoculares sin dilatación pupilar, con una duración total de 14 min divididos en dos segmentos de 7 min y fueron realizados por un técnico experto. Las señales fueron filtradas y amplificadas en unos límites de frecuencia de 3 a 100 Hz (Grass Instrument preamplifier P511J, Quincy, MA), y muestreadas a 1200 Hz (cada 0,83 ms). La secuencia de estimulación visual tenía $2^{15}-1$ elementos.^{131, 224} El registro PEVmf del canal 1, resulta de las señales emitidas entre los electrodos A - D, el registro del canal 2 recoge las señales emitidas entre los electrodos B - D y el registro del canal 3, las señales emitidas entre los electrodos C - D. El registro del canal de derivación 4 recoge las señales emitidas entre los electrodos A - B, los del canal de derivación 5 recoge las señales emitidas entre los electrodos A - C y por último, los del canal de derivación 6, las señales emitidas entre los electrodos B - C (Fig. 24). El canal que provee el mejor registro por sector, con una ratio señal/ ruido (SNR) mayor, fue seleccionado durante el análisis como el mejor canal de respuesta o “*best channel response*”.^{223, 225}

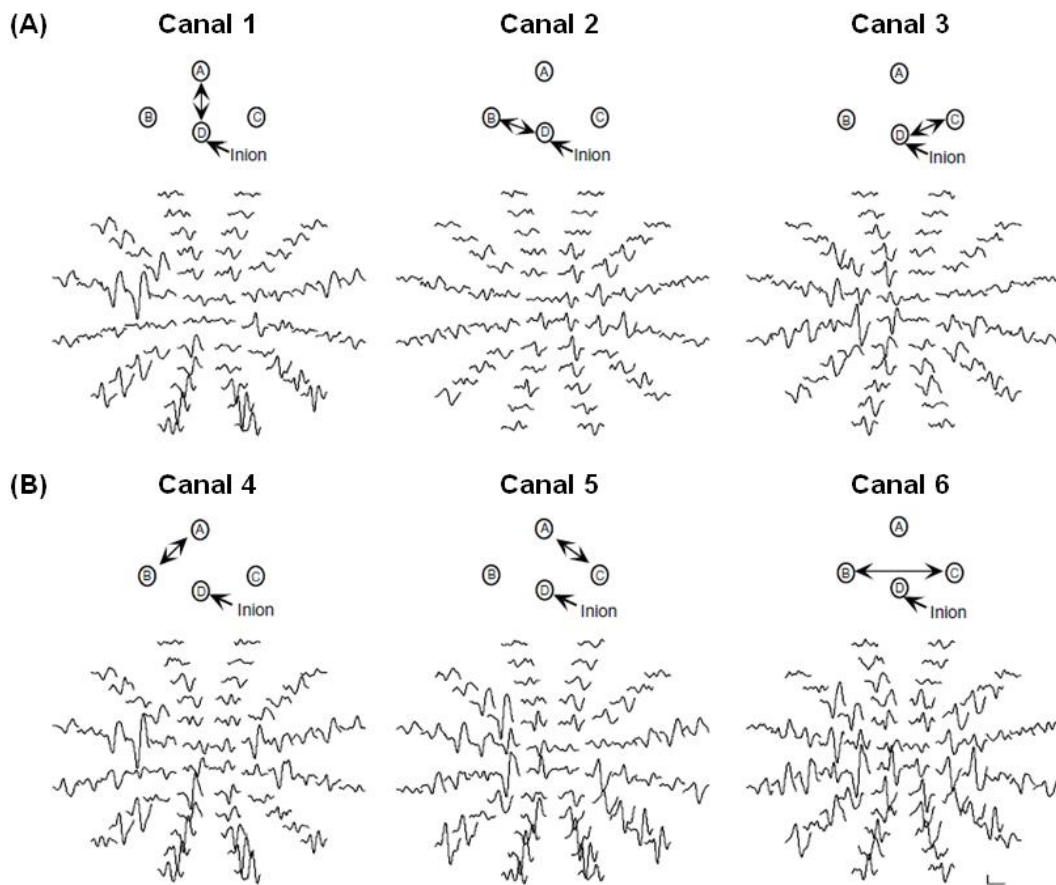


Fig. 24. Respuestas PEVmf en un sujeto control, **(A)** en los 3 canales registrados y **(B)** en los 3 canales derivados.

Cada registro es una abstracción matemática, resultado de una correlación entre la secuencia reversible de cada sector y el registro continuo, y las respuestas obtenidas son técnicamente kernels de segundo orden. La SNR está amplificada al combinar los kernels de segundo orden más dominantes. El ruido en cada registro se determina a partir de secciones de la función de correlación cruzada que no contengan ninguna señal apreciable. En cada sector, la amplitud de la señal a partir de la combinación de los kernels se prueba ante la DE del ruido de la señal. Para incluir una localización en el

análisis, la respuesta de uno de los ojos debe medir al menos 1,7 DE por encima del nivel de ruido.

Se monitorizó en todo momento la fijación del paciente y los segmentos inadecuados fueron registrados de nuevo.

Fundamentos para el análisis de los registros de PEVmf

Las estimaciones y análisis de los registros fueron realizadas con programas escritos en MATLAB (MATLAB software; The Mathworks. Natick, Massachusetts, USA).²²⁶ Los registros fueron filtrados mediante la técnica de transformación de Fourier. El filtrado a 35 Hz maximiza la señal respecto al ruido y minimiza los falsos positivos del ruido de ventana. Los análisis se realizaron a partir de las respuestas *best channel* en los 6 canales disponibles por ojo. Una base normativa de datos fue utilizada para el análisis, integrada por 100 sujetos controles en edades comprendidas entre 21 y 92 años (media de edad $49 \pm 13,6$ años) con AV LogMAR $\leq 0,1$ en ambos ojos, CV normales y sin comorbilidades oculares y/o sistémicas.

La **amplitud** de respuesta fue calculada obteniendo la media de la raíz cuadrada (RMS) de la amplitud de cada respuesta de PEVmf en intervalos de tiempo de 45 a 150 ms.^{223, 227, 228} El SNR se obtuvo para cada respuesta local, la RMS de la amplitud de la señal de ventana (intervalo de 45 - 150 ms) fue dividida por la RMS de la amplitud de ventana de ruido (325 - 430 ms). La RMS de la amplitud de ventana de ruido fue calculada como un promedio de los valores de las ventanas de ruido de los 60 registros/ojo.^{223, 225} Se calcularon las diferencias de amplitud interocular para cada paciente mediante el logaritmo del ratio interocular de cada localización y se obtuvo un gráfico interocular de probabilidades (análisis interocular de las amplitudes) (Fig. 25).¹³⁵ También, cada uno de estos valores fueron comparados con la base normativa de datos

y se obtuvo un gráfico monocular de probabilidades (análisis monocular de las amplitudes) (Fig. 26).²²⁴

En las gráficas de resultados, los sectores que tienen defectos en las amplitudes del PEVmf se indican en rojo si el ojo izquierdo es el afectado y en azul si es el ojo derecho (color desaturado para un defecto con una significación estadística $P < 0,05$ y saturado para un defecto mayor ($P < 0,01$). Los cuadrados negros indican que no hay diferencias estadísticamente significativas y los cuadrados grises que la señal es demasiado baja para ser comparada.

Las latencias monoculares e interoculares (Fig. 27) fueron obtenidas como un desfase temporal de la mejor intercorrelación entre las respuestas del ojo del paciente y las respuestas de la base normativa (análisis monocular de las latencias) o bien de las respuestas de ambos ojos del paciente (análisis interocular de las latencias), usando la función de intercorrelación *xcorr* estándar del MATLAB.^{230, 231} El SNR fue $<1,7$.^{229, 230} El gráfico de probabilidades de las latencias utiliza el mismo código de color que el de las amplitudes, pero con círculos en lugar de cuadrados.

Se consideró que los resultados del PEVmf eran anormales si cumplían los siguientes criterios estadísticos, previamente publicados y validados:¹³¹ la presencia de dos o más sectores contiguos anormales, con una significación estadística de $P < 0,01$, o bien tres sectores contiguos anormales con una significación estadística de $P < 0,05$ y al menos uno de ellos con una significación de $P < 0,01$.

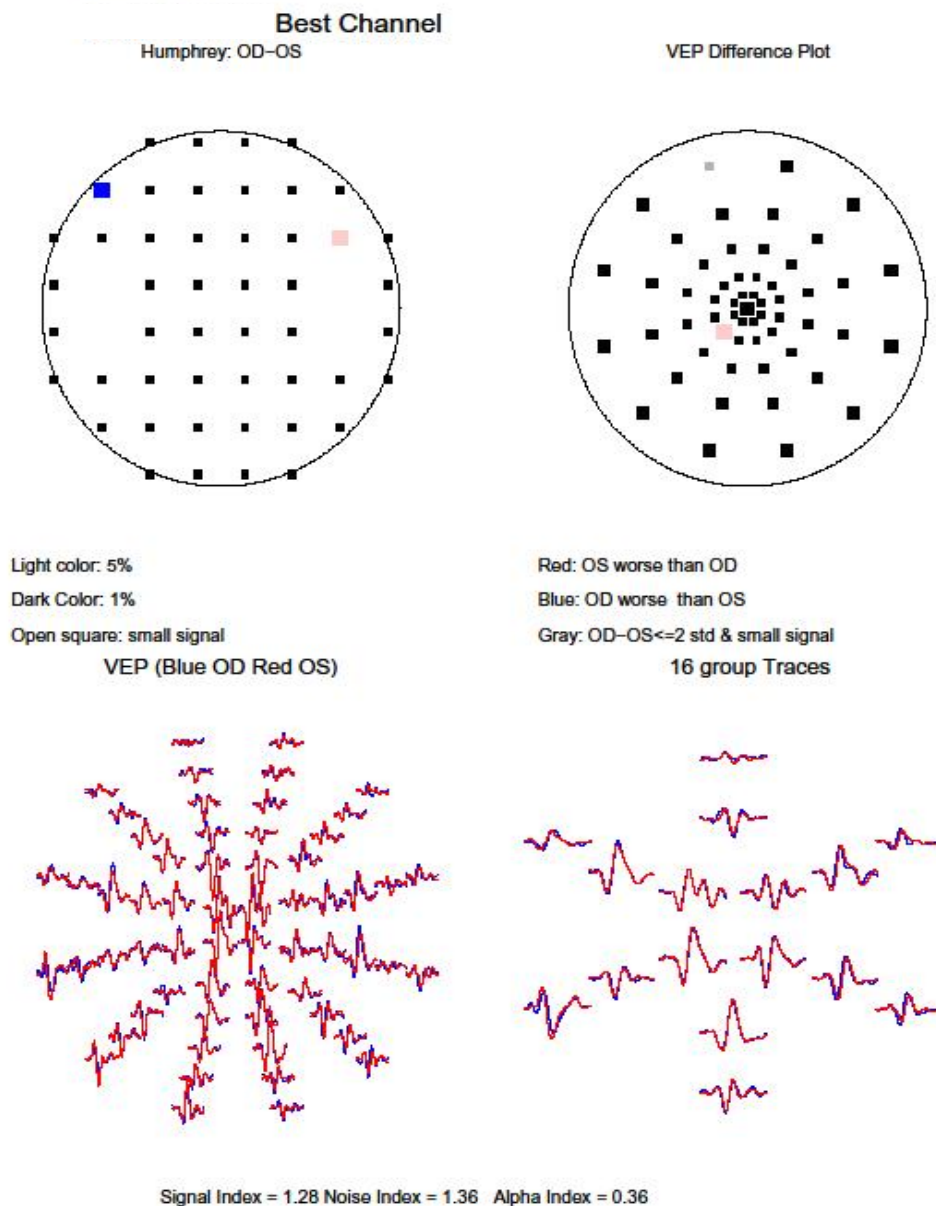


Fig. 25. Análisis interocular de amplitudes (“Best Channel”) en un sujeto control. La gráfica superior izquierda muestra la diferencia de sensibilidades (dB) en la perimetría Humphrey entre ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OS). En la gráfica superior derecha se muestra el análisis estadístico interocular de las amplitudes (explicación en texto). En las gráficas inferiores se muestran las respuestas de los potenciales originales (mejor canal) superpuestas (trazos azules: OD y rojos: OS), representadas en los 60 sectores estudiados (inferior izquierda) ó expuestas en respuestas promediadas en 16 sectores (inferior derecha).

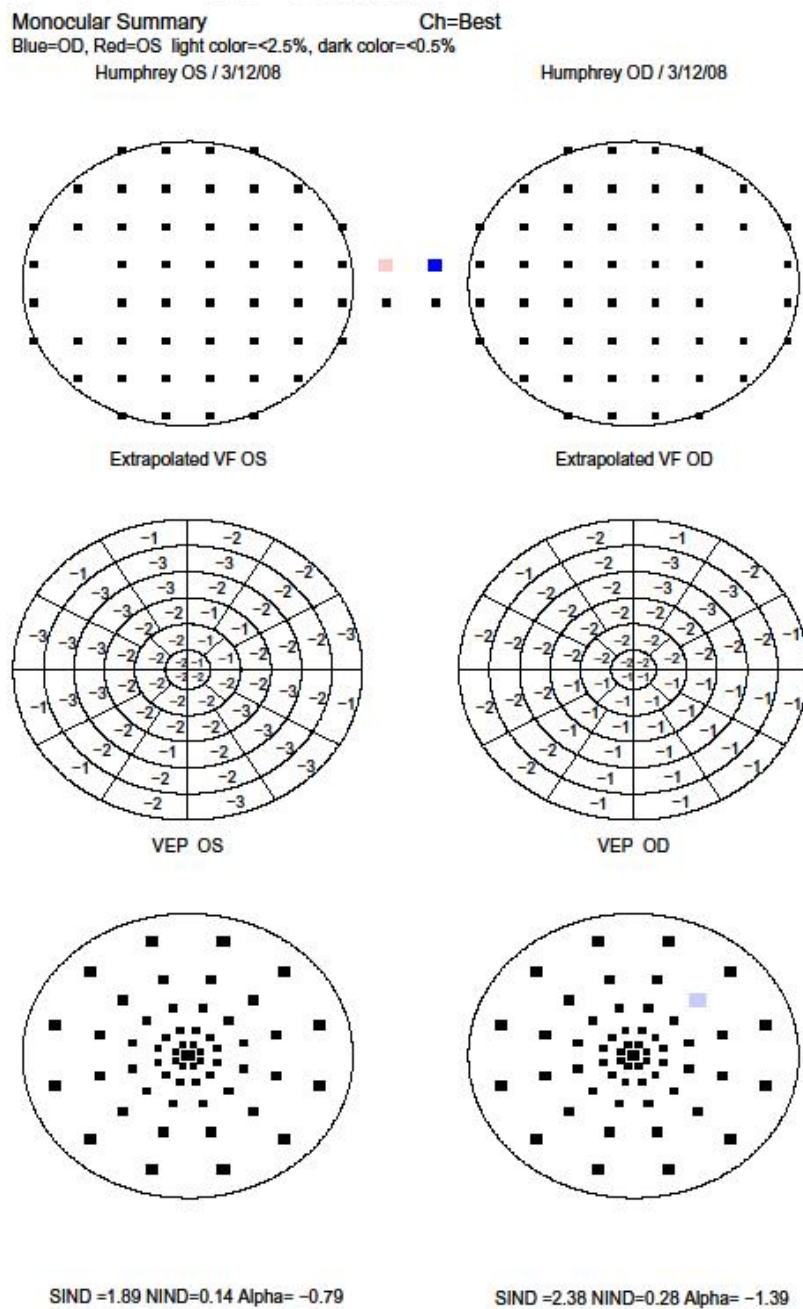


Fig. 26. Análisis monocular de amplitudes ("Best Channel") en un sujeto control. Las dos gráficas superiores muestran las sensibilidades (dB) en la perimetría Humphrey en ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OS). Las dos gráficas centrales muestran los valores de la sensibilidad (dB) de la perimetría Humphrey extrapolada a la representación espacial de los 60 sectores del PEV mf . En las gráficas inferiores se muestran los resultados del análisis monocular de las amplitudes.

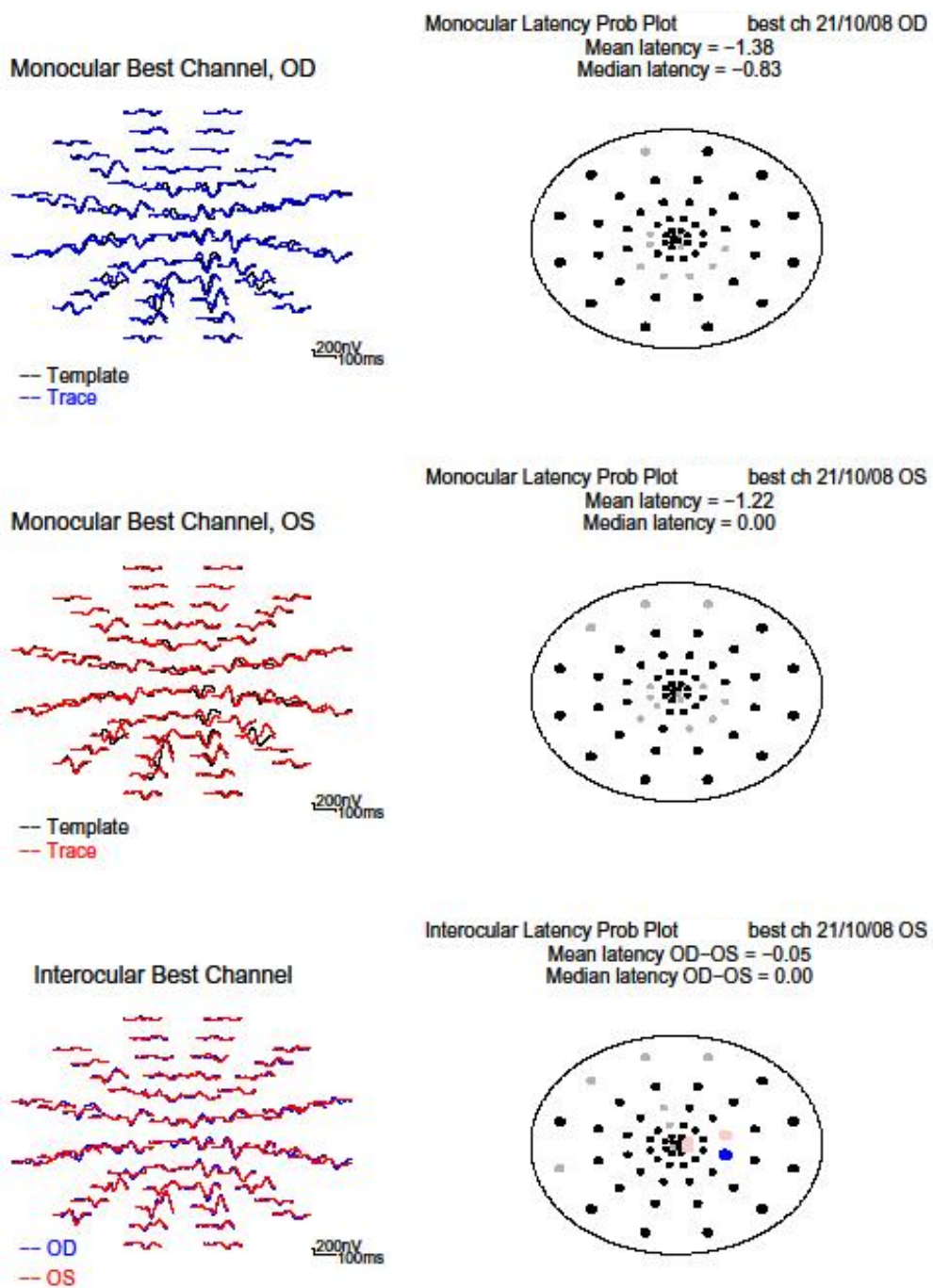


Fig. 27. Análisis monocular e interocular de latencias ("Best Channel") en un sujeto control. Las dos gráficas superiores muestran el análisis monocular de las latencias del ojo derecho (OD). Las gráficas centrales muestran los resultados del análisis monocular de las latencias del ojo izquierdo (OS). Las gráficas inferiores muestran el análisis interocular de las latencias de ambos ojos.

2.5. Correspondencia topográfica entre la perimetría estática automatizada, la tomografía de coherencia óptica y los PEVmf

Para estudiar la correspondencia topográfica entre la perimetría estática automatizada y los PEVmf utilizamos el mapa topográfico diseñado por Garway-Heath et al.²³¹ En este mapa, cada punto del CV se corresponde con la entrada de los axones de las CGR en grados respecto al disco óptico dividido en 4 sectores (Fig. 28). Así, el área central del CV se corresponde con el sector temporal del disco óptico, entre los 315° y 45° (color rojo), el área inferior del CV con el sector superior del disco óptico, entre los 45° y 135° (color verde) y el área superior del CV con el sector inferior del disco óptico, entre los 225° y 315° (color azul). El sector nasal del disco entre los 135° y 225° (color amarillo) no se halla bien representado en la perimetría estática automatizada y los PEVmf, y fue excluido de la comparación topográfica.

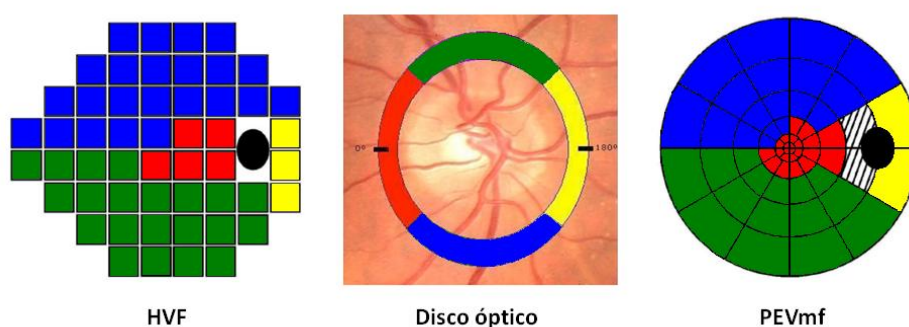


Fig. 28. Relación topográfica entre los sectores del disco óptico y las áreas del CV [Humphrey visual field (HVF)] y PEVmf. Garway-Heath D. et al.²³¹

Análisis estadístico

La descripción de variables cuantitativas se realizó empleando parámetros de tendencia central y de dispersión en ambos casos, con medidas basadas en valores (media \pm DE) o en ordenaciones (mediana y amplitud intercuartil). La descripción de variables categóricas se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas en porcentajes.

Las relaciones entre variables categóricas se analizaron mediante la comparación de proporciones con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, siempre que existan menos del 20% de casillas de la tabla de contingencia con observaciones esperadas menor de 5.

Para la comparación de dos variables dicotómicas, se utilizó la prueba exacta de Fisher bilateral en el caso de no poder aplicarse la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

La relación entre una variable categórica y una cuantitativa se analizó mediante la comparación de medias. Para la comparación de dos medias se utilizó la t de Student-Fisher para muestras independientes, si se cumple la condición de normalidad. Según cumplan o no la igualdad de varianzas, se empleó la prueba t de Student-Fisher para grupos independientes, para varianzas homogéneas o para varianzas no homogéneas, respectivamente. En caso de no cumplir la condición de normalidad, la comparación de dos medias se realizó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La comparación de más de dos medias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de cumplirse las condiciones de normalidad y homogeneidad de varianzas. En caso de no cumplirse estas condiciones, se realizó con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

La normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors para muestras grandes, o mediante la

prueba de Shapiro-Wilks para muestras pequeñas. La igualdad de varianzas se analizó con la prueba de Levene.

La relación entre dos variables cuantitativas, se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson si se cumple la normalidad, o el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman si no se cumple la normalidad. También se utilizó la regresión lineal simple. Las condiciones de aplicación de la regresión lineal simple (linealidad, independencia, normalidad e igualdad de varianzas) se evaluaron mediante el análisis de los residuales.

La relación entre dos variables cuantitativas apareadas, se realizó mediante la prueba t de Student-Fisher para muestras relacionadas en caso de cumplirse la condición de normalidad. En caso contrario, se usó la prueba no paramétrica T de Wilcoxon. La relación entre dos variables categóricas apareadas se realizó mediante la prueba de McNemar.

El tratamiento estadístico se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS, versión 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se consideran significativos valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

1. Evaluación neurofisiológica y estructural de la ambliopía en adultos

1.1 Datos demográficos y evaluación clínica oftalmológica

Los datos demográficos y clínicos de los sujetos con ambliopía se muestran en la Tabla 8 de forma conjunta, y de forma individual en la Tabla 9.

El grupo control incluía 7 varones (36,8%) y 12 mujeres (63,2%) con una edad media de $44,69 \pm 12,61$ años (rango: 21 - 64 años). El grupo de sujetos con ambliopía incluía 7 varones (29,2%) y 17 mujeres (70,8%) con una edad media de $44,45 \pm 12,42$ años (rango: 18 - 64 años). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al sexo (Test exacto de Fisher, $P = 0,728$) o a la edad (Prueba t-Student, $P = 0,951$).

Del total de sujetos con ambliopía, 15 (62,5%) presentaban ambliopía anisométrica, 5 (20,8%) ambliopía estrábica y 4 (16,7%) una combinación de ambliopía estrábica y anisométrica. Diecinueve sujetos (79,1%) con ambliopía presentaban anisometropía, mientras que 5 sujetos (20,9%) no mostraron esta condición.

La presencia de estrabismo se objetivó en 9 sujetos (37,5%) con ambliopía, mientras que 15 sujetos (62,5%) no mostraron estrabismo. Respecto al tipo de estrabismo, 4 sujetos (44,5%) presentaban endotropía (ET), 3 sujetos (33,3%) exotropía (EX) y 2 sujetos (22,2%) hipertropía (HT).

Todos los sujetos siguieron tratamiento refractivo en la infancia, mientras que sólo 9 sujetos (37,5%) siguieron tratamiento oclusivo. Tratamiento con BTX se realizó en 6 sujetos (25%) y tratamiento quirúrgico en 3 sujetos (12,5%).

Tabla 8. Resumen de los datos demográficos y oftalmológicos de los sujetos con ambliopía

Edad (años)	44,45 ± 12,42
Varón/Mujer	7/17
Tipo de ambliopía:	
• Anisométrica	15/24 (62,5%)
• Estrábica	5/24 (20,8%)
• Estrábica con anisometropía	4/24 (16,7%)
Presencia de anisometropía	19/24 (79,1%)
Presencia de estrabismo	9/24 (37,5%)
Tipo de estrabismo:	
• Endotropia	4/9 (44,5%)
• Exotropia	3/9 (33,3%)
• Hipertropia	2/9 (22,2%)
Tratamiento refractivo	24/24 (100%)
Tratamiento oclusivo	9/24 (37,5%)
Tratamiento BTX	6/24 (25%)
Tratamiento quirúrgico	3/24 (12,5%)

Datos en medias ± DE y porcentajes.

Tabla 9. Datos demográficos y oftalmológicos de los sujetos con ambliopía

Sujeto	Edad	Ojo ambliope	Anisometropía	Estrabismo	MAVC (Snellen)		Fijación foveal
					OD	OI	
1	44	OD	SI	NO	20/30	20/20	estable
2	40	OD	SI	NO	20/70	20/20	estable
3	61	OD	SI	EX 4 DP	20/70	20/20	estable
4	53	OI	SI	NO	20/20	20/50	estable
5	47	OD	SI	NO	20/40	20/20	estable
6	62	OD	SI	NO	20/40	20/20	estable
7	60	OD	SI	EX 2 DP	20/200	20/20	estable
8	45	OD	NO	ET 30 DP	20/40	20/20	estable
9	44	OD	SI	NO	20/30	20/20	estable
10	43	OI	SI	ET 10 DP	20/20	20/30	estable
11	41	OI	NO	HT 4 DP	20/20	20/40	estable
12	46	OD	NO	HT 6 DP	20/30	20/20	estable
13	55	OD	SI	NO	20/30	20/20	estable
14	24	OI	SI	ET 12 DP	20/20	20/30	estable
15	20	OD	SI	NO	20/60	20/20	estable
16	50	OD	SI	NO	20/30	20/20	estable
17	44	OI	NO	ET 40 DP	20/20	20/50	estable
18	33	OD	SI	NO	20/40	20/25	estable
19	42	OI	SI	NO	20/20	20/100	estable
20	46	OD	SI	NO	20/30	20/20	estable
21	43	OD	SI	NO	20/40	20/20	estable
22	29	OI	SI	NO	20/20	20/30	estable
23	47	OD	SI	NO	20/200	20/20	estable
24	51	OD	NO	EX 20 DP	20/40	20/20	estable

OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

La media de la MAVC en el Grupo control fue $1,12 \pm 0,15$ min. de arco (rango: 1 - 1,5), en el Grupo no-ambliopía fue $0,97 \pm 0,05$ (rango: 0,8 - 1) y en el Grupo ambliopía fue $0,48 \pm 0,19$ (rango: 0,1 - 0,8). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test Kruskal-Wallis, $P < 0,0001$). Al realizar comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé), la MAVC del Grupo ambliopía fue significativamente menor a la del Grupo no-ambliopía ($P < 0,0001$) y a la del Grupo control ($P < 0,0001$). Así mismo, la MAVC del Grupo no-ambliopía fue significativamente menor a la del Grupo control ($P = 0,002$).

Todos los sujetos del Grupo control mostraron un test de Worth normal. En el grupo de sujetos con ambliopía, 15 sujetos (62,5%) presentaron fusión, mientras que en 9 sujetos (37,5%) el test de Worth estaba alterado. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P = 0,004$).

En los sujetos con ambliopía, el 62,5% (15 sujetos) mostraron estereopsis, mientras que en el 37,5% (9 sujetos) el test TNO estaba alterado. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P = 0,004$). Todos los sujetos controles mostraron estereopsis.

La media de la MAVC en los ojos ambliopes de los sujetos sin estereopsis fue de $0,41 \pm 0,19$ y con estereopsis fue de $0,59 \pm 1,14$. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (Test U de Mann-Whitney, $P = 0,01$) (Fig. 29).

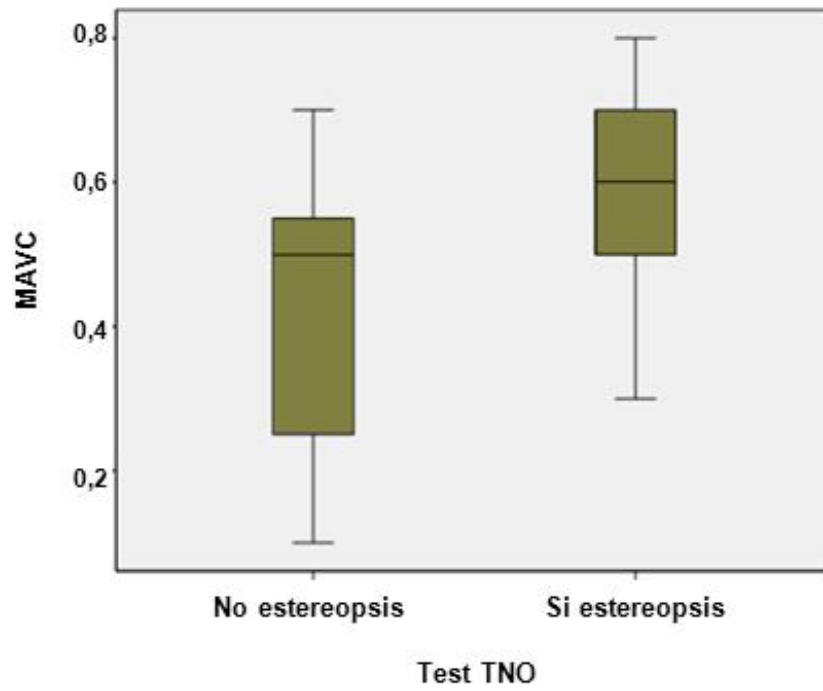


Fig. 29. Asociación entre la MAVC y estereopsis ($P = 0,01$).

1.2 Evaluación psicofísica mediante la perimetría estática automatizada

El valor medio de la DM en el Grupo control fue $-1,11 \pm 0,78$ dB (rango: -2,64 - 0,88), en el Grupo no-ambliopía fue $-0,45 \pm 1,52$ dB (rango: -3,91 - 2,0) y en el Grupo ambliopía fue $-2,55 \pm 2,12$ dB (rango: -6,97 - 1,90).

Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,001$). Al realizar comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé), la DM del Grupo ambliopía fue significativamente menor a la del Grupo no-ambliopía ($P = 0,002$) y a la del Grupo control ($P = 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el Grupo no-ambliopía y el Grupo control ($P = 0,159$) (Tabla 10 y Fig. 30).

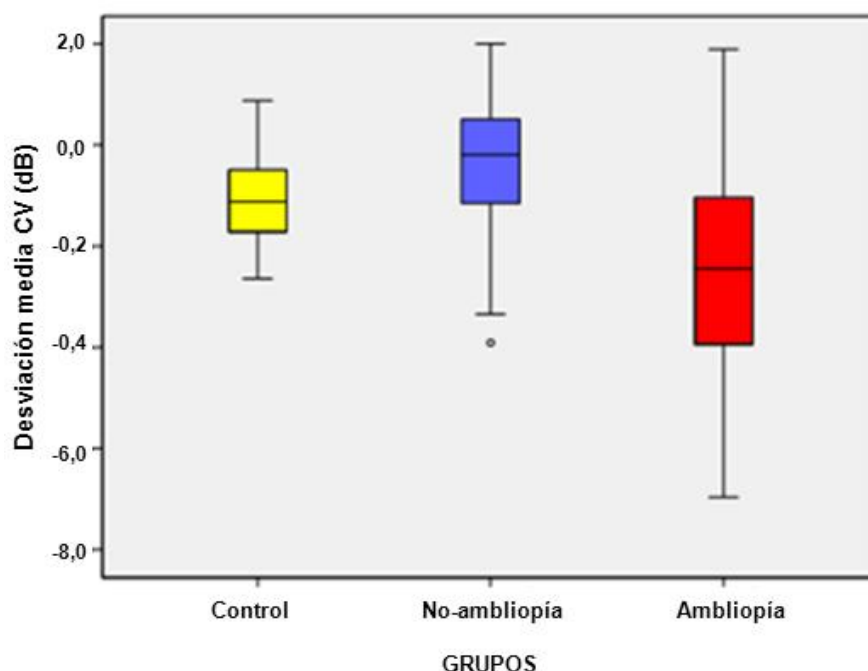


Fig. 30. Diagrama de cajas de la DM ($P = 0,001$)

Al analizar las diferencias interoculares (ojo no ambliope y ojo ambliope) de cada sujeto en la DM de la perimetría estática automatizada y en la MAVC, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables (Spearman, $r = 0,482$, $P = 0,017$) (Fig. 31).

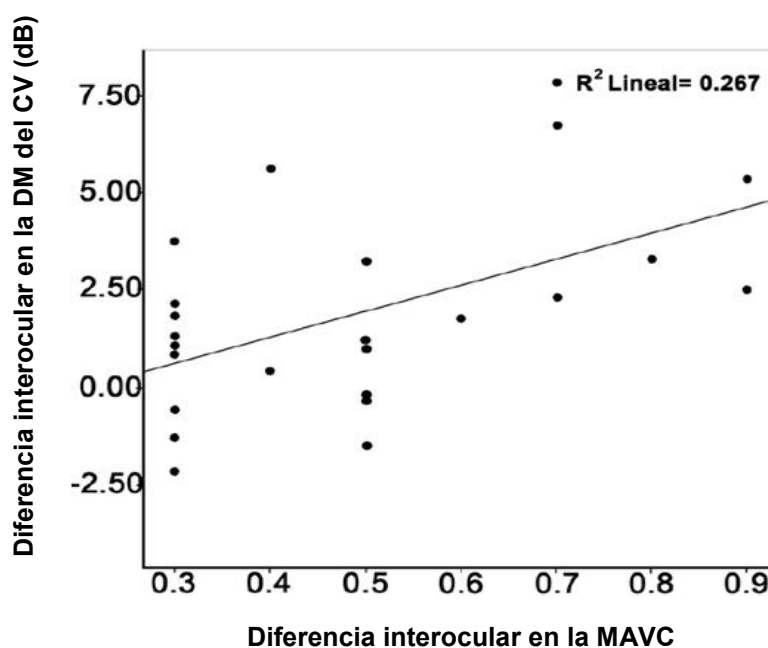


Fig. 31. Correlación entre las diferencias interoculares de la DM del CV y la MAVC (Spearman, $P = 0,017$).

El valor medio de la DSM en el Grupo control fue $1,51 \pm 1,21$ dB (rango: -2,62 - 3,38), en el Grupo no-ambliopía fue $1,86 \pm 0,71$ dB (rango: 1,12 - 4,01) y en el Grupo ambliopía fue $2,80 \pm 1,25$ dB (rango: -1,37 - 5,71).

Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,002$). Al realizar comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé), la DSM del Grupo ambliopía fue significativamente menor

a la del Grupo no-ambliopía ($P = 0,01$) y a la del Grupo control ($P < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el Grupo no-ambliopía y el Grupo control ($P = 0,373$) (Tabla 10 y Fig. 32).

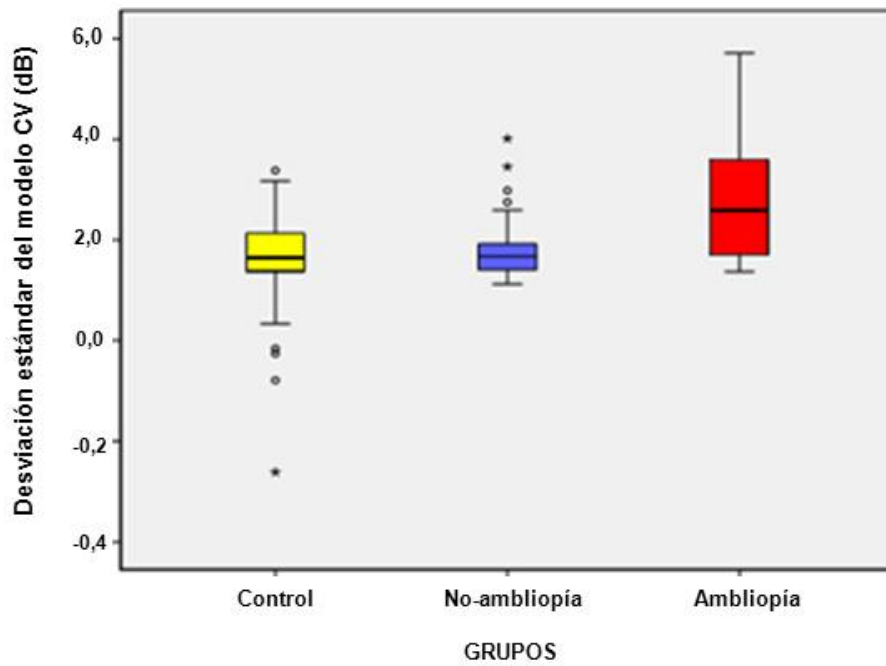


Fig. 32. Diagrama de cajas de la DSM ($P = 0,002$)

Tabla 10. Resumen de los datos del análisis de la perimetría estática automatizada

	Grupo control (n = 19 ojos)	Grupo no-ambliopía (n = 24 ojos)	Grupo ambliopía (n = 24 ojos)	<i>P</i>	<i>P^a</i>	<i>P^b</i>	<i>P^c</i>
DM (dB)	-1,11 ± 0,78 (2,64 – 0,88)	-0,45 ± 1,52 (-3,91 – 2,0)	-2,55 ± 2,12 (-6,97 – 1,90)	0,001	[0,001]	[0,159]	[0,002]
DSM (dB)	1,51 ± 1,21 (-2,62 – 3,38)	-1,86 ± 0,71 (1,12 – 4,01)	2,80 ± 1,25 (-1,37 – 5,71)	0,002	[<0,001]	[0,373]	[0,01]

Datos en medias ± DE. Test de Kruskal-Wallis para diferencias entre 3 grupos (*P*). Comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé): Grupo control vs Grupo ambliopía (*P^a*); Grupo control vs Grupo no-ambliopía (*P^b*); Grupo ambliopía vs Grupo no-ambliopía (*P^c*)

Los sujetos controles no mostraron clusters anómalos en el análisis de la DT de la perimetría estática automatizada. En la ambliopía anisométrica ($n = 15$), 8 (53,3%) ojos con ambliopía y 1 (6,6%) ojo adelfo, presentaron clusters anómalos (Fig. 33). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Los ojos ambliopes mostraron diferencias significativas respecto a los ojos controles y respecto a los ojos adelfos (Test exacto de Fisher, $P < 0,001$ y $P = 0,014$, respectivamente) (Fig. 33). Los ojos adelfos no mostraron diferencias significativas respecto a los ojos controles (Test exacto de Fisher, $P = 0,441$).

En la ambliopía estrábica ($n = 5$) se observaron estos clusters anómalos en la gráfica de la DT en el 40% de los ojos ambliopes y de sus adelfos (Fig. 33). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P = 0,012$). Tanto los ojos ambliopes como sus adelfos mostraron diferencias significativas respecto a controles (Test exacto de Fisher, $P = 0,036$, respectivamente).

En la ambliopía estrábica con anisometropía ($n = 4$), 2 (50%) de los ojos ambliopes y ninguno de los adelfos, presentaron clusters anómalos en la gráfica de la DT (Fig. 33). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P = 0,002$). Los ojos ambliopes mostraron diferencias significativas respecto a controles (Test exacto de Fisher, $P = 0,024$), pero no respecto a sus adelfos (Test exacto de Fisher, $P = 0,428$) (Fig. 33).

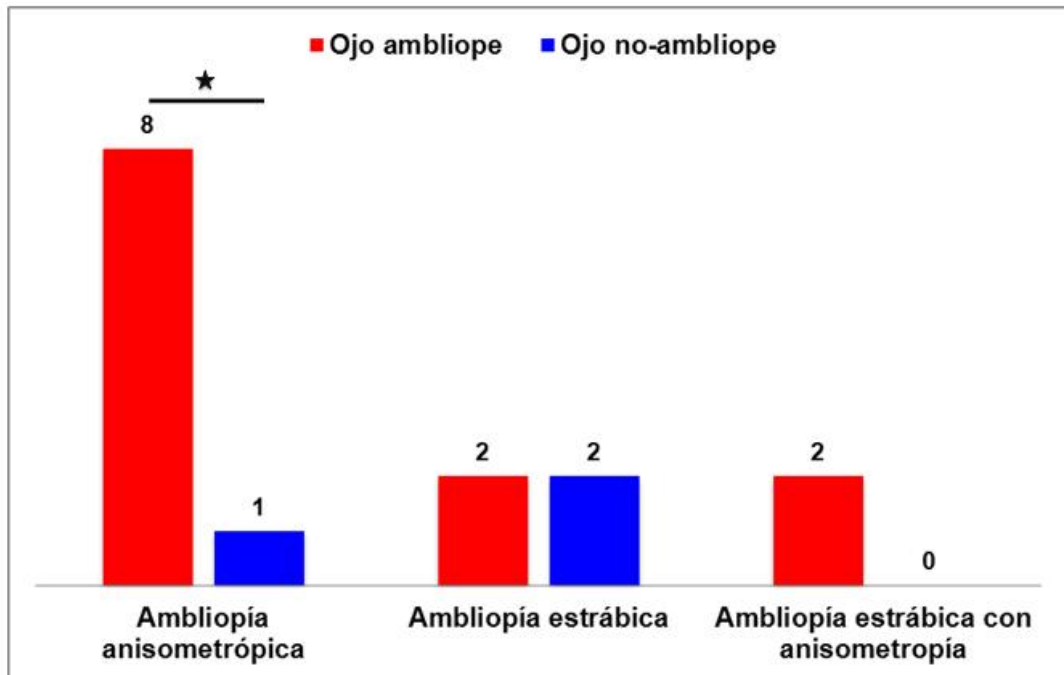


Fig. 33. Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en la desviación total de la perimetría estática automatizada según el tipo de ambliopía (* $P = 0,014$)

1.3 Evaluación estructural de la retina mediante la tomografía de coherencia óptica

Espesor medio total de la CFNR

La media del Total Avg RNFLT en el Grupo control fue $97,6 \pm 9,59 \mu\text{m}$ (rango: 77 - 117), en el Grupo no-ambliopía fue $94,83 \pm 11,06 \mu\text{m}$ (rango: 78 - 131) y en el Grupo ambliopía fue $98,19 \pm 12,2 \mu\text{m}$ (rango: 73 - 125). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,422$) (Fig. 34 y Tabla 11).

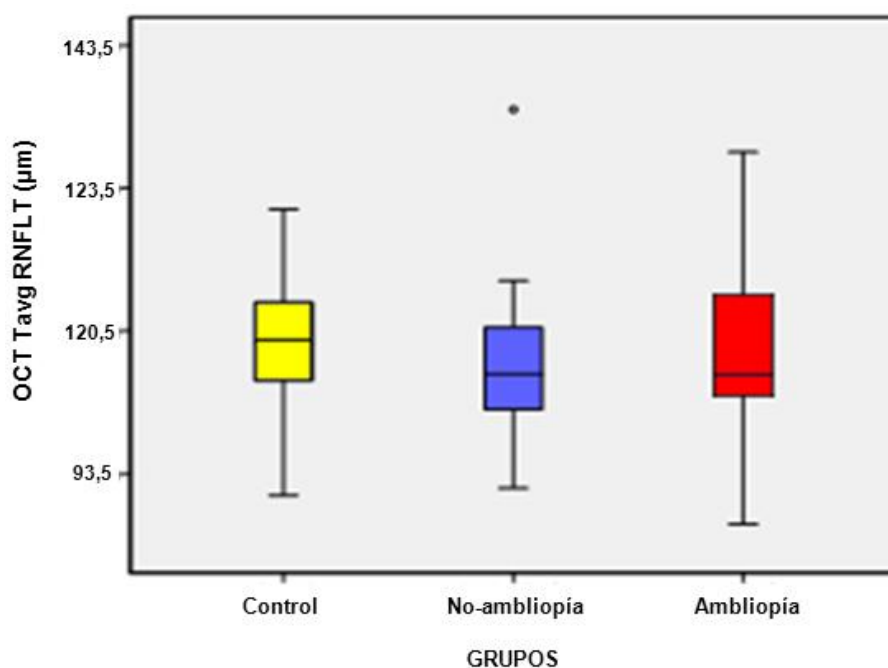


Fig. 34. Diagrama de cajas de Total Avg RNFLT ($P = 0,422$).

Al analizar las diferencia interoculares (ojo no ambliope y ojo ambliope) de cada sujeto en la Total Avg RNFLT y en la MAVC, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables (Spearman, $r = 0,557$, $P = 0,031$) (Fig. 35).

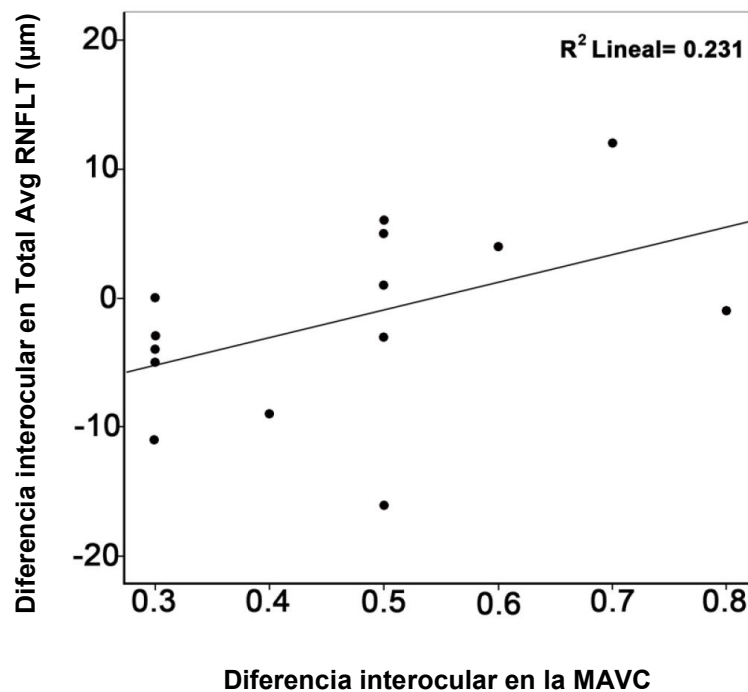


Fig. 35. Correlación entre las diferencias interoculares de Total Avg RNFLT y la MAVC (Spearman, $P = 0,031$).

Espesor medio temporal de la CFNR

La media del Tavg RNFLT en el Grupo control fue $67,47 \pm 12,05 \mu\text{m}$ (rango: 50 - 90), en el Grupo no-ambliopía fue $63,38 \pm 10,15 \mu\text{m}$ (rango: 51 - 88) y en el Grupo ambliopía fue $69,95 \pm 16,17 \mu\text{m}$ (rango: 50 - 120). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,867$) (Fig. 36 y Tabla 11).

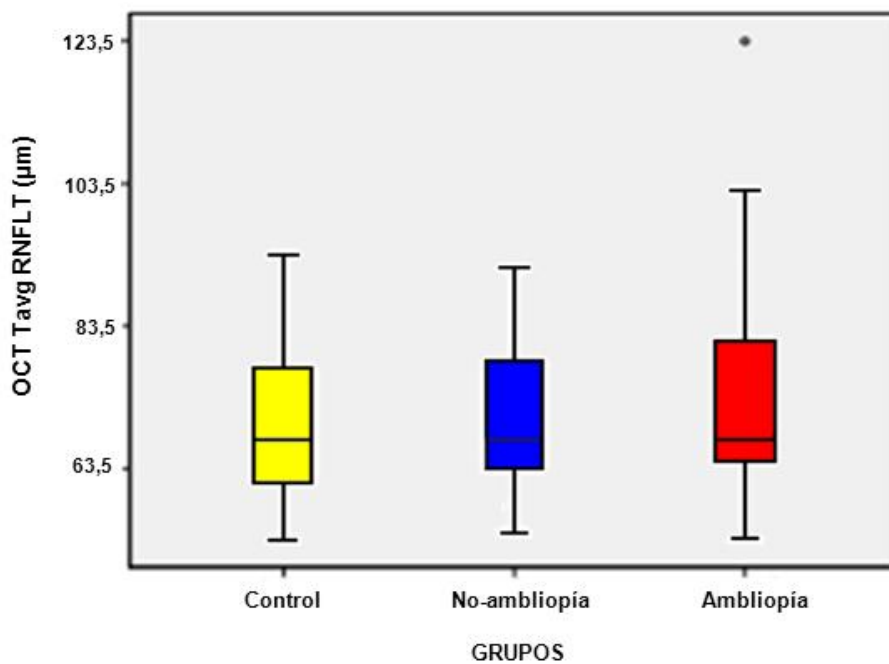


Fig. 36. Diagrama de cajas de la Tavg RNFLT ($P = 0,867$).

Espesor medio superior de la CFNR

La media del Savg RNFLT en el Grupo control fue $123,23 \pm 13,12 \mu\text{m}$ (rango: 91 - 146), en el Grupo no-ambliopía fue $113,96 \pm 20,92 \mu\text{m}$ (rango: 73 - 150) y en el Grupo ambliopía fue $118,86 \pm 19,1 \mu\text{m}$ (rango: 82 - 141). Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,325$) (Fig. 37 y Tabla 11).

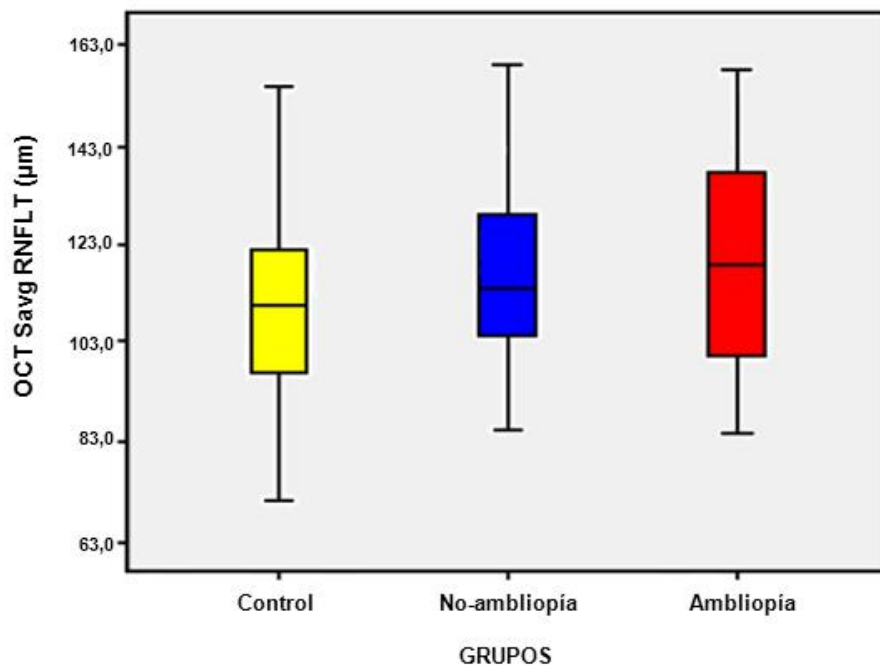


Fig. 37. Diagrama de cajas de la Savg RNFLT ($P = 0,139$).

Espesor medio nasal de la CFNR

La media del Navg RNFLT en el Grupo control fue $71,87 \pm 11,95 \mu\text{m}$ (rango: 47 - 96), en el Grupo no-ambliopía fue $73,54 \pm 15,7 \mu\text{m}$ (rango: 48 - 133) y en el Grupo ambliopía fue $82,62 \pm 18,69 \mu\text{m}$ (rango: 54 - 116). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,139$) (Fig. 38 y Tabla 11).

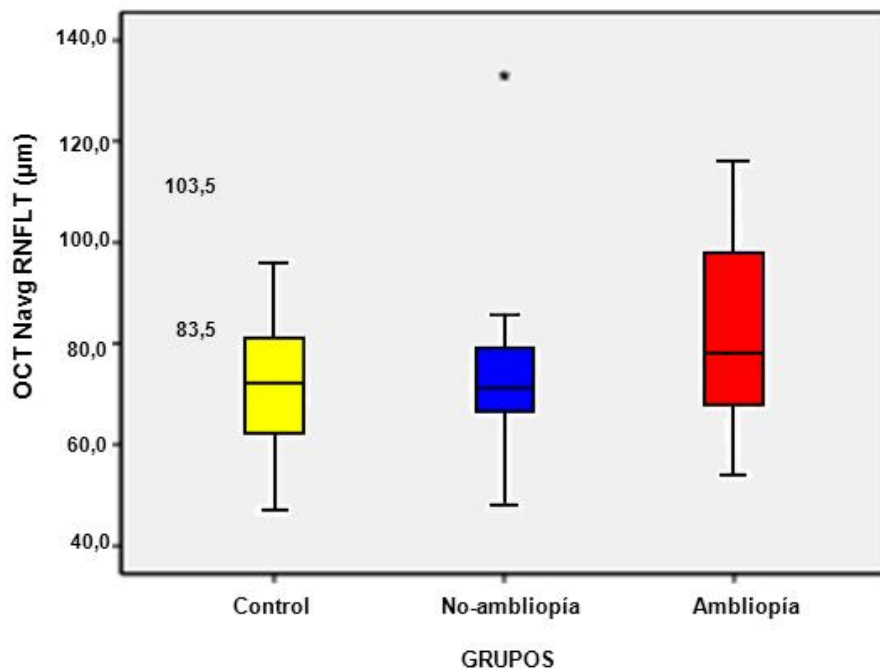


Fig. 38. Diagrama de cajas de la Navg RNFLT ($P = 0,325$).

Espesor medio inferior de la CFNR

La media del lavg RNFLT en el Grupo control fue $127,80 \pm 15,7 \mu\text{m}$ (rango: 104 - 166), en el Grupo no-ambliopía fue $125,04 \pm 21,89 \mu\text{m}$ (rango: 57 - 181) y en el Grupo ambliopía fue $132,76 \pm 21,90 \mu\text{m}$ (rango: 81 - 187). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,360$) (Fig. 39 y Tabla 11).

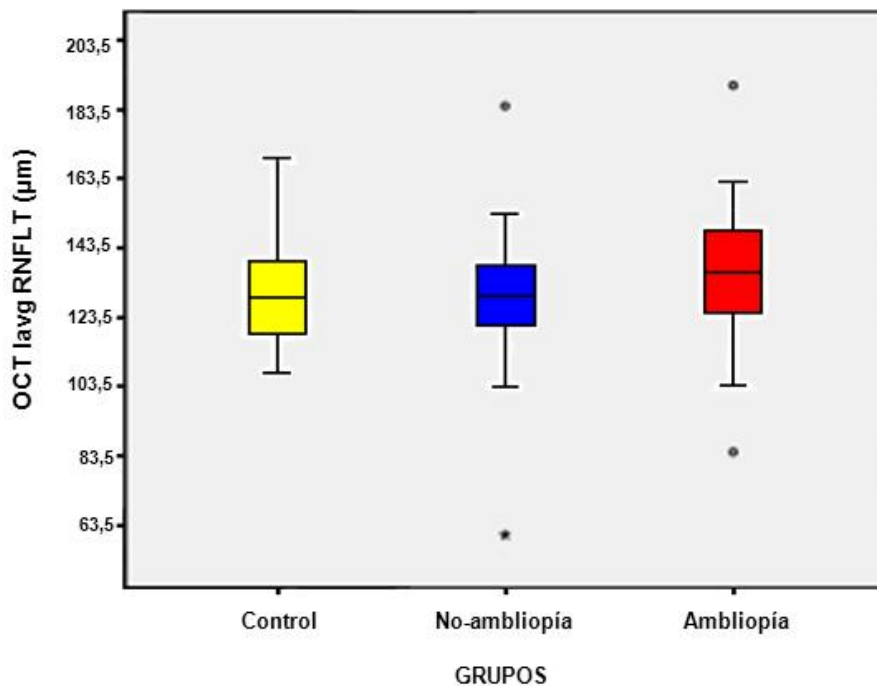


Fig. 39. Diagrama de cajas de la lavg RNFLT ($P = 0,360$).

Espesor medio macular

La media del Macular Avg Thick en el Grupo control fue $289,37 \pm 15,06$ μm (rango: 262 - 314), en el Grupo no-ambliopía fue $286,33 \pm 12,52$ μm (rango: 261 - 302) y en el Grupo ambliopía fue $293,62 \pm 13,79$ μm (rango: 258 - 321). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,202$) (Fig. 40 y Tabla 11).

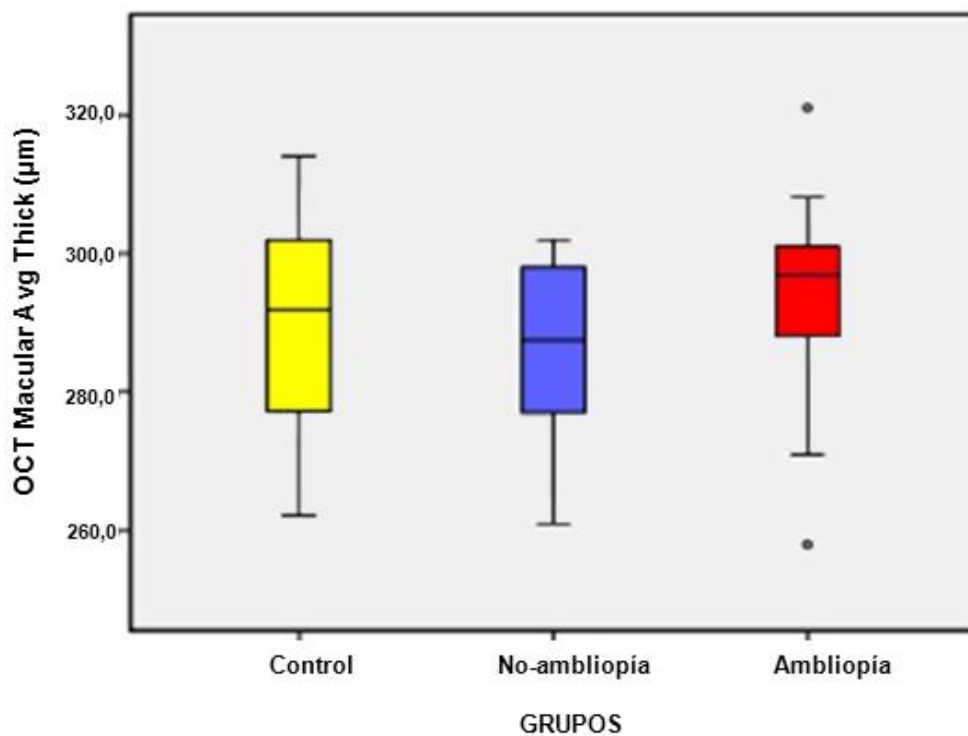


Fig. 40. Diagrama de cajas de Macular Avg Thick ($P = 0,202$).

Volumen macular

La media del VM en el Grupo control fue $10,44 \pm 0,53 \text{ mm}^3$ (rango: 9,5 - 11,3), en el Grupo no-ambliopía fue $10,29 \pm 0,50 \text{ mm}^3$ (rango: 9 - 10,9) y en el Grupo ambliopía fue $10,48 \pm 0,48 \text{ mm}^3$ (rango: 8,9 - 11). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,448$) (Fig. 41 y Tabla 11).

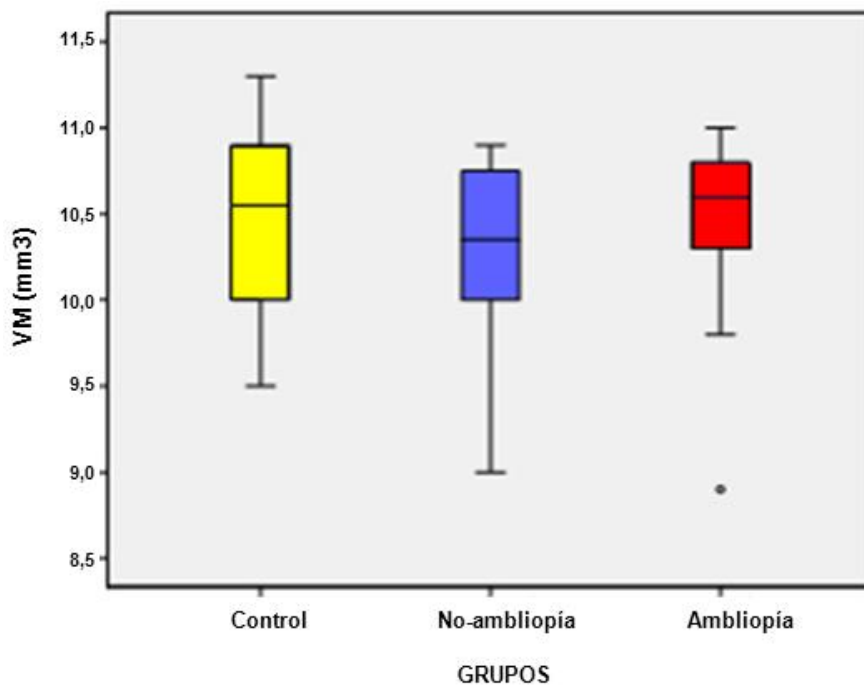


Fig. 41. Diagrama de cajas del VM ($P = 0,448$).

Tabla 11. Resumen de los resultados obtenidos con la OCT

	Grupo control (n = 19 ojos)	Grupo no-ambliopía (n = 24 ojos)	Grupo ambliopía (n = 24 ojos)	P
Total Avg RNFLT (µm)	97,6 ± 9,59 (77 – 117)	94,83 ± 11,06 (78 – 131)	98,19 ± 12,2 (73 – 125)	0,422
Tavg RNFLT (µm)	67,47 ± 12,05 (50 – 90)	63,38 ± 10,15 (51 – 88)	69,95 ± 16,17 (50 – 120)	0,867
Savg RNFLT (µm)	123,23 ± 13,12 (91 – 146)	113,96 ± 20,92 (73 – 150)	118,86 ± 19,1 (82 – 141)	0,325
Navg RNFLT (µm)	71,87 ± 11,95 (47 – 96)	73,54 ± 15,7 (48 – 133)	82,62 ± 18,69 (54 – 116)	0,139
Iavg RNFLT (µm)	127,80 ± 15,7 (104 – 166),	125,04 ± 21,89 (57 – 181)	132,76 ± 21,90 (81 – 187)	0,360
Macular Avg Thick (µm)	289,37 ± 15,06 (262 – 314)	286,33 ± 12,52 (261 – 302)	293,62 ± 13,79 (258 – 321)	0,202
VM (mm ³)	10,44 ± 0,53 (9,5 – 11,3)	10,29 ± 0,50 (9 – 10,9)	10,48 ± 0,48 (8,9 – 11)	0,448

Datos en medias ± DE. Test de Kruskal-Wallis para diferencias entre 3 grupos (P).

1.4 Evaluación neurofisiológica mediante los PEVmf

Análisis interocular y monocular de las amplitudes del PEVmf

En la ambliopía anisométrica ($n = 15$), 12 (80%) ojos con ambliopía y 2 (13,3%) ojos adelfos, presentaron clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de amplitudes. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Los ojos ambliopes mostraron diferencias significativas respecto a los ojos controles y respecto a los ojos adelfos (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$ y $P < 0,001$, respectivamente) (Fig. 42). Los ojos adelfos no mostraron diferencias significativas respecto a los ojos controles (Test exacto de Fisher, $P = 0,187$) (Tabla 12).

En la ambliopía estrábica ($n = 5$) se observaron estos clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de amplitudes en el 100% de los ojos ambliopes y de sus adelfos (Fig. 42). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Tanto los ojos ambliopes como sus adelfos mostraron diferencias significativas respecto a controles (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$, respectivamente) (Tabla 12).

En la ambliopía estrábica con anisometropía ($n = 4$), 3 (75%) de los ojos ambliopes y 1 (25%) de los adelfos presentaron clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de amplitudes. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Los ojos ambliopes mostraron diferencias significativas respecto a controles (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$), pero no sus adelfos (Test exacto de Fisher, $P = 0,174$) (Fig. 42 y Tabla 12).

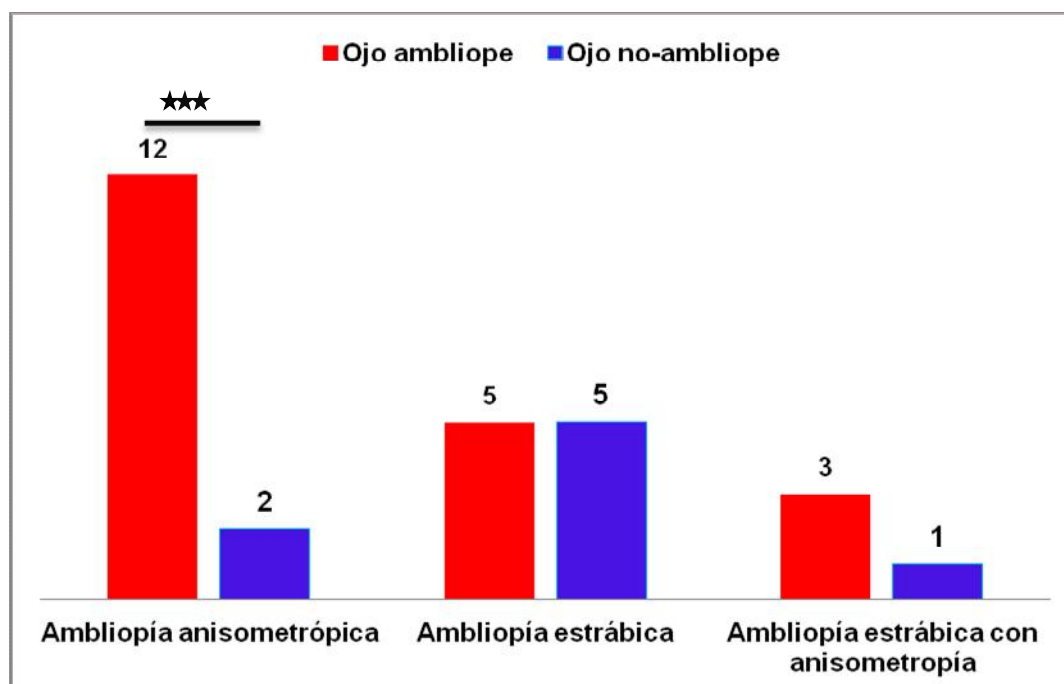


Fig. 42. Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf según el tipo de ambliopía (** $P < 0,001$).

La media de la MAVC de los ojos ambliopes que presentaron clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de amplitudes fue de $0,45 \pm 0,19$ (rango: 20/200 - 20/30) y en los ojos que no presentaron clusters, la media de la MAVC fue de $0,64 \pm 0,05$ (rango: 20/40 - 20/30). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (Test U de Mann-Whitney, $P = 0,032$) (Fig. 43).

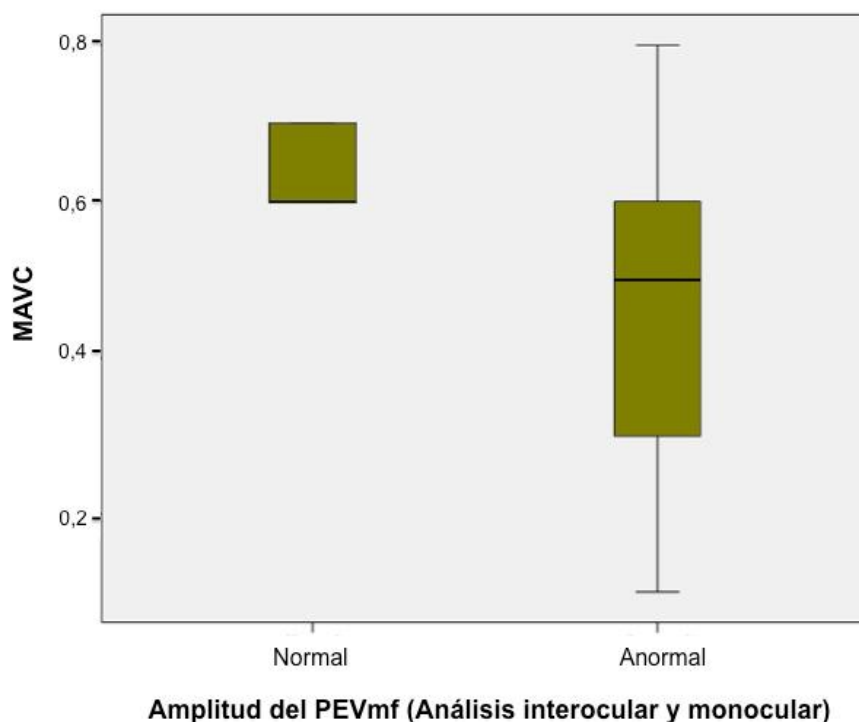


Fig. 43. Asociación entre la MAVC y la amplitud del PEVmf (Análisis interocular y monocular). (Test U de Mann-Whitney, $P = 0,032$).

Análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf

En la ambliopía anisométrica ($n = 15$), 10 (66,6%) ojos con ambliopía y 4 (26,6%) ojos adelfos, presentaron clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf (Fig. 44). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Los ojos ambliopes mostraron diferencias significativas respecto a los ojos controles (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$) y así mismo, los ojos adelfos respecto a los ojos controles (Test exacto de Fisher, $P = 0,029$) (Tabla 12).

En la ambliopía estrábica ($n = 5$) se observaron clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf en el 40% (2 ojos) de los ojos ambliopes y de sus adelfos (Fig. 44). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P = 0,012$). Tanto los ojos ambliopes como sus adelfos mostraron diferencias significativas respecto a controles (Test exacto de Fisher, $P = 0,036$, respectivamente) (Tabla 12).

En la ambliopía estrábica con anisometropía ($n = 4$) se observaron estos clusters anómalos en el 25% (1 ojo) de los ojos ambliopes y de sus adelfos en el análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf (Fig. 44). Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P = 0,077$) (Tabla 12).

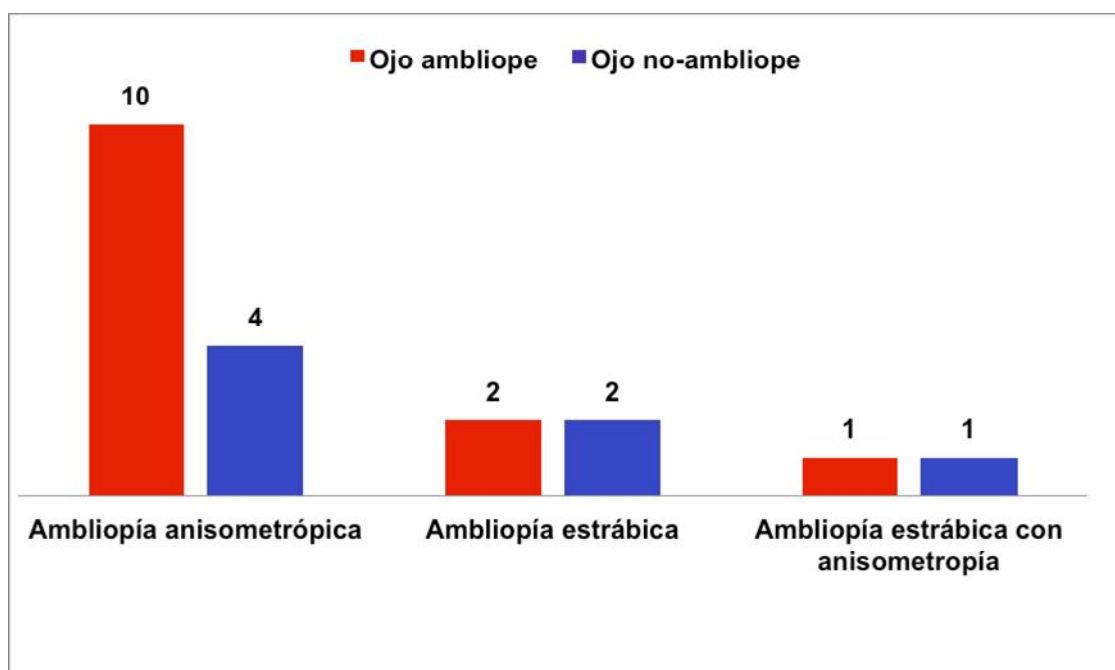


Fig. 44. Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en el análisis interocular y monocular de latencias del PEVmf según el tipo de ambliopía.

Análisis combinado de las amplitudes y latencias del PEVmf

En la ambliopía anisométrica ($n = 15$), 15 (100%) ojos con ambliopía y 5 (33,3%) ojos adelfos presentaron clusters anómalos en el análisis combinado de las amplitudes y latencias del PEVmf. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Los ojos ambliopes mostraron diferencias significativas respecto a los ojos controles y respecto a los ojos adelfos (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$ y $P < 0,001$, respectivamente) (Fig. 45). Los ojos adelfos mostraron diferencias significativas respecto a los ojos controles (Test exacto de Fisher, $P = 0,011$) (Tabla 12).

En la ambliopía estrábica ($n = 5$) se observaron estos clusters anómalos en el análisis combinado de las amplitudes y latencias del PEVmf en el 100% de los ojos ambliopes y de sus adelfos (Fig. 45). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Tanto los ojos ambliopes como sus adelfos mostraron diferencias significativas respecto a controles (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$, respectivamente) (Tabla 12).

En la ambliopía estrábica con anisometropía ($n = 4$), 4 (100%) de los ojos ambliopes y 2 (50%) de los adelfos presentaron clusters anómalos en el análisis combinado de las amplitudes y latencias del PEVmf (Fig. 45). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$). Los ojos ambliopes y sus adelfos mostraron diferencias significativas respecto a controles (Test exacto de Fisher, $P < 0,0001$ y $P = 0,024$, respectivamente) (Tabla 12).

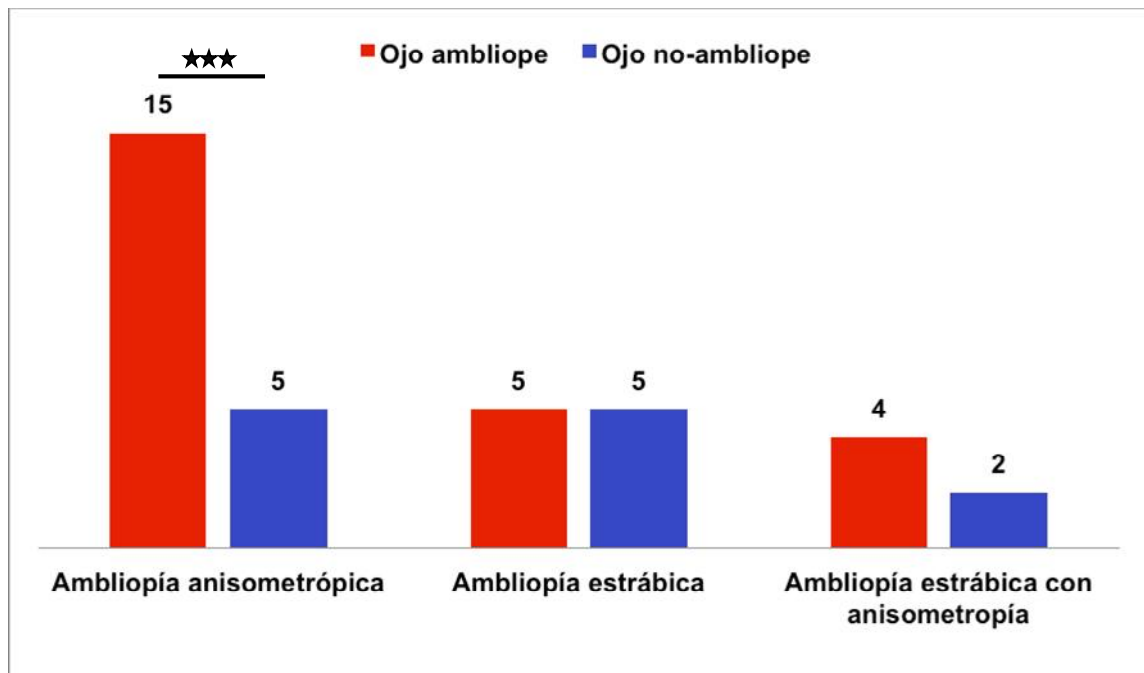
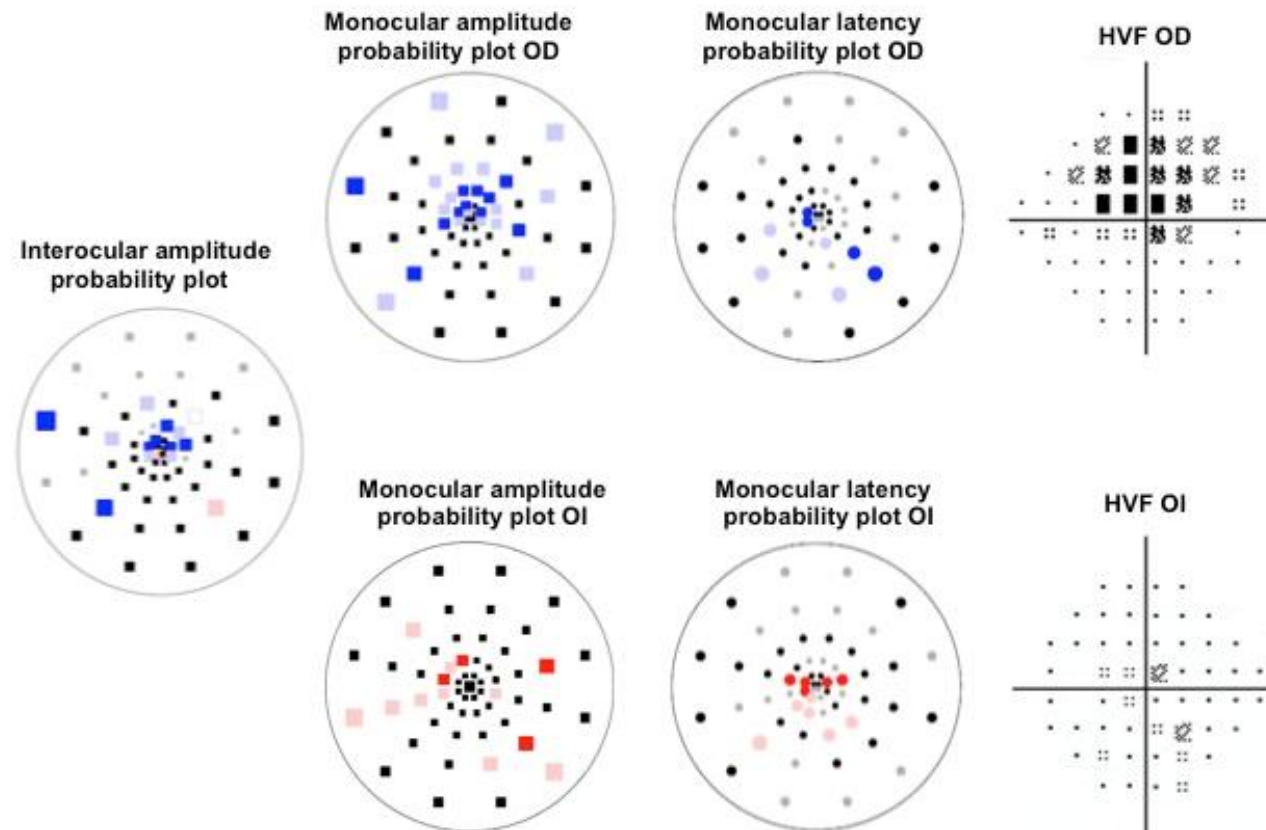


Fig. 45. Diagrama de barras mostrando el número de ojos con clusters anómalos en el análisis combinado de amplitudes y latencias del PEVmf según el tipo de ambliopía (***) $P < 0,001$).

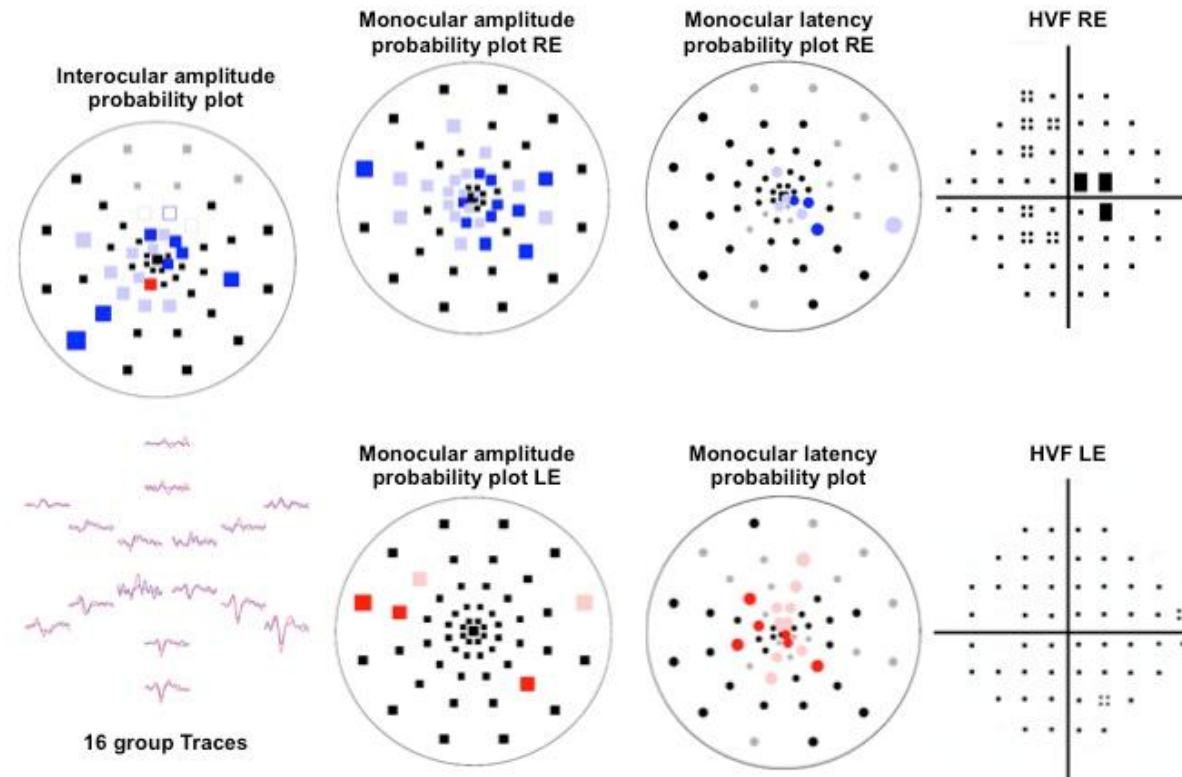
Tabla 12. Resultados de los PEVmf según el tipo de ambliopía

	Grupo control (n = 19 ojos)	Grupo no-ambliopía	Grupo ambliopía	P	P ^a	P ^b	P ^c
Ambliopía anisométrica (n = 15)							
Análisis de la amplitud interocular y monocular	0 (0%)	2 (13.3%)	12 (80%)	<0.0001	[<0.0001]	[0.187]	[<0.001]
Análisis de la latencia interocular y monocular	0 (0%)	4 (26.6%)	10 (66.6%)	<0.0001	[<0.0001]	[0.029]	[0.065]
Análisis combinado de amplitudes y latencias	0 (0%)	5 (33.3%)	15 (100%)	<0.0001	[<0.0001]	[0.011]	[<0.001]
Ambliopía estrábica (n = 5)							
Análisis de la amplitud interocular y monocular	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	<0.0001	[<0.0001]	[<0.0001]	–
Análisis de la latencia interocular y monocular	0 (0%)	2 (40%)	2 (40%)	0.012	[0.036]	[0.036]	[1.0]
Análisis combinado de amplitudes y latencias	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	<0.0001	[<0.0001]	[<0.0001]	–
Ambliopía estrábica con anisometropía (n = 4)							
Análisis de la amplitud interocular y monocular	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	<0.0001	[0.0001]	[0.174]	[0.143]
Análisis de la latencia interocular y monocular	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	0.077			
Análisis combinado de amplitudes y latencias	0 (0%)	2 (50%)	4 (100%)	<0.0001	[0.0001]	[0.024]	[0.428]

Test χ^2 o test exacto de Fisher. Diferencias entre 3 grupos (P); Grupo control vs Grupo ambliopía (P^a); Grupo control vs Grupo no-ambliopía (P^b); Grupo ambliopía vs Grupo no-ambliopía (P^c).



Paciente #7.- Mujer de 18 años con ambliopía estrábica con anisometropía en OD. Análisis interocular de amplitudes anormal (OD, azul). Análisis monocular de amplitudes anormal (OD, azul; OI, rojo). Análisis monocular de latencias mostrando defectos de conducción centrales (OD, azul; OI, rojo). Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (HVF) anormal OD y normal OI.



Paciente #23.- Mujer de 47 años con ambliopía anisométrica en OD. Análisis interocular de amplitudes anormal (OD, azul). Análisis monocular de amplitudes anormal (OD, azul; OI, rojo). Análisis monocular de latencias mostrando defectos de conducción centrales (OD, azul; OI, rojo). Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (HVF) anormal OD y normal OI.

1.5 Análisis de la concordancia topográfica entre la perimetría estática automatizada y los PEVmf

El análisis interocular y monocular del PEVmf detectó mayor número de defectos clusters que la perimetría en todos los tipos de ambliopía. Los datos de la concordancia topográfica por áreas del CV entre la amplitud del PEVmf y la perimetría se muestran en la Tabla 13 para los ojos ambliopes.

Tabla 13. Concordancia topográfica entre PEVmf y perimetría estática automatizada en el grupo de ojos ambliopes

	Amplitud del PEVmf	
	Normal	Anormal
En área central		
24-2 HVF Normal	8 (33,3%)	9 (37,5%)
24-2 HVF Anormal	0 (0%)	7 (29,2%)
($P = 0,033$, concordancia: 62,5%)		
En hemicampo inferior		
24-2 HVF Normal	11 (45,9%)	5 (20,8%)
24-2 HVF Anormal	3 (12,5%)	5 (20,8%)
($P = 0,153$, concordancia: 66,7%)		
En hemicampo superior		
24-2 HVF Normal	8 (33,3%)	4 (16,7%)
24-2 HVF Anormal	4 (16,7%)	8 (33,3%)
($P = 0,11$, concordancia: 66,6%)		

Test exacto de Fisher. HVF: Humphrey visual field.

Típicamente, los defectos tipo clusters encontrados en los ojos ambliopes afectaban al área central del CV, extendiéndose a la media periferia. Se encontró una concordancia topográfica significativa entre ambas técnicas en el área central del CV ($P = 0,033$), pero no en los hemicampos superiores e inferiores.

1.6 Evaluación de la latencia media monocular según el tipo de ambliopía

El valor de la latencia media monocular del PEVmf en el Grupo control fue $1,78 \pm 1,68$ ms (rango: 0,14 - 6,47). En la ambliopía por anisometropía, la latencia media monocular del PEVmf en los ojos no ambliopes fue $3,38 \pm 3,04$ ms (rango: 0,21 - 8,41) y en los ojos ambliopes fue $3,31 \pm 1,79$ ms (rango: 0,18 - 6,52). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,025$). Al realizar comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé), la latencia media monocular del PEVmf de los ojos ambliopes por anisometropía se mostró significativamente más alargada que la de los ojos del Grupo control ($P = 0,007$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los ojos ambliopes y no ambliopes ($P = 0,533$) y entre los ojos no ambliopes y los ojos controles ($P = 0,113$) (Fig. 46 y Tabla 14).

En la ambliopía por estrabismo, la latencia media monocular del PEVmf en los ojos no ambliopes fue $1,43 \pm 0,93$ ms (rango: 0,19 - 2,72) y en los ojos ambliopes fue $1,69 \pm 0,6$ ms (rango: 1,1 - 2,6). Las diferencias entre los ojos controles y los ojos no ambliopes y ambliopes por estrabismo no fueron estadísticamente significativas (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,867$) (Fig. 46 y Tabla 14).

En la ambliopía estrábica con anisometropía, la latencia media monocular del PEVmf en los ojos no ambliopes fue $3,43 \pm 2,55$ ms (rango: 0,33 - 6,47) y en los ojos ambliopes fue $2,78 \pm 1,39$ ms (rango: 1,81 - 4,38). Las

diferencias entre los ojos controles y los ojos no ambliopes y ambliopes por estrabismo y anisometropía no fueron estadísticamente significativas (Test Kruskal-Wallis, $P = 0,195$) (Fig. 46 y Tabla 14).

Asimismo, la latencia media monocular del PEVmf, se encontró significativamente retrasada en los ojos ambliopes por anisometropía en comparación a los ojos ambliopes por estrabismo (Test U de Mann-Whitney, $P = 0,036$) (Figs. 46 y 47).

Tabla 14. Latencia media monocular según el tipo de ambliopía

	Grupo control (n = 19 ojos)	Grupo no-ambliopía	Grupo ambliopía	P	P ^a	P ^b	P ^c
Ambliopía anisométrica (n = 15 pacientes)	1,78 ± 1,68 (0,14 – 6,47)	3,31 ± 1,79 (0,18 – 6,52)	3,38 ± 3,04 (0,21 – 8,41)	0,025	[0,007]	[0,113]	[0,533]
Ambliopía estrábica (n = 5 pacientes)	1,78 ± 1,68 (0,14 – 6,47)	1,43 ± 0,93 (0,19 – 2,72)	1,69 ± 0,6 (1,1 – 2,6)	0,867			
Ambliopía estrábica con anisometropía (n = 4 pacientes)	1,78 ± 1,68 (0,14 – 6,47)	3,43 ± 2,55 (0,33 – 6,47)	2,78 ± 1,39 (1,81 – 4,38)	0,195			

Datos en medias ± DE. Test de Kruskal-Wallis para diferencias entre 3 grupos (P). Comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé): Grupo control vs Grupo ambliopía (P^a); Grupo control vs Grupo no-ambliopía (P^b); Grupo ambliopía vs Grupo no-ambliopía (P^c).

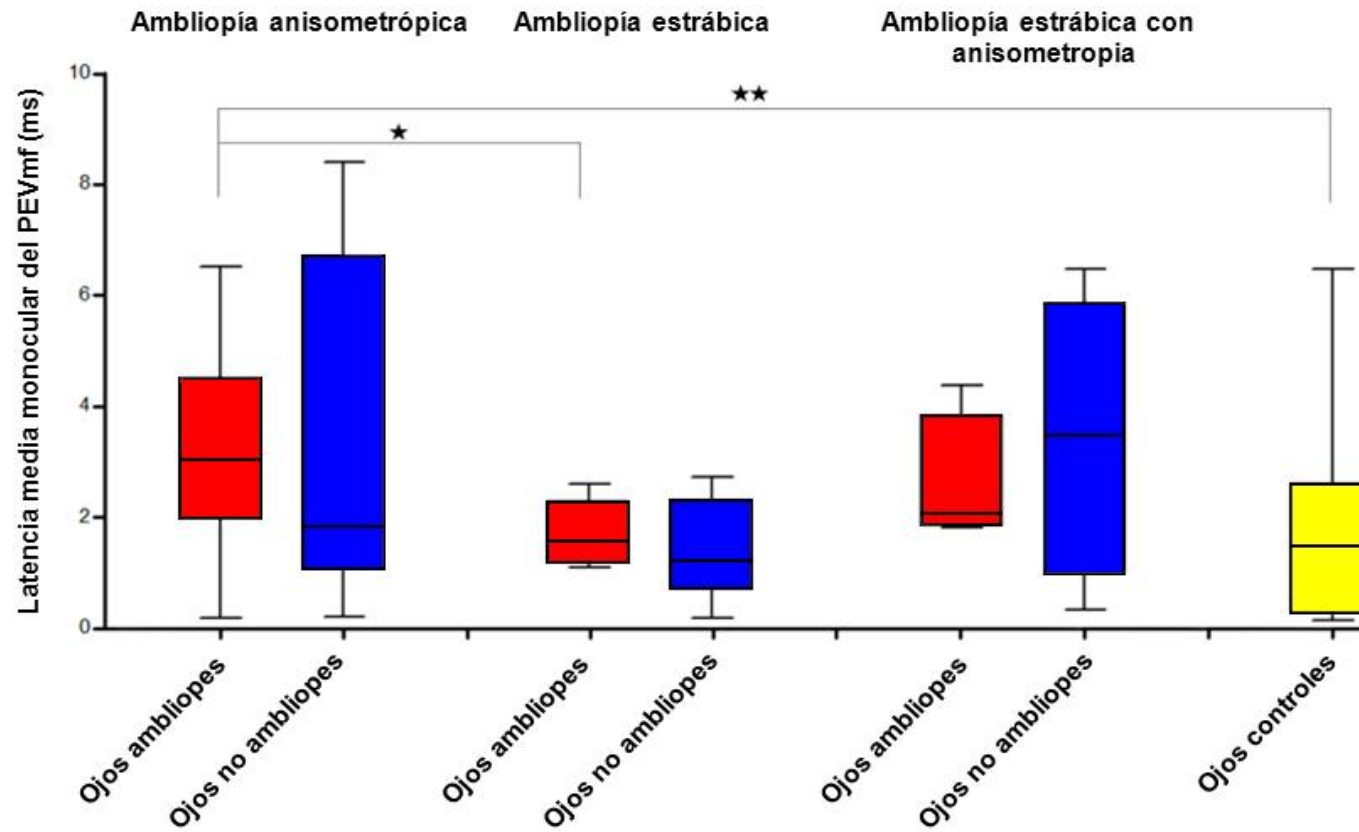


Fig. 46. Diagrama de cajas de la latencia media monocular según el tipo de ambliopía (* $P = 0,036$; ** $P = 0,007$)

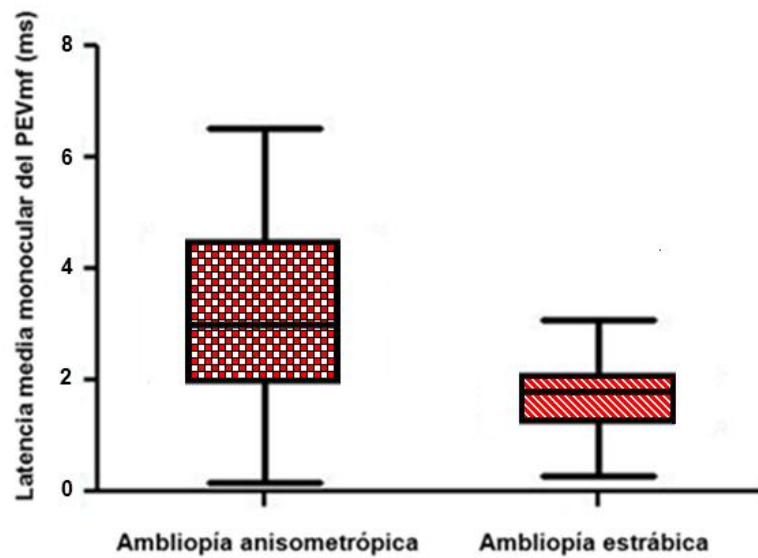


Fig. 47. Diagrama de cajas de la latencia media monocular de los ojos ambliopes por anisometropía y estrabismo ($P = 0,036$).

Al analizar las diferencias interoculares (ojo no ambliope y ojo ambliope) de cada sujeto en la latencia media monocular del PEVmf y en la MAVC, se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa entre ambas variables (Spearman, $r = -0,482$, $P = 0,017$) (Fig. 48).

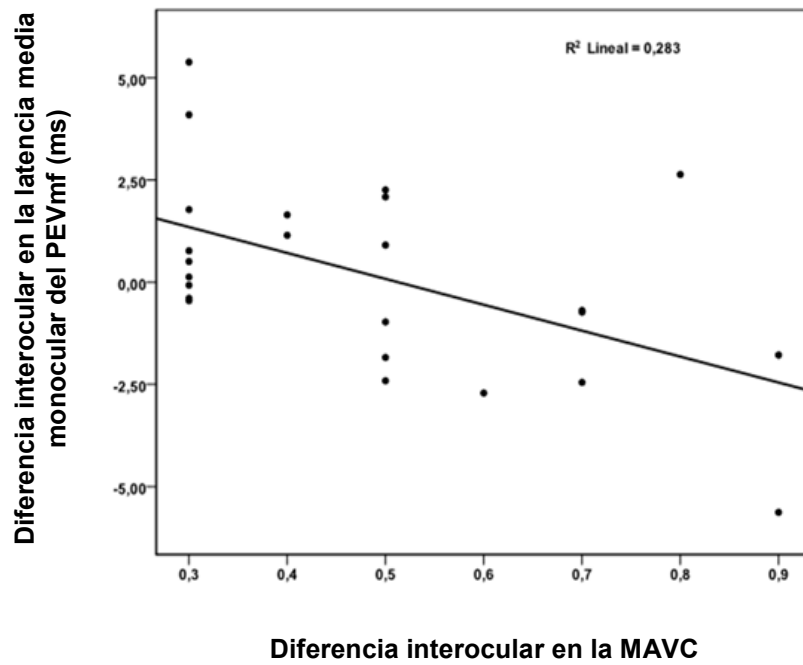


Fig. 48. Correlación entre las diferencias interoculares de la latencia media monocular del PEVmf y la MAVC (Spearman, $P = 0,017$).

2. Evaluación de la neurorehabilitación visual tras oclusión con lente de contacto o parche en adultos ambliopes

2.1. Evaluación clínica oftalmológica

Los datos demográficos y clínicos de la exploración oftalmológica de los sujetos con ambliopía que se sometieron a terapia de oclusión se muestran en la Tabla 15. Este grupo de sujetos incluía 5 varones (50%) y 5 mujeres (50%) con una edad media de $40 \pm 11,7$ años (rango: 20 - 50 años).

Siete (70%) sujetos presentaban ambliopía anisométrica, 2 (20%) sujetos presentaban ambliopía estrábica y 1 (10%) sujeto, ambliopía estrábica con anisometropía. Dos (66,7%) sujetos con ambliopía estrábica tenían endotropía y otro (33,3%) tenía hipertropía.

Todos los ojos ambliopes tenían fijación foveal estable y ninguno de ellos mostró fijación foveal inestable o excéntrica. Inicialmente, 3 (30%) sujetos presentaron una estereopsis anormal y, 2 de ellos (66,6%) la recuperaron tras el tratamiento oclusivo ($P = 1$).

El test de las 4 luces de Worth mostró fusión de lejos en 8 (80%) sujetos y supresión del ojo más amétrope en 2 (20%) de ellos. Tres (30%) sujetos se sometieron a tratamiento con BTX.

Tabla 15. Datos demográficos y oftalmológicos de los sujetos con ambliopía que realizaron neurorehabilitación visual

Sujeto	Edad, sexo	Tipo de ambliopía	Estrabismo	Tipo de oclusión	MAVC (LogMAR)		Estereopsis		Visión binocular
					Basal	12 meses	Basal	12 meses	
1	44, M	Anisométrica (OD)	NO	LCPO	0,15	0,0	SI	SI	SI
9	44, M	Anisométrica (OD)	NO	LCPO	0,2	0,0	SI	SI	SI
11	41, M	Estrábica (OI)	ET 25 DP	Parche	0,3	0,2	NO	NO	Supresión
12	46, M	Estrábica (OD)	HT 6 DP	LCPO	0,2	0,1	SI	SI	Supresión
15	20, V	Anisométrica (OD)	NO	LCPO	0,4	0,1	SI	SI	SI
16	50, V	Anisométrica (OD)	NO	Parche	0,15	0,0	SI	SI	SI
17	43, V	Combinada (OI)	ET 10 DP	Parche	0,4	0,2	SI	SI	SI
18	33, V	Anisométrica (OD)	NO	Parche	0,3	0	NO	SI	SI
19	42, M	Anisométrica (OI)	NO	LCPO	0,5	0,05	NO	SI	SI
21	43, V	Anisométrica (OD)	NO	Parche	0,3	0,05	SI	SI	SI

La media \pm error estándar de la media (ESM) de la MAVC en los ojos del grupo ambliopía de los sujetos que siguieron oclusiones con parche ocular, fue a nivel basal de $0,29 \pm 0,05$, a los 1,5 meses de $0,18 \pm 0,01$, a los 3 meses de $0,15 \pm 0,03$, a los 6 meses $0,12 \pm 0,04$ y a los 12 meses $0,09 \pm 0,04$ (Prueba de ANOVA, $P = 0,01$). Al realizar comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé), se encontraron diferencias significativas entre las medias de la MAVC a nivel basal y a los 1,5 meses ($P < 0,01$). Sin embargo, no hubieron diferencias significativas con las medias de la MAVC a los 3 meses ($0,15 \pm 0,03$), 6 meses ($0,12 \pm 0,04$) y 12 meses ($0,09 \pm 0,04$) ($P > 0,05$) (Fig. 49). A los 24 meses, la MAVC en los ojos ambliopes no cambió ($0,08 \pm 0,05$) y no hubieron diferencias significativas respecto a la MAVC 12 meses ($P = 0,127$). La media de la MAVC en los ojos del Grupo no-ambliopía a nivel basal fue de $0,0 \pm 0,0$ y no hubieron cambios en cada una de las revisiones del protocolo de visitas (Prueba de ANOVA, $P = 1$).

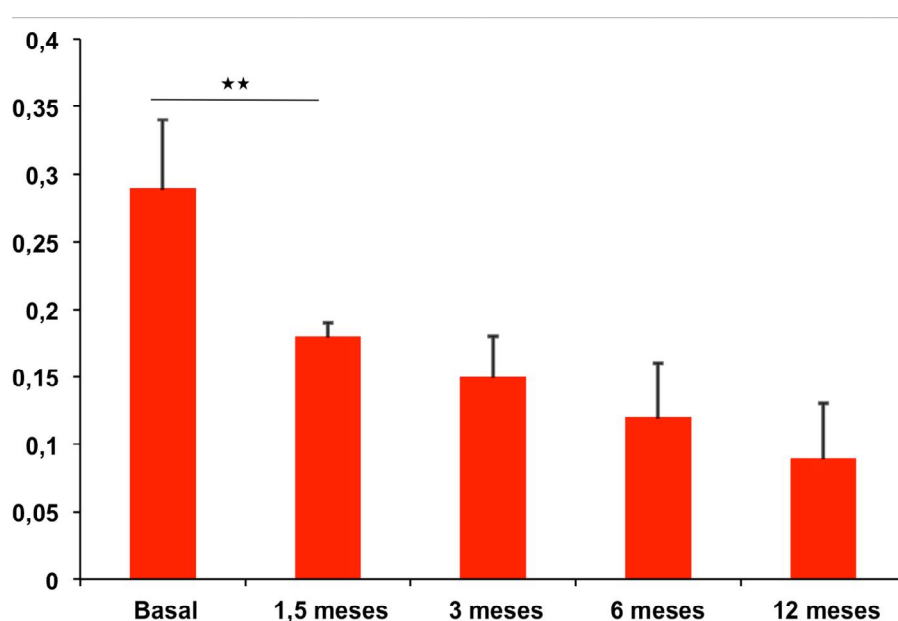


Fig. 49. Variaciones en la media de la MAVC de los ojos ambliopes de los sujetos que siguieron oclusiones con parche ocular durante la neurorrehabilitación visual (** $P < 0,01$).

La media \pm ESM de la MAVC, en los ojos del Grupo ambliopía de los sujetos que siguieron oclusiones con LCPO, fue a nivel basal de $0,29 \pm 0,06$, a los 1,5 meses de $0,11 \pm 0,03$, a los 3 meses de $0,1 \pm 0,02$, a los 6 meses de $0,08 \pm 0,02$, a los 12 meses de $0,05 \pm 0,02$ (Prueba de ANOVA, $P < 0,001$). Al realizar comparaciones múltiples post hoc (Prueba de Scheffé), se encontraron mejorías significativas entre las medias de la MAVC a nivel basal y a los 1,5 meses ($P < 0,001$). Sin embargo, no hubieron diferencias significativas con las medias de la MAVC a los 3 meses ($0,1 \pm 0,02$), 6 meses ($0,08 \pm 0,02$) y 12 meses ($0,05 \pm 0,02$) ($P > 0,05$) (Fig. 50). A los 24 meses, la MAVC en los ojos ambliopes no cambió ($0,01 \pm 0,01$) y no hubieron diferencias significativas respecto a la MAVC 12 meses ($P = 0,072$). La media de la MAVC en los ojos del Grupo no-ambliopía a nivel basal fue de $0,0 \pm 0,0$ y no hubieron cambios en cada una de las revisiones del protocolo de visitas (Prueba de ANOVA, $P = 1$).

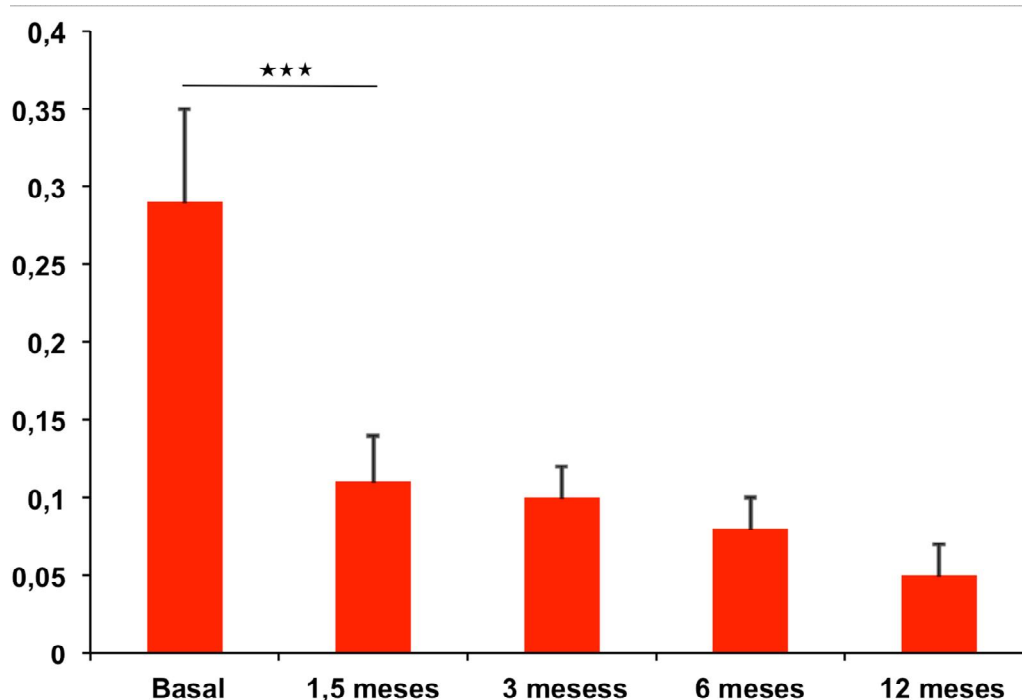


Fig. 50. Variaciones en la media de la MAVC de los ojos ambliopes de los sujetos que siguieron oclusiones con LCPO durante la neurorehabilitación visual (***) ($P < 0,001$).

Se demostró una correlación significativa entre la mejoría de la MAVC y la MAVC a nivel basal de los ojos ambliopes ($r^2 = 0.57$; $P = 0.001$) (Fig. 51). A los 1,5 meses, en los ojos del Grupo ambliopía de los sujetos que siguieron oclusiones con LCPO, la media de la MAVC mejoró a 0,18 logMAR [Intervalo de confianza (IC)] 95%: 0,06 - 0,29) vs. 0,11 logMAR (IC 95%: 0,04 - 0,17) alcanzada por los ojos ambliopes de los sujetos que siguieron oclusiones con parche ($P = 0,33$). A los 6 meses, la media de la MAVC de los ojos ambliopes mejoró a 0,21 logMAR (IC 95%: 0,07 - 0,34) con LCPO y a 0,20 logMAR (IC 95%: 0,10 - 0,29) con parche ocular ($P = 0,88$). Finalmente, a los 12 meses, la media de la MAVC de los ojos ambliopes alcanzó 0,26 logMAR (IC 95%: 0,11 - 0,40) con LCPO y 0,24 logMAR (IC 95%: 0,06 - 0,41) con parche ocular ($P = 0,81$).

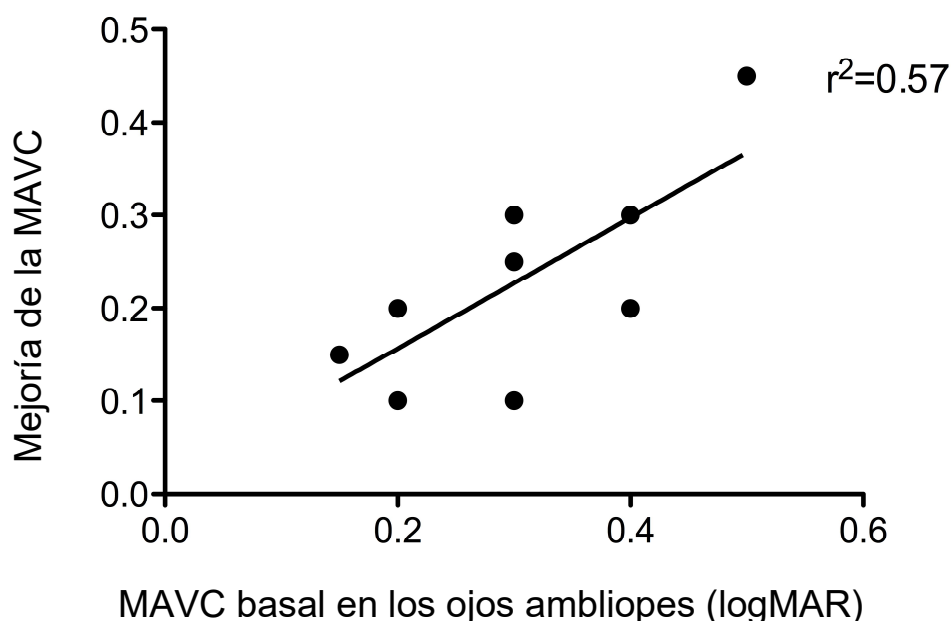


Fig. 51. Cambios en la MAVC del ojo ambliope tras la terapia oclusiva en relación a su MAVC basal ($r^2 = 0,57$; $P = 0,001$).

Los resultados del análisis de regresión lineal univariante y multivariante de las variables que predicen la mejoría de la MAVC a los 12 meses en los ojos ambliopes de los sujetos que se sometieron a terapia oclusiva se muestran en la Tabla 16. El análisis univariante demostró que la mejoría de la MAVC a los 12 meses se relacionaba significativamente con la menor edad de los sujetos al inicio de la terapia oclusiva ($P = 0,037$) y que la presencia de estrabismo influyó de forma negativa en la recuperación visual ($P = 0,001$). En el análisis multivariante, al eliminar la influencia de las co-variables que pudieran determinar la mejoría de la MAVC, únicamente la presencia de estrabismo se relacionó significativamente y de forma negativa sobre la recuperación de la visión a los 12 meses ($P = 0,006$) (Fig. 52).

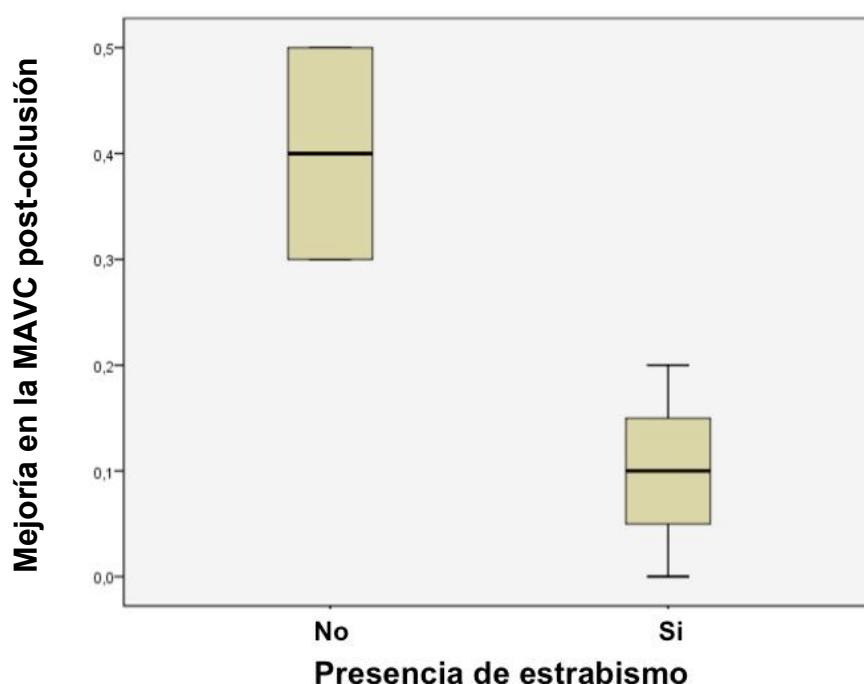


Fig. 52. Diagrama de cajas mostrando la diferencia en la mejoría de la MAVC post-oclusión en función de la presencia de estrabismo ($P = 0,006$).

Tabla 16. Resultados del análisis de regresión lineal uni y multivariante de las variables que predicen recuperación visual en los ojos ambliopes tras 12 meses de terapia oclusiva

Variables predictoras de mejoría de MAVC	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	R	IC 95%	P	R	IC 95%	P
Edad	-0,009	-0,018 – -0,001	0,037	-0,005	-0,12 – 0,003	0,193
Presencia de anisometropía	0,217	-0,015 – 0,449	0,064	-0,146	-0,385 – 0,092	0,176
Presencia de strabismo	-0,3	-0,434 – -0,166	0,001	-0,372	-0,649 – -0,095	0,018
Amplitud PEVmf	-0,011	-0,339 – 0,317	0,941	0,91	-0,085 – 0,268	0,241
Latencia PEVmf	0,125	-0,143 – 0,393	0,318	0,037	-0,144 – 0,218	0,620

R: coeficiente de regresión; IC: intervalo de confianza.

2.2. Estereopsis

En condiciones basales, de los 5 sujetos con ambliopía que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, 3 sujetos presentaron estereopsis explorada mediante el test TNO y 2 sujetos no la presentaron. Tras un periodo oclusivo de 12 meses, 4 sujetos mostraron estereopsis y 1 sujeto no. Las diferencias entre ambas situaciones no fueron significativas (Prueba de McNemar, $P = 1$) (Fig. 53).

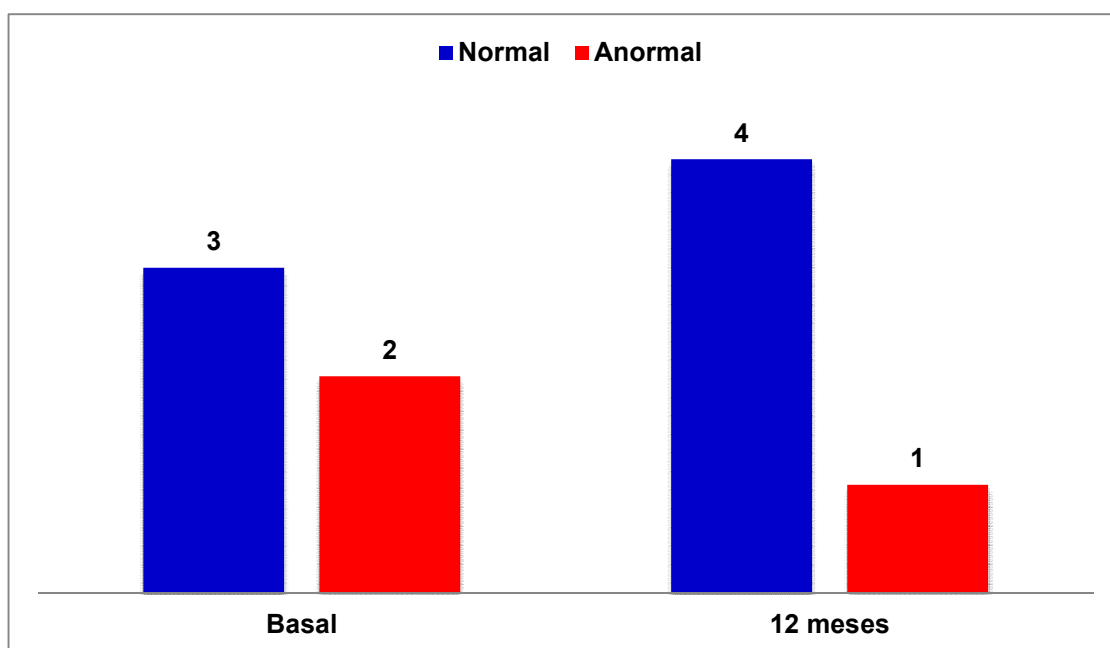


Fig. 53. Estereopsis. Diagrama de barras mostrando el número de sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante parche ocular, con y sin estereopsis a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión ($P = 1$).

Asimismo, en condiciones basales, de los 5 sujetos con ambliopía que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, 4 sujetos presentaron estereopsis explorada mediante el test TNO mientras que 1 sujeto no presentó estereopsis. Tras un periodo oclusivo de 12 meses, los 5 sujetos mostraron estereopsis, aunque las diferencias entre ambas situaciones no fueron significativas (Prueba de McNemar, $P = 1$) (Fig. 54).

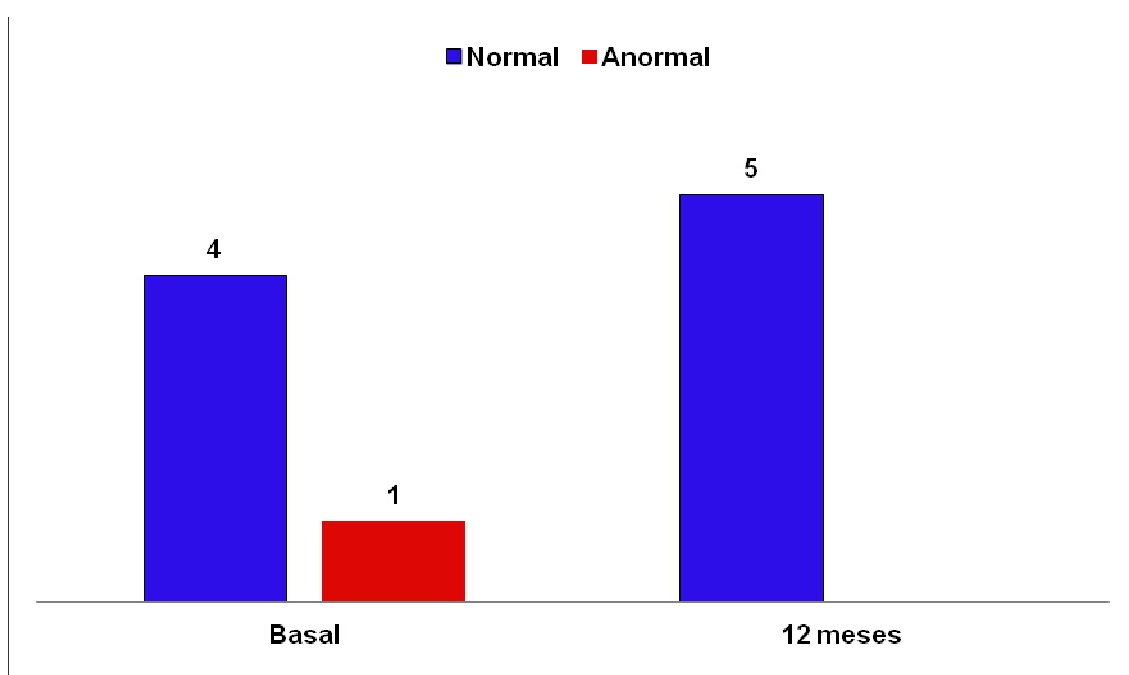


Fig. 54. Estereopsis. Diagrama de barras mostrando el número de sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora con LCPO, con y sin estereopsis a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión ($P = 1$).

2.3. Evaluación psicofísica mediante la perimetría estática automatizada

Respecto a los índices campimétricos, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, la media de la DM basal en el Grupo ambliopía fue de $-2,87 \pm 1,78$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $-2,43 \pm 1,12$ (Prueba t-Student, $P = 0,462$). En el Grupo no-ambliopía, la media de la DM basal fue de $-1,09 \pm 1,24$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $0,1 \pm 0,88$ (Prueba t-Student, $P = 0,112$). Asimismo, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, la media de la DM basal en el Grupo ambliopía fue de $-1,51 \pm 2,54$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $-0,95 \pm 1,63$ (Prueba t-Student, $P = 0,643$). En el Grupo no-ambliopía, la media de la DM basal fue de $-0,13 \pm 1,66$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $0,25 \pm 0,65$ (Prueba t-Student, $P = 0,814$).

Por otro lado, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, la media de la DSM basal en el Grupo ambliopía fue de $3,04 \pm 1,32$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $2,09 \pm 0,72$ (Prueba t-Student, $P = 0,033$). En el Grupo no-ambliopía, la media de la DSM basal fue de $2,09 \pm 0,77$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $1,51 \pm 0,21$ (Prueba t-Student, $P = 0,268$). Asimismo, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, la media de la DSM basal en el Grupo ambliopía fue de $2,88 \pm 1,6$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $2,14 \pm 0,58$ (Prueba t-Student, $P = 0,277$). En el Grupo no-ambliopía, la media de la DSM basal fue de $1,89 \pm 1,09$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $1,58 \pm 0,26$ (Prueba t-Student, $P = 0,477$).

En condiciones basales, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, 3 ojos con ambliopía presentaron una gráfica DT normal y en 2 ojos el análisis por clusters de la DT estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 12 meses, 4 ojos mostraron un análisis normal y 1 ojo lo mostró alterado (Prueba de McNemar, $P = 1$) (Fig.

55). Los ojos adelfos no presentaron clusters anómalos en la gráfica de la DT a nivel basal o tras el periodo oclusivo de 12 meses.

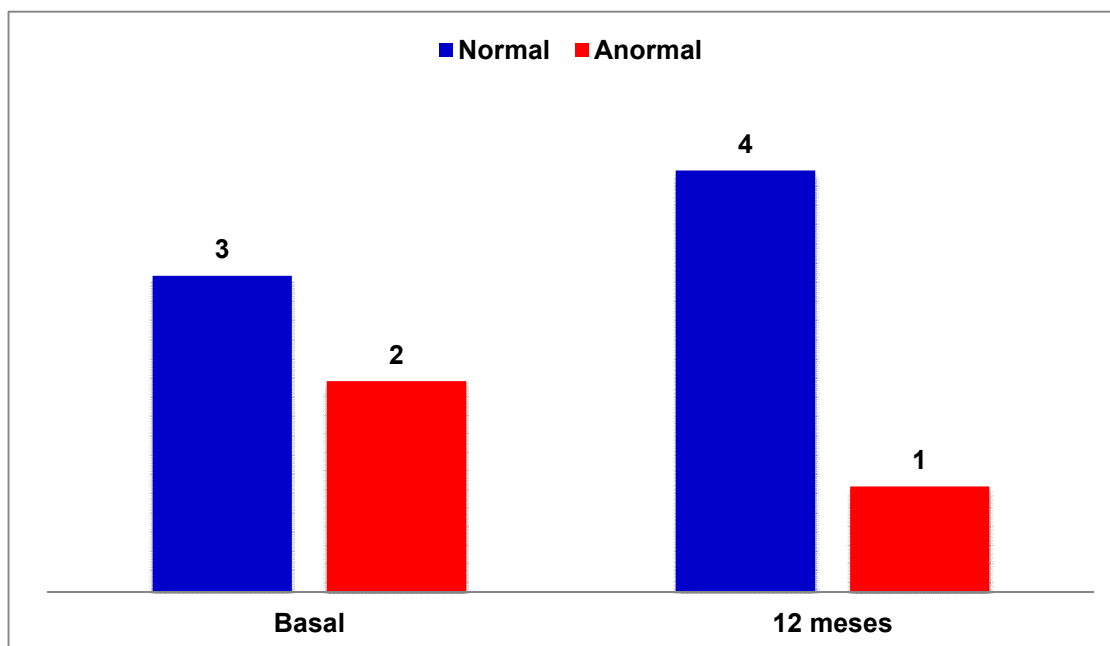


Fig. 55. Diagrama de barras mostrando el número de ojos ambliopes de los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora con parche ocular, con y sin clusters anómalos en la DT de la perimetría estática automatizada a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión ($P = 1$).

Por otra parte, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, a nivel basal, 2 ojos con ambliopía presentaron una gráfica DT normal y en 3 ojos el análisis por clusters de la DT estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 12 meses, 3 ojos mostraron un análisis normal y 2 ojos lo mostraron alterado (Prueba de McNemar, $P = 1$) (Fig. 56). Los ojos adelfos no presentaron clusters anómalos en la gráfica de la DT a nivel basal o tras el periodo oclusivo de 12 meses.

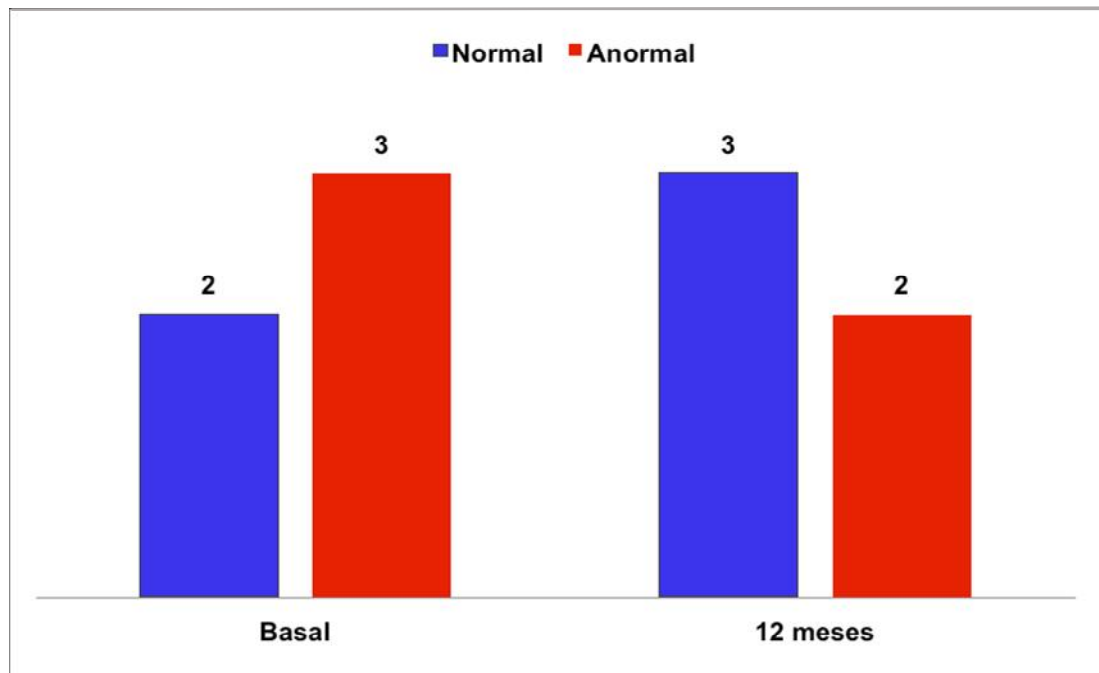


Fig. 56. Diagrama de barras mostrando el número de ojos ambliopes de los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora con LCPO, con y sin clusters anómalos en la desviación total de la perimetría estática automatizada a nivel basal y a los 12 meses post-oclusión ($P = 1$).

2.4. Evaluación neurofisiológica mediante los PEVmf

Análisis interocular y monocular de las amplitudes de los PEVmf

En condiciones basales, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, 1 ojo (20%) con ambliopía presentó un análisis interocular y monocular de amplitudes normal y en 4 ojos (80%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo, tanto de 6 como de 12 meses, no se observaron cambios significativos en el análisis de amplitudes del PEVmf (Test de Chi-cuadrado, $P = 1$) (Fig. 57 y Tabla 17).

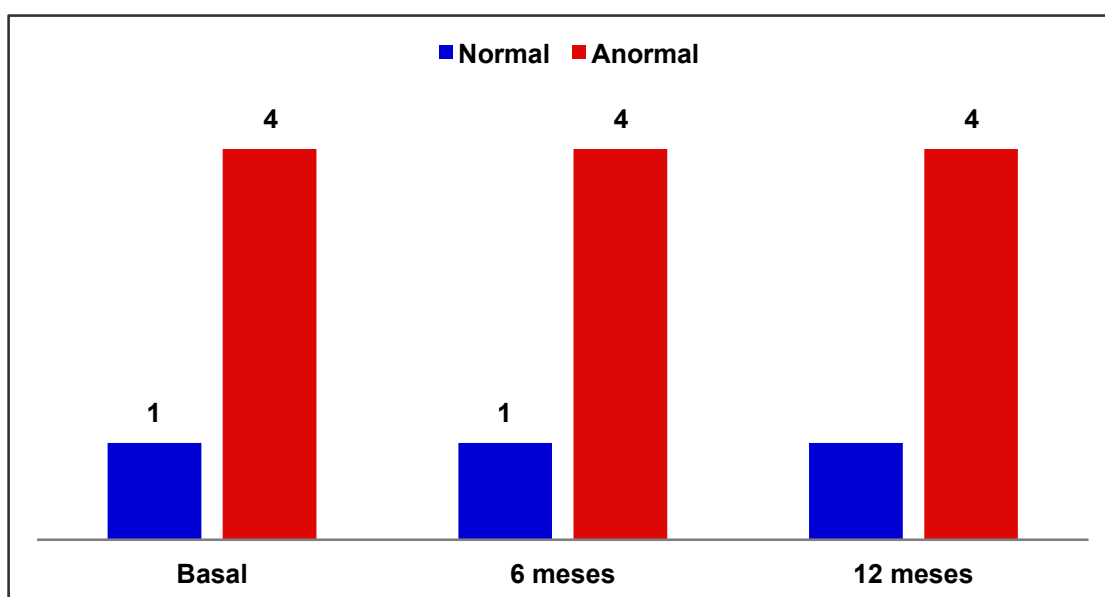


Fig. 57. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 1$).

Tres ojos (60%) adelfos, a nivel basal, presentaron un análisis interocular y monocular de amplitudes normal y en 2 ojos (40%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 meses, 3 ojos (60%) mostraron un análisis normal y 2 ojos (40%) lo mostraron alterado. Finalmente, a los 12 meses post-oclusión, solo 1 ojo (20%) mostró un análisis alterado (Test de Chi-cuadrado, $P = 0,478$) (Fig. 58).

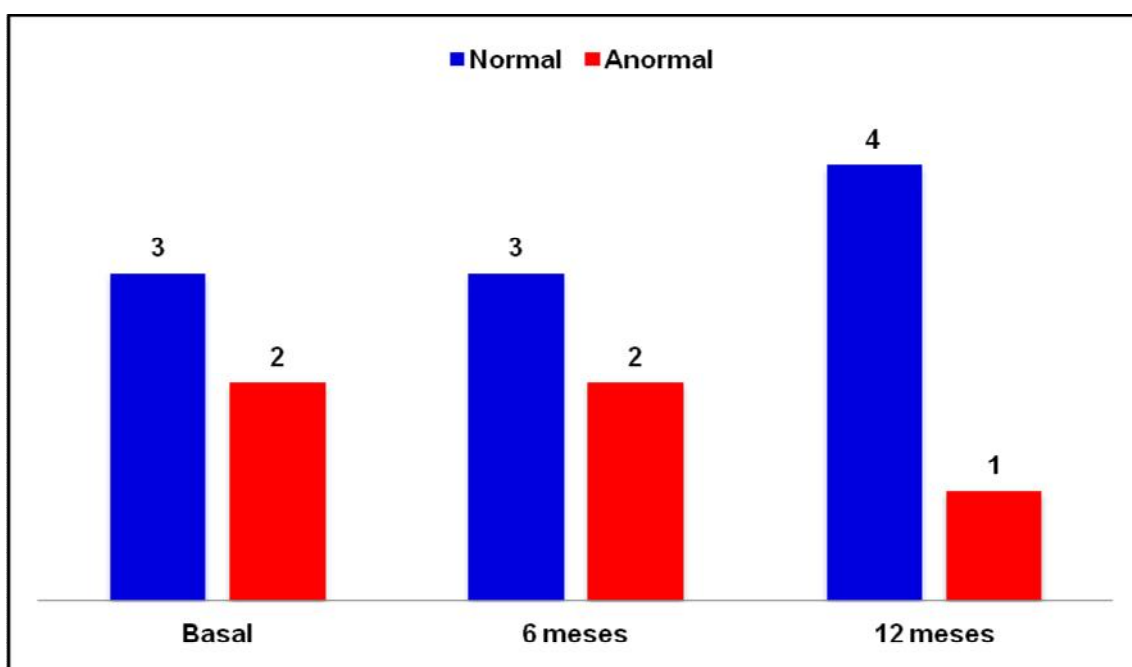


Fig. 58. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 0,478$).

En condiciones basales, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, 1 ojo (20%) con ambliopía presentó un análisis interocular y monocular de amplitudes normal y en 4 ojos

(80%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 y 12 meses, no se observaron variaciones en el número de ojos afectados (Test de Chi-cuadrado, $P = 1$) (Fig. 59 y Tabla 17).

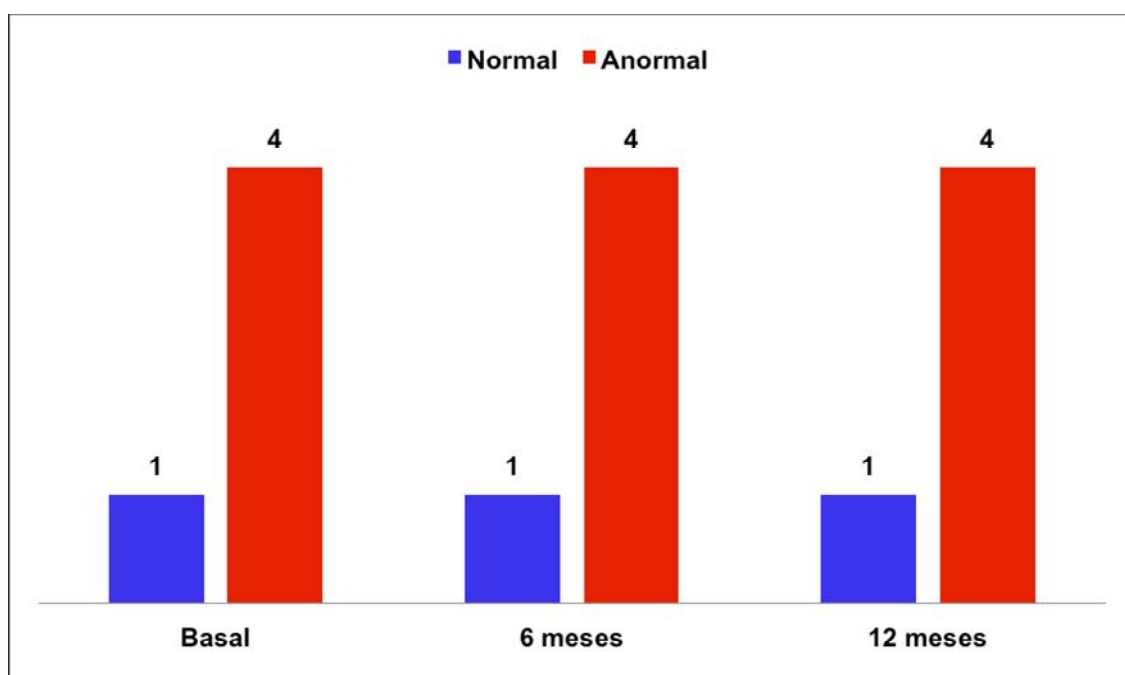


Fig. 59. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 1$).

A nivel basal, todos los ojos adelfos mostraron un análisis interocular y monocular de amplitudes normal. A los 12 meses post-oclusión, solo 1 ojo mostró un análisis alterado (Test de Chi-cuadrado, $P = 1$) (Fig. 60).

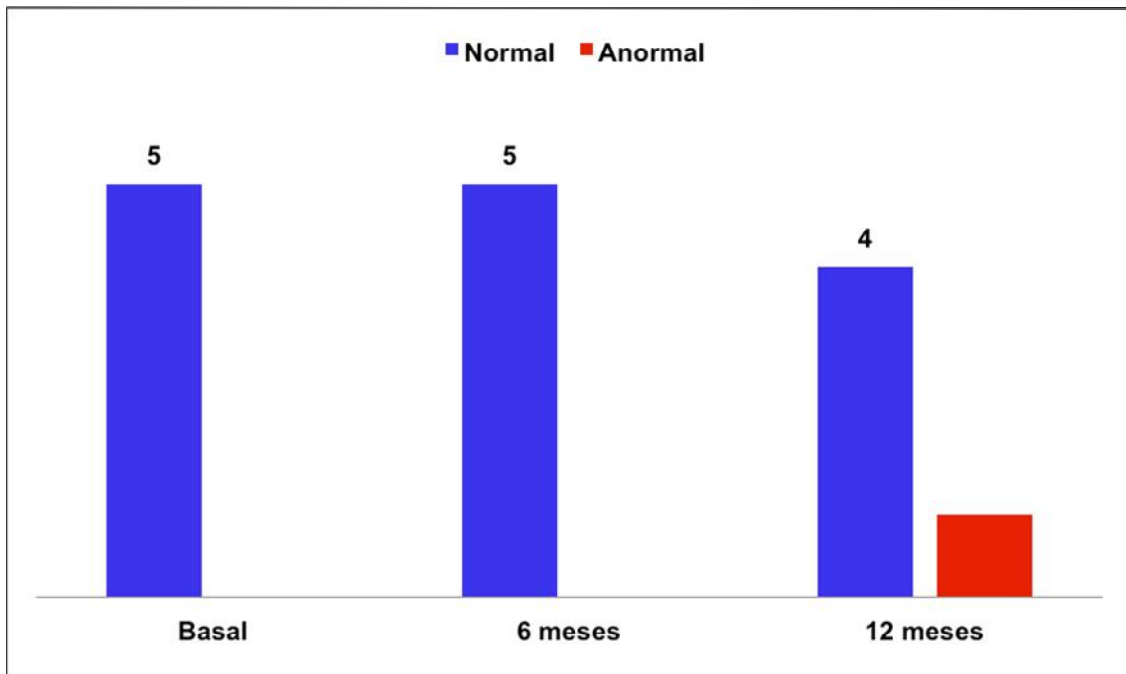


Fig. 60. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de amplitudes en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 1$).

Análisis interocular y monocular de las latencias de los PEVmf

En condiciones basales, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, 3 ojos (60%) con ambliopía presentaron un análisis interocular y monocular de latencias normal y en 2 ojos (40%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 meses, 3 ojos (60%) mostraron un análisis normal y 2 ojos (40%) lo mostraron alterado. Finalmente, a los 12 meses post-oclusión, ningún ojo mostró alteraciones en el análisis de latencias del PEVmf (Test de Chi-cuadrado, $P = 0,879$) (Fig. 61 y Tabla 17).

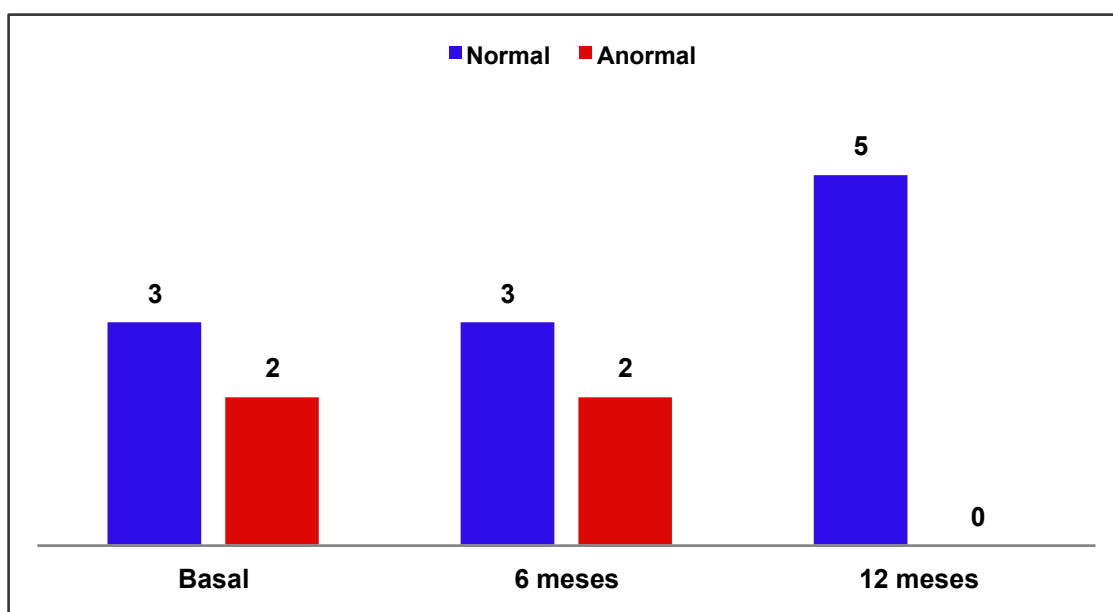


Fig. 61. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 0,879$).

Dos ojos (49%) adelfos, a nivel basal, presentaron un análisis interocular y monocular de latencias normal y en 3 ojos (50%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 meses, 4 ojos (80%) mostraron un análisis normal y 1 ojo (20%) lo mostró alterado. Finalmente, a los 12 meses post-oclusión, 2 ojos (40%) mostraron un análisis alterado (Test de Chi-cuadrado, $P = 0,645$) (Fig. 62).

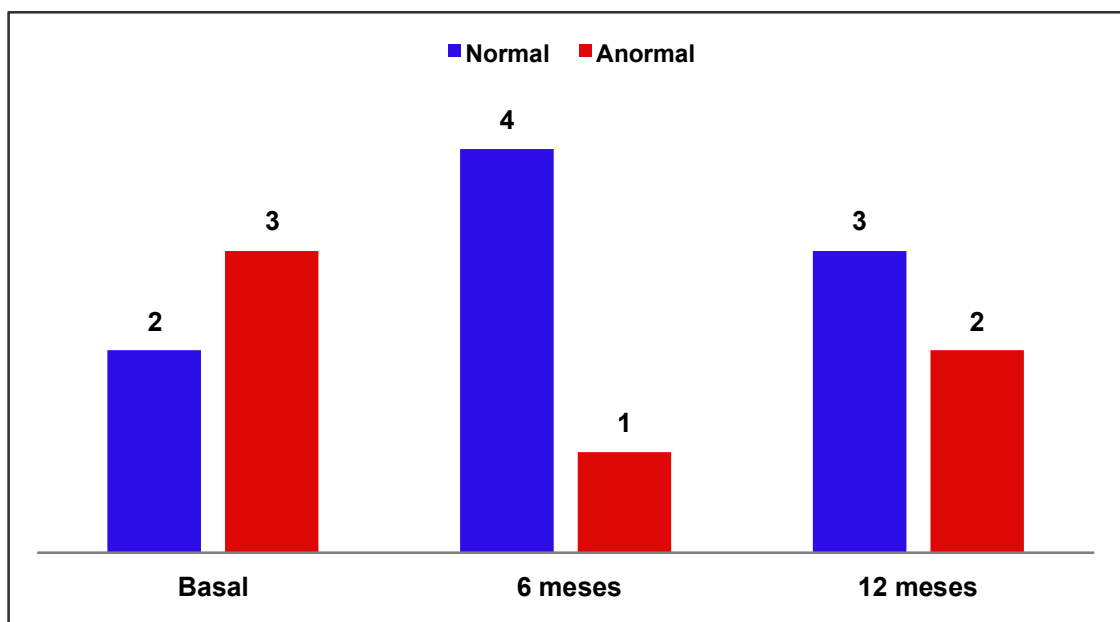


Fig. 62. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 0,645$).

En condiciones basales, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, 1 ojo (20%) con ambliopía presentó un análisis interocular y monocular de latencias normal y en 4 ojos (80%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 meses, 3 ojos (60%) mostraron un análisis normal y 2 ojos (40%) lo mostraron alterado. Finalmente, a los 12 meses post-oclusión, 3 ojos (60%) mostraron un análisis alterado (Test de Chi-cuadrado, $P = 0,764$) (Fig. 63 y Tabla 17).

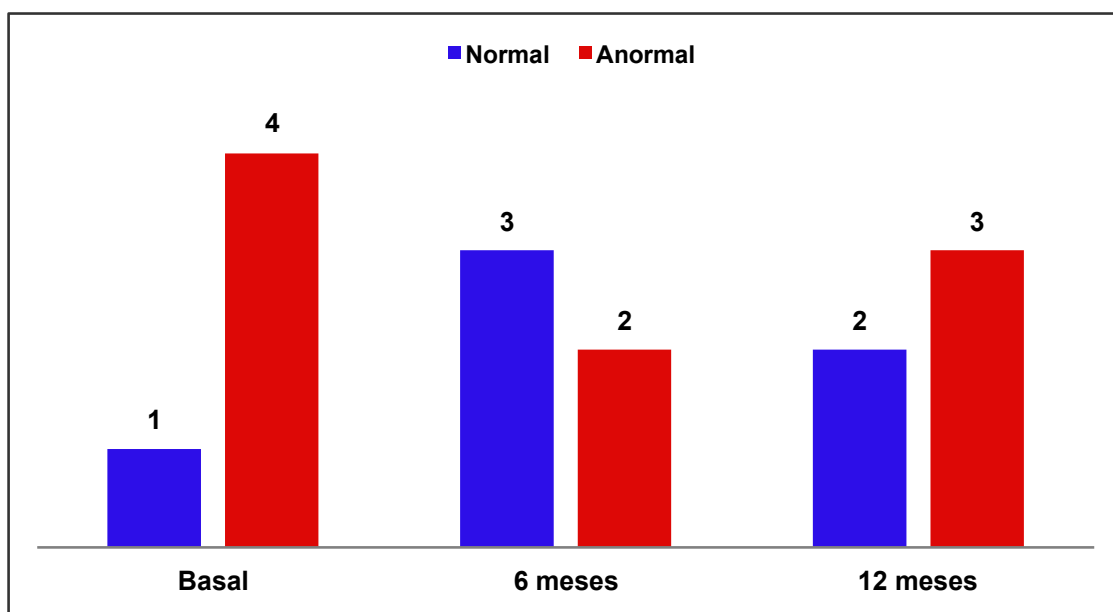


Fig. 63. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 0,764$).

A nivel basal, cuatro ojos (80%) adelfos presentaron un análisis interocular y monocular de latencias normal y en 1 ojo (20%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 meses, 4 ojos (80%) mostraron un análisis normal y 1 ojo (20%) lo mostró alterado. Finalmente, a los 12 meses post-oclusión, todos ojos adelfos (100%) mostraron un análisis normal (Test de Chi-cuadrado, $P = 1$) (Fig. 64).

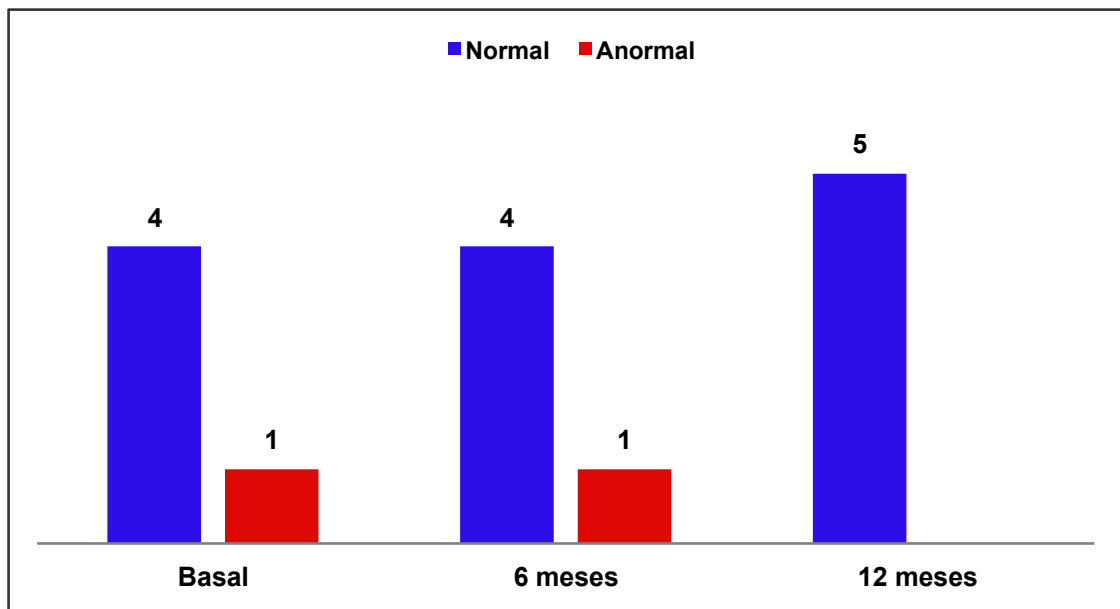


Fig. 64. Diagrama de barras mostrando el análisis interocular y monocular de latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 1$).

Análisis combinado de amplitudes y latencias de los PEVmf

En condiciones basales, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, 5 ojos (100%) con ambliopía presentaron un análisis combinado de amplitudes y latencias alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 y 12 meses, no se observaron cambios en el número de ojos que mostraron el análisis alterado (Test de Chi-cuadrado, $P = 1$) (Fig. 65 y Tabla 17).

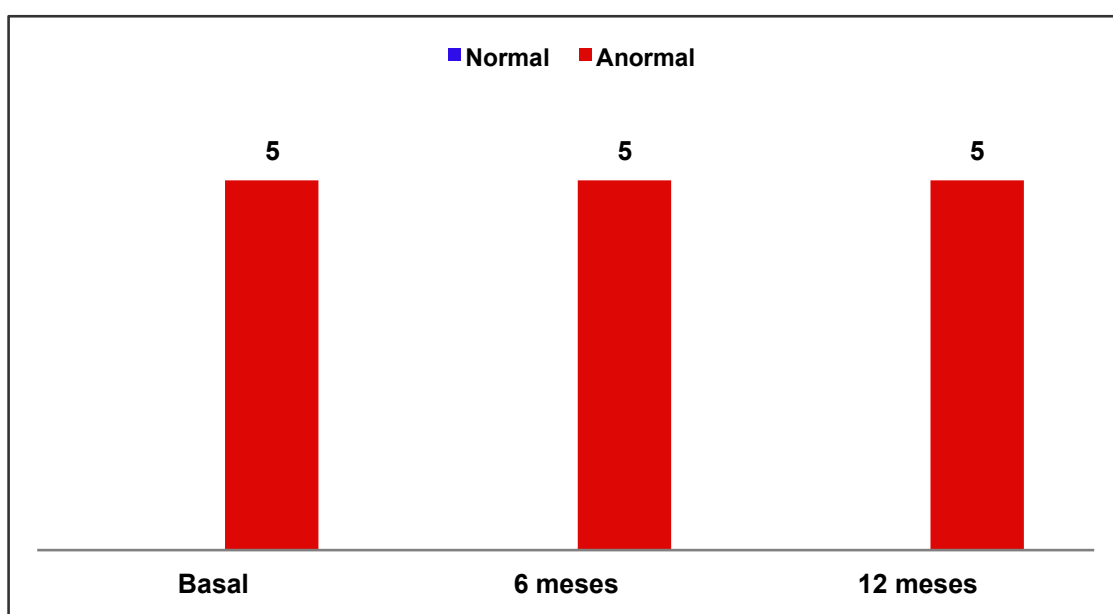


Fig. 65. Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de amplitudes y latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 1$).

Cuatro ojos (80%) adelfos, a nivel basal, presentaron un análisis combinado de amplitudes y latencias normal y en 1 ojo (20%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 meses, 3 ojos (60%) mostraron un análisis normal y 2 ojos (40%) lo mostraron alterado. Finalmente, a los 12

meses post-oclusión, 1 ojo (20%) mostraron un análisis alterado (Test de Chi-cuadrado, $P = 0,678$) (Fig. 66).

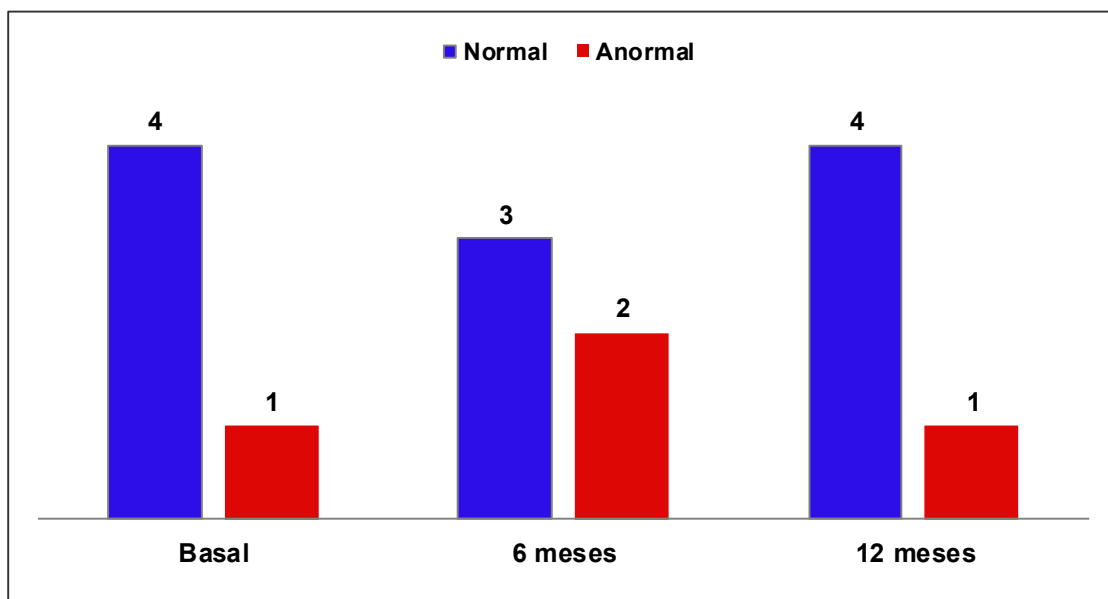


Fig. 66. Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de amplitudes y latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 0,678$).

En condiciones basales, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, 5 ojos (100%) con ambliopía presentaron un análisis combinado de amplitudes y latencias alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 y 12 meses, 1 ojo (20%) mostró un análisis normal y 4 ojos (80%) lo mostraron alterado (Test de Chi-cuadrado, $P = 1$) (Fig. 67 y Tabla 17).

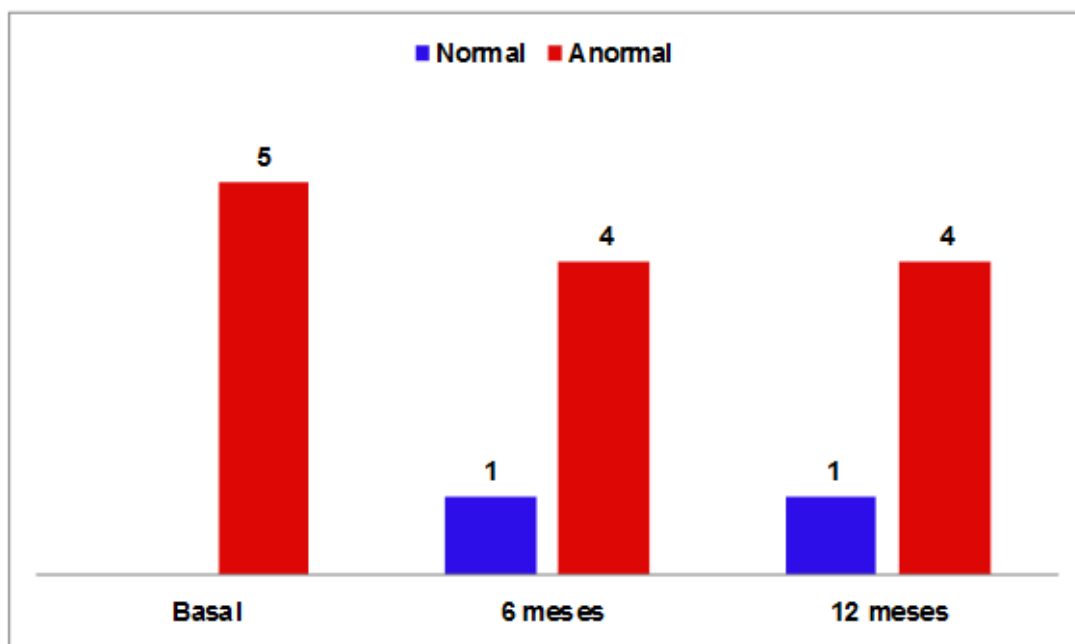


Fig. 67. Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de amplitudes y latencias en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 1$).

Cuatro ojos (80%) adelfos, a nivel basal, presentaron un análisis combinado de amplitudes y latencias normal y en 1 ojo (20%) el análisis estaba alterado. Tras un periodo oclusivo de 6 meses y 12 meses, no hubieron modificaciones respecto al número de ojos afectados (Test de Chi-cuadrado, $P = 1$) (Fig. 68).

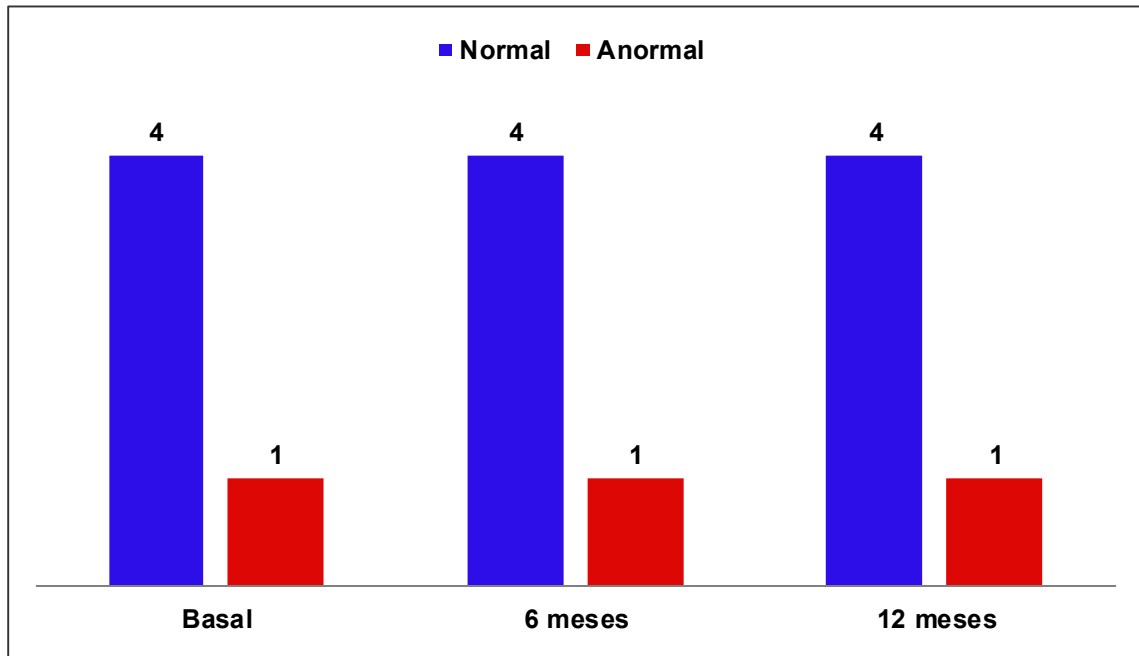


Fig. 68. Diagrama de barras mostrando el análisis combinado de amplitudes y latencias en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 1$).

Tabla 17. Diferencias basal vs post-oclusión en los análisis del PEVmf

	<i>Basal</i>	<i>6 meses</i>	<i>12 meses</i>
Oclusión con parche ocular			
Análisis interocular y monocular de amplitudes	4 (80%)	4 (80%)	4 (80%)
Análisis interocular y monocular de latencias	2 (40%)	2 (40%)	0 (0%)
Análisis combinado de amplitudes y latencias	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
Oclusión con LCPO			
Análisis interocular y monocular de amplitudes	4 (80%)	4 (80%)	4 (80%)
Análisis interocular y monocular de latencias	4 (80%)	2 (40%)	3 (60%)
Análisis combinado de amplitudes y latencias	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)

Evaluación de la latencia media monocular

En los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, la media de la latencia monocular basal en el Grupo ambliopía fue de $1,52 \pm 1,03$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $1,97 \pm 2,29$ (Test de Wilcoxon, $P = 0,843$) (Fig. 69). Mientras que en el Grupo no-ambliopía, la media de la latencia monocular basal fue de $4,2 \pm 2,74$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $4,38 \pm 3,97$ (Test de Wilcoxon, $P = 0,853$) (Fig. 70).

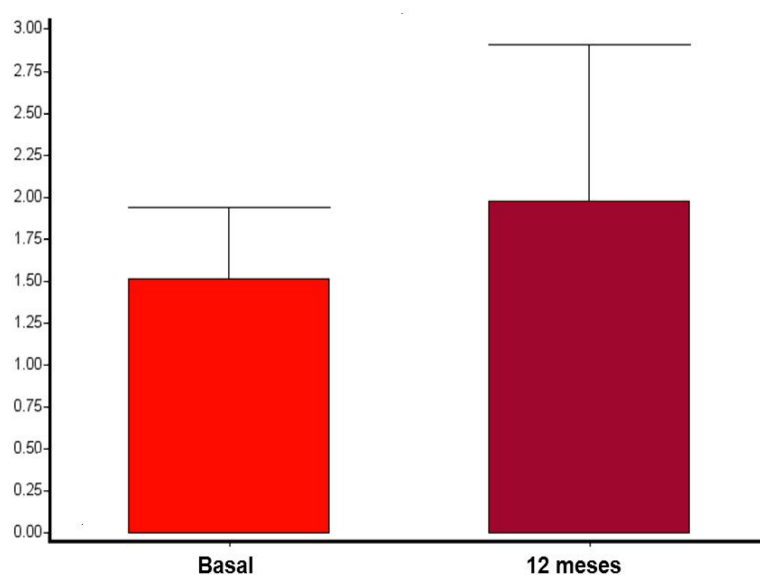


Fig. 69. Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 0,843$).

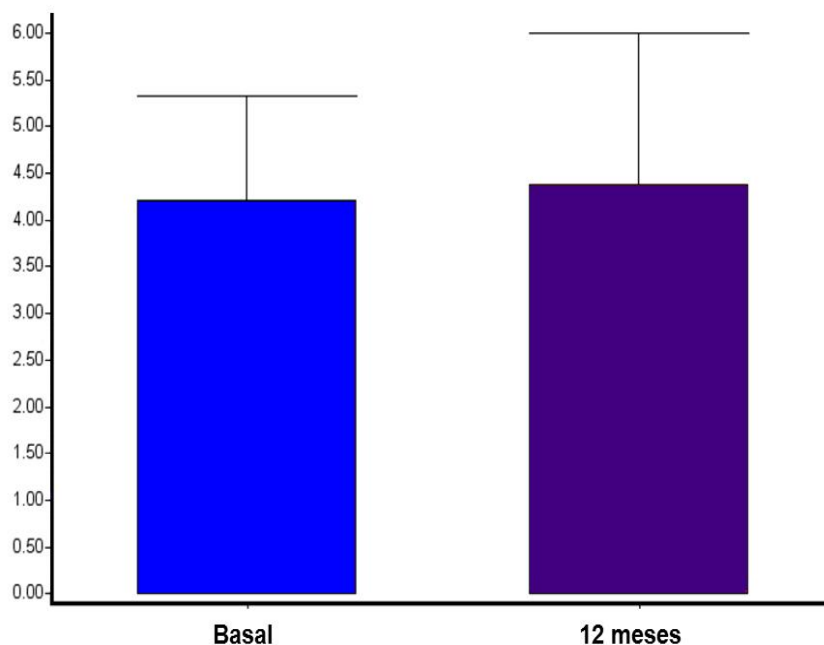


Fig. 70. Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron parche ocular ($P = 0,853$).

Asimismo, en los sujetos que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, la media de la latencia monocular basal en el Grupo ambliopía fue de $1,65 \pm 1,73$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $1,44 \pm 1,49$ (Test de Wilcoxon, $P = 0,873$) (Fig. 71). En el Grupo no-ambliopía, la media de la latencia monocular basal fue de $3,9 \pm 2,3$ y a los 12 meses post-oclusión fue de $3,91 \pm 2,3$ (Test de Wilcoxon, $P = 0,467$) (Fig. 72).

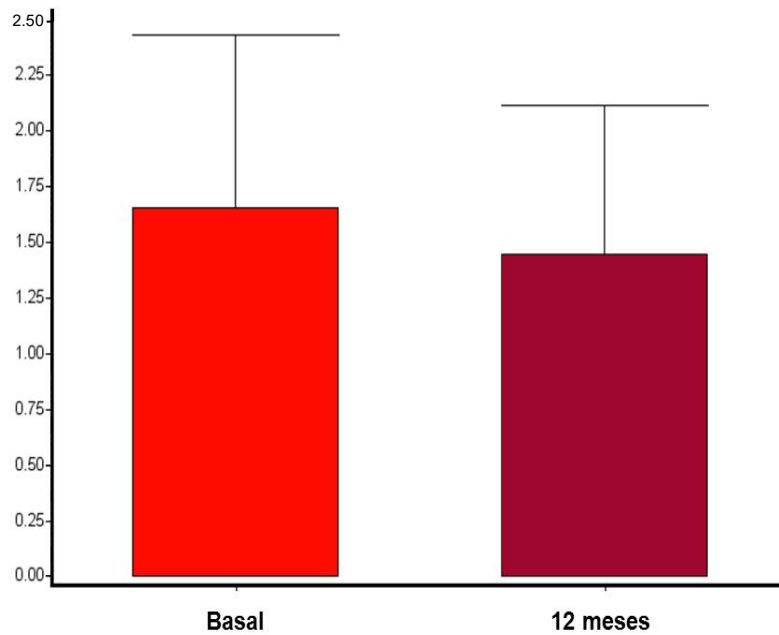


Fig. 71. Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos ambliopes de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 0,873$).

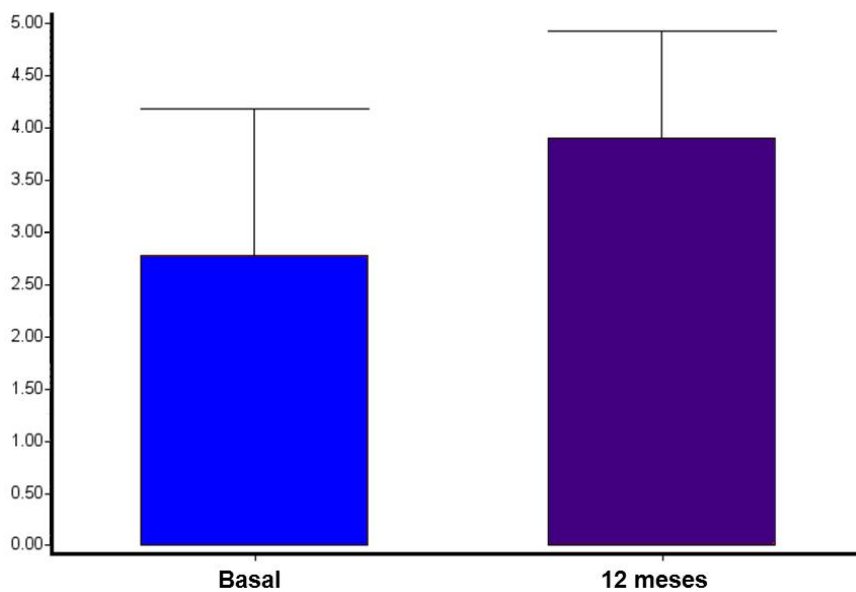


Fig. 72. Diagrama de barras mostrando las variaciones de la latencia media monocular entre basal y 12 meses post-oclusión en los ojos adelfos de los sujetos que utilizaron LCPO ($P = 0,467$).

2.5. Test de calidad de vida relacionada con la salud (NEI VFQ-25)

En condiciones basales, la puntuación media del cuestionario NEI VFQ-25 en los sujetos ambliopes que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular fue $94,26 \pm 2,64$; mientras que tras la terapia oclusiva, la puntuación media fue $95,4 \pm 2,54$. Las diferencias entre ambos resultados no fueron significativas (Prueba t-Student, $P = 0,08$). En Fig. 73 se muestra la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en cada uno de los sujetos de este grupo.

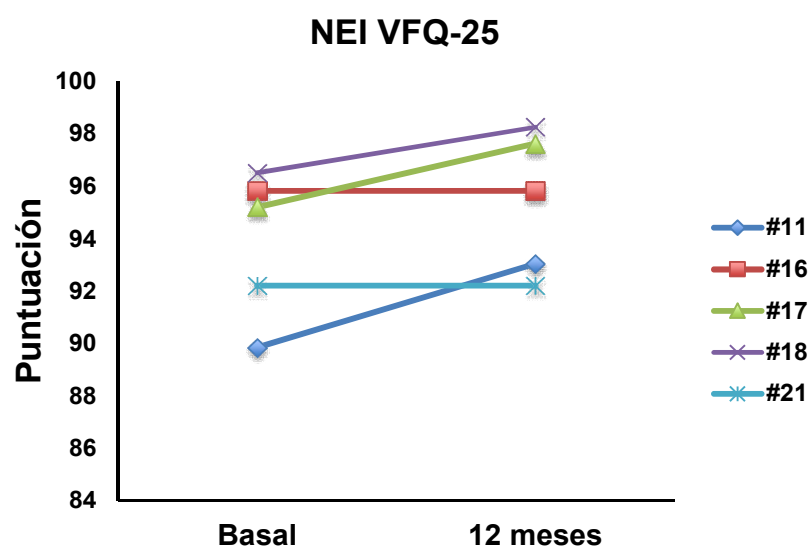


Fig. 73. Variaciones en la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en los sujetos ambliopes que utilizaron parche ocular durante el periodo de neurorrehabilitación visual ($P = 0,08$).

Respecto a los sujetos ambliopes que se sometieron a terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de LCPO, en condiciones basales, la puntuación media del cuestionario NEI VFQ-25 fue $86,8 \pm 7,23$; mientras que tras la terapia oclusiva, la puntuación media fue $92,6 \pm 7,49$. Las diferencias entre ambas situaciones fueron significativas (Prueba t-Student, $P = 0,025$). En

Fig. 74 se muestra la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en cada uno de los sujetos de este grupo.

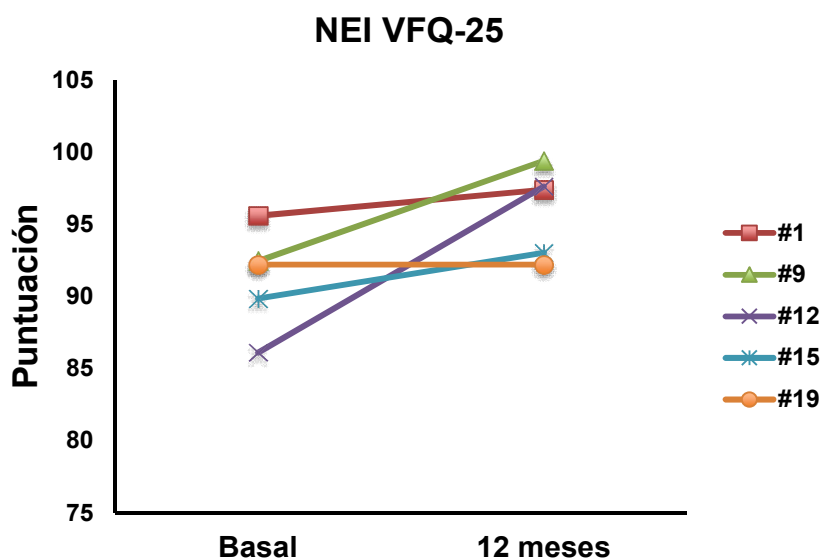


Fig. 74. Variaciones en la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en los sujetos ambliopes que utilizaron LCPO durante el periodo de neurorrehabilitación visual ($P = 0,025$).

Las diferencias interoculares (ojo no ambliope y ojo ambliope) en la MAVC post-oclusión a los 12 meses, de cada uno de los sujetos que realizaron terapia neurorrehabilitadora mediante el uso de parche ocular, no se correlacionaron significativamente con la puntuación post-oclusión del cuestionario NEI VFQ-25 (Spearman, $r = -0,618$, $P = 0,191$) (Fig. 75).

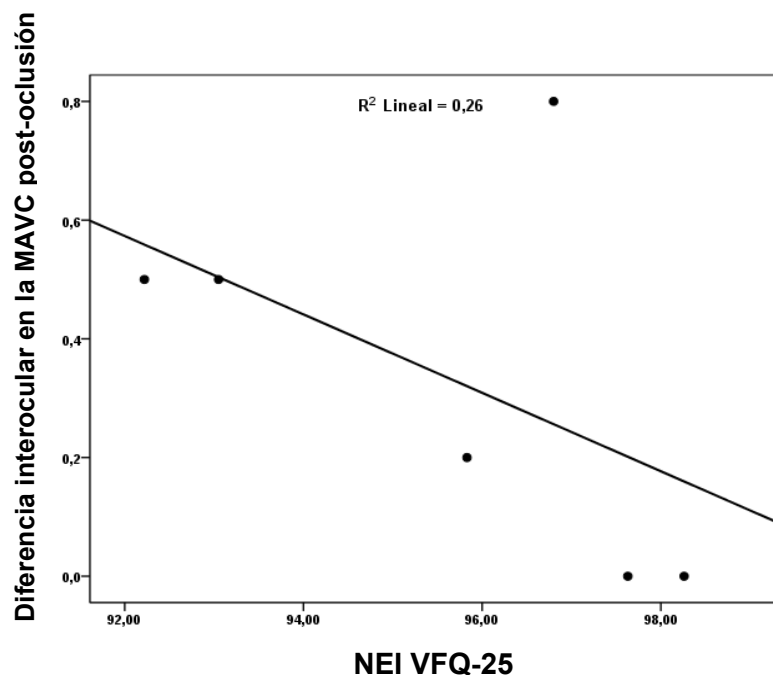


Fig. 75. Correlación entre las diferencias interoculares de la MAVC post-oclusión 12 meses y la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en sujetos ambliopes que realizaron oclusiones con parche ocular (Spearman, $P = 0,191$).

Las diferencias interoculares (ojo no ambliope y ojo ambliope) en la MAVC post-oclusión a los 12 meses, de los sujetos que realizaron terapia neurorrehabilitadora mediante LCPO, no se correlacionaron significativamente con la puntuación post-oclusión del cuestionario NEI VFQ-25 (Spearman, $r = -0,224$, $P = 0,718$) (Fig. 76).

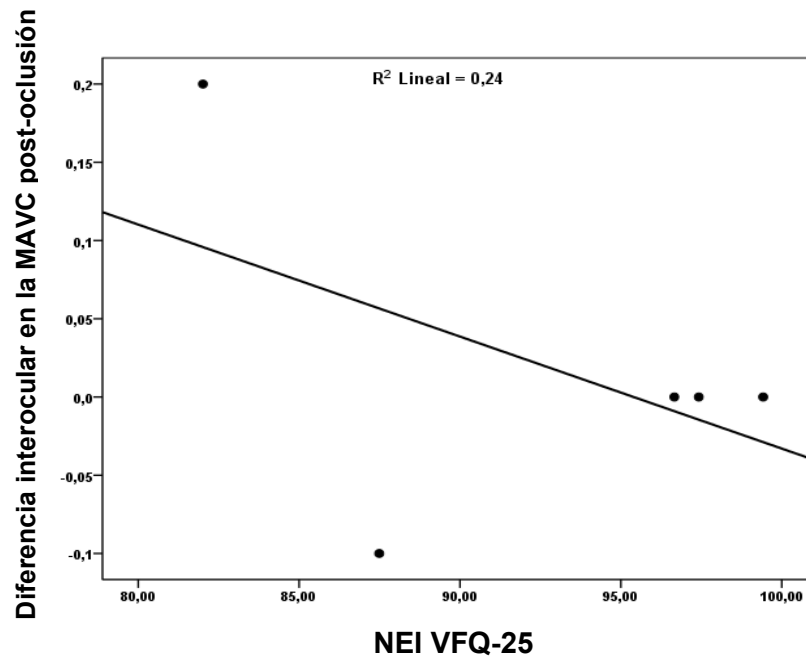
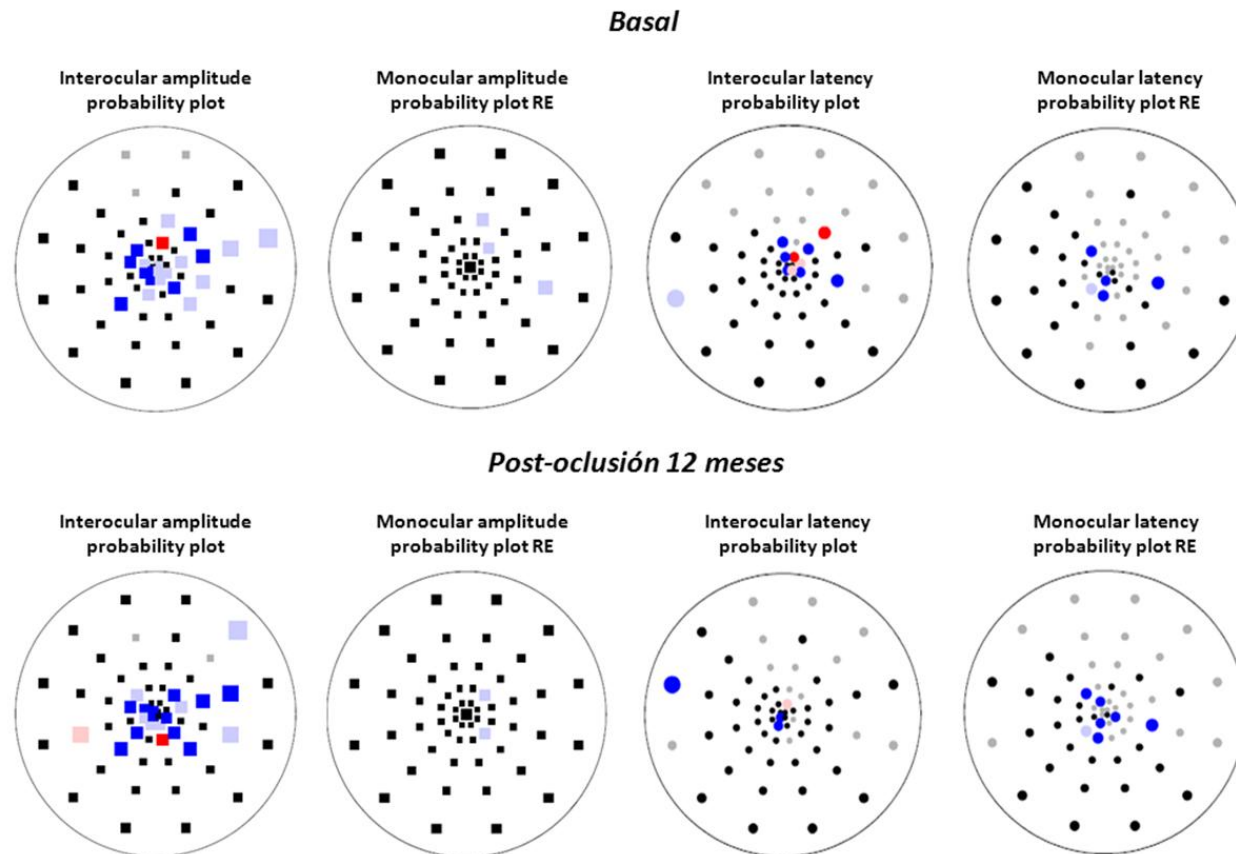
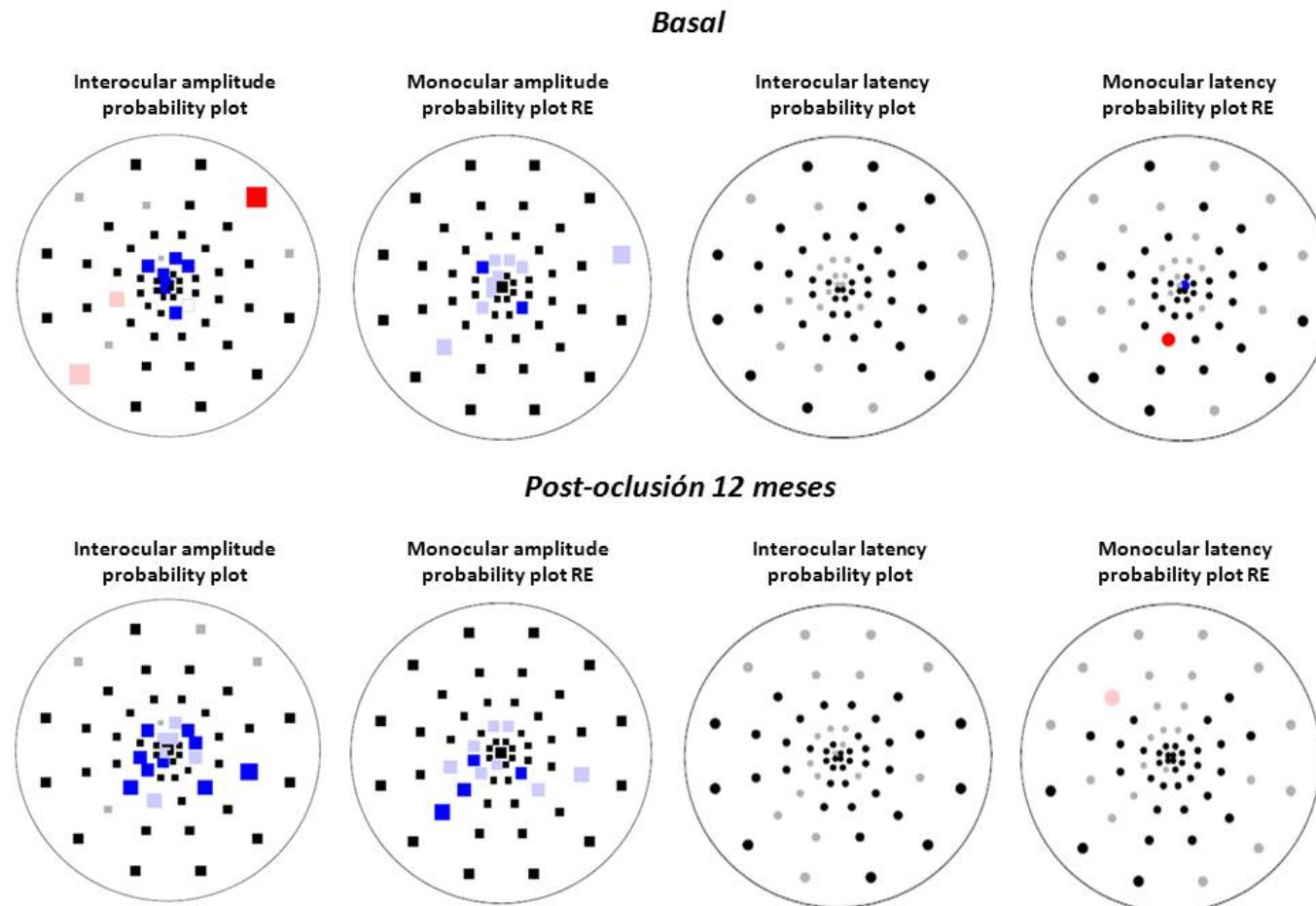


Fig. 76. Correlación entre las diferencias interoculares de la MAVC post-oclusión 12 meses y la puntuación del cuestionario NEI VFQ-25 en sujetos ambliopes que realizaron oclusiones con LCPO (Spearman, $P = 0,718$).



Paciente #21.- Mujer de 43 años con ambliopía anisométrica en OD. A nivel basal, presentaba una MAVC de 0,3 logMAR en OD y los análisis interocular de amplitudes e interocular y monocular de latencias fueron anormales (OD, azul). Tras el periodo neurorrehabilitador con parche ocular, la MAVC en OD fue de 0,0 logMAR, sin cambios en las gráficas de amplitudes y latencias del PEVmf en el OD. El ojo adelfo, a nivel basal, mostraba clusters anómalos en el análisis interocular de latencias del PEVmf (OI, rojo) que se normalizaron a los 12 meses post-oclusión.



Paciente #12.- Mujer de 46 años con ambliopía estrábica en OD. A nivel basal, presentaba una MAVC de 0,1 logMAR en OD y los análisis interocular y monocular de amplitudes fueron anormales (OD, azul). Tras el periodo neurorrehabilitador con LCPO, la MAVC en OD fue de 0,0 logMAR, sin cambios en las gráficas de amplitudes y latencias del PEVmf.

DISCUSIÓN

1. Las latencias y amplitudes de los PEVmf están significativamente alteradas en los ojos ambliopes y adelfos

Los PEVmf proporcionan un análisis objetivo y detallado de la vía visual y de los cambios que ocurren en la ambliopía.^{131, 232} En nuestro estudio hemos observado como las amplitudes y latencias de los PEVmf en los ojos con ambliopía y sus ojos adelfos estaban significativamente alterados. En los ojos ambliopes por anisometropía, el 80% de los ojos con ambliopía y el 13,3% de los ojos adelfos presentaron defectos en las amplitudes, mientras que las latencias eran anormales en el 66,6% de los ojos ambliopes y el 26,6% de los adelfos. Por otro lado, en la ambliopía estrábica observamos defectos de las amplitudes en el 100% de los ojos ambliopes y sus ojos adelfos, y defectos en las latencias en un 40% de los ojos. Estas alteraciones observadas en los PEVmf de ambos ojos, reflejarían un desequilibrio del procesamiento de la información en la vía visual, como ya describieron Hubel y Wiesel²³³ y apoyarían la hipótesis que sugiere que la ambliopía es esencialmente un proceso de origen cortical estriado y extraestriado, en el cual las funciones visuales de ambos ojos, ambliope y adelfo, están alteradas.^{234, 235}

Nuestros hallazgos coinciden con estudios electrofisiológicos previos en sujetos ambliopes (Tabla 18), en los que se ha visto una reducción de las respuestas de las amplitudes y un alargamiento de las latencias utilizando PEVc y PEVmf, tanto en los ojos ambliopes como en sus adelfos.^{35, 36, 126, 236, 237} La prolongación de las latencias sería el resultado de una reducción de la eficacia sináptica excitatoria a nivel cortical, que permite alcanzar una sumación de potenciales excitatorios postsinápticos en un corto periodo de tiempo.²³⁹ Estos cambios en las latencias y la reducción de las amplitudes del PEVmf, son más significativas en la región foveal que en la periferia,^{237, 238} en concordancia con estudios psicofísicos en los que se ha observado un mayor déficit visual en la fovea y en el hemicampo temporal en la ambliopía.¹⁴⁵

Tabla 18. Cambios en las amplitudes y latencias de los PEVmf en la ambliopía anisométrica y estrábica

Referencia	Tipo ambliopía	Parámetros analizados	Conclusiones
Moschos et al. ²³⁸	Anisométrica	Amplitudes y latencias	Amplitudes disminuidas y latencias alargadas, mayores en región foveal en ojos ambliopes
Zhang et al. ²³⁶	Estrábica	Amplitudes y latencias	Amplitudes disminuidas y latencias acortadas en ojos ambliopes y adelfos (<18 meses vida) y latencias alargadas en ojos ambliopes (>18 meses vida)
Yu et al. ²³⁷	Anisométrica y estrábica	Amplitudes y latencias	Amplitudes disminuidas y latencias alargadas mayores en región central y temporal en ojos ambliopes
Greenstein et al. ¹³⁶	Estrábica	Amplitudes y latencias	Latencias acortadas en ojos ambliopes (<18 meses vida)
Pérez-Rico et al. ¹⁵⁰	Anisométrica y estrábica	Amplitudes y latencias	Amplitudes disminuidas y latencias alargadas en ojos ambliopes y adelfos

Distintos autores, mediante estudios electrofisiológicos, han observado que la edad de inicio de la ambliopía es un factor significativo en los diferentes cambios que se observan en las latencias de las respuestas de los PEV.^{136, 236} Así, en las ambliopías estrábicas de inicio precoz (antes de los 18 meses de vida), se ha descrito que las latencias están significativamente acortadas en los ojos ambliopes y adelfos, mientras que en las ambliopías de inicio tardío (después de los 18 meses de vida), las latencias están prolongadas.⁵⁰ En estudios experimentales en primates, se ha descrito que tras la privación monocular, aumenta el ratio de las capas magnocelular/parvocelular en el CGL.⁸¹ Por lo tanto, estos cambios podrían deberse a diferentes mecanismos

fisiopatológicos a nivel del córtex que ocurrirían según la edad de inicio de la ambliopía.⁵⁰ Asimismo, se podría también discutir que las alteraciones en las latencias del PEVmf puedan ser debidas a una disfunción de los fotorreceptores en la ambliopía, pero los registros de ERG estándar de campo completo han descartado esta hipótesis.

Una limitación técnica de los PEVmf en el estudio de la ambliopía, es la existencia de una fijación foveolar excéntrica o inestable, lo que podría provocar que los resultados sean de difícil interpretación y no reflejen la verdadera naturaleza y el alcance de los déficits sensoriales en la ambliopía.²⁴⁰ Las señales eléctricas registradas mediante PEVmf esencialmente representan la actividad eléctrica de las neuronas en el área V1. Estas respuestas de V1, procedentes de los 5º centrales del CV, pueden afectarse fácilmente por cualquier pequeña inestabilidad en la fijación.²⁴⁰ Por esta razón, en nuestro estudio no incluimos individuos ambliopes que tuviesen una fijación foveal anómala.

2. Los PEVmf detectan más defectos campimétricos en la ambliopía que la perimetría estática automatizada

En nuestro estudio, los PEVmf detectaron defectos campimétricos de forma más significativa en los ojos ambliopes y adelfos que la perimetría estática automatizada. Así, en la perimetría estática automatizada, la sensibilidad foveal y la DM, estaban significativamente disminuidas en los ojos ambliopes en comparación con los adelfos que no mostraron cambios significativos respecto a los controles. En la ambliopía anisométrica, el 53,3% de los ojos con ambliopía y el 6,6% de los ojos adelfos presentaban escotomas mediante perimetría estática automatizada, mientras que los PEVmf detectaron defectos en el 100% y 33,3% de los ojos ambliopes y adelfos, respectivamente. Por otro lado, en la ambliopía estrábica, estos defectos se observaron en un 40% de los ojos ambliopes y sus adelfos mediante perimetría estática automatizada y en el 100% de ambos ojos con PEVmf. Por lo tanto, aunque ambas técnicas perimétricas son capaces de detectar anomalías en la ambliopía, los PEVmf detectaron mayor número de defectos en los ojos ambliopes que la perimetría estática automatizada y además, evidenciaron que los ojos adelfos estaban alterados de forma significativa. Este hecho es esperable debido a la capacidad de los PEVmf para detectar de forma objetiva defectos de conducción en la vía visual.

La mayoría de estos escotomas estaban localizados de forma característica en las áreas centrales y paracentrales del CV con una concordancia topográfica significativa entre la perimetría estática automatizada y los PEVmf. Nuestros resultados coinciden con los de Yu et al.²³⁷ que también han observado latencias más prolongadas y amplitudes reducidas de los PEVmf en la región central y temporal del CV. En nuestro estudio, la perimetría estática automatizada mostró una disminución generalizada de la sensibilidad en los ojos ambliopes, pero no en los ojos adelfos. Sin embargo, los resultados del PEVmf mostraron cambios significativos en los ojos adelfos, de acuerdo

con estudios previos.^{236, 237} Este resultado no es sorprendente ya que el test 24-2 de la perimetría estática automatizada sólo analiza un punto en la fóvea y cuatro puntos centrales en un radio de 4,2° desde el punto de fijación.^{241, 242}

Se ha descrito que existe una relación lineal entre la disminución de la sensibilidad de la perimetría estática automatizada y los PEVmf en diferentes tipos de neuropatías ópticas.¹³⁵ Este modelo, asume que existe una relación entre la reducción de la amplitud del PEVmf y la pérdida de CGR y por otra parte, entre la disminución de la sensibilidad visual detectada por perimetría y la pérdida de CGR. Así, una pérdida local del 50% de CGR, conduciría a una disminución de la sensibilidad de 3 dB en el CV y a una reducción también de 3 dB en las respuestas de las amplitudes de los PEVmf. Sin embargo, en la ambliopía no se ha observado esta relación lineal, posiblemente debido a que los mecanismos fisiopatológicos implicados afectan tanto a las áreas corticales estriadas como extraestriadas.^{150, 74}

Los PEVmf presentan diversas ventajas en el estudio de la ambliopía respecto la perimetría estática automatizada. La perimetría estática automatizada es una prueba psicofísica que en pacientes poco colaboradores y mayores, ofrece bajos índices de fiabilidad. Los PEVmf permiten detectar con más sensibilidad defectos localizados en los 10° centrales.²³⁷ Así, diversos estudios han constatado que los PEVmf pueden constituir una buena alternativa clínica para aquellos pacientes poco colaboradores en la perimetría estática automatizada y con bajos índices de fiabilidad.^{243, 131} Sin embargo, los defectos campimétricos superiores y periféricos suelen ser más complejos de detectar por el PEVmf ya que representan un área cortical más profunda, situada por detrás de la cisura calcarina.

3. La ausencia de anomalías estructurales en la retina apoya un origen esencialmente cortical en la ambliopía

Estudios preliminares en la ambliopía han mostrado resultados contradictorios al evaluar el espesor de la CFNR y la topografía foveal mediante OCT (Tabla 19).^{37, 38, 40, 164, 244, 245} En este sentido, nuestros resultados sugieren que la estructura de la retina, especialmente la CFNR y el área foveal, no muestra cambios significativos en los ojos ambliopes y adelfos, en concordancia con los hallazgos de otros estudios OCT recientes.^{40, 163, 246, 247} Estos datos apoyarían estudios experimentales previos en primates ambliopes, en los que se ha observado que la retina era estructural y funcionalmente normal.^{68, 248} Asimismo, estudios neurofisiológicos han obtenido registros ERG normales en sujetos con ambliopía anisométrica.⁵⁴ La ausencia de anomalías estructurales en la retina de los ojos ambliopes y de sus adelfos sugeriría un origen cortical y extracortical de la ambliopía, lo que apoyaría nuestros resultados obtenidos mediante los PEVmf.⁶⁸

Se ha sugerido que la ambliopía puede afectar a la maduración postnatal de la retina, incluyendo la reducción postnatal de las CGR lo que conduciría a un aumento del espesor de la CFNR en los ojos ambliopes, demostrable mediante OCT.³⁷ Así, varios estudios han observado en ojos ambliopes por anisometropía, un engrosamiento de la CFNR respecto a los ojos adelfos. Por otro lado, otros investigadores no han encontrado diferencias significativas en la CFNR en comparación a los controles (Tabla 19). La mayoría de estos estudios con OCT incluyeron casos con ambliopía por anisometropía y no corrigieron los errores de magnificación ocular relacionados con el error refractivo y la longitud axial. Por este motivo, en nuestro estudio, los ojos de sujetos con errores refractivos altos fueron excluidos aunque no diferenciamos entre los diferentes tipos de ambliopía.

Tabla 19. Estudios OCT sobre la estructura de la retina en la ambliopía

Referencia	Tipo Ambliopía	Equipo (SD/TD)	Parámetros analizados	Conclusiones
Yen et al. ³⁷	Anisométrica y estrábica	Stratus 2000 OCT Zeiss (TD)	CFNR	CFNR anormal en anisometropía
Yoon et al. ³⁸	Anisométrica	Stratus 3000 OCT Zeiss (TD)	CFNR y macular	CFNR anormal
Altintas et al. ⁴⁰	Estrábica	Stratus 3000 OCT Zeiss (TD)	CFNR	CFNR anormal
Kee et al. ²⁴⁶	Anisométrica y estrábica	Stratus 3000 OCT Zeiss (TD)	CFNR y fovea	CFNR, fovea y VM normales
Repka et al. ¹⁶³	Anisométrica, y estrábica	Stratus 3000 OCT Zeiss (TD)	CFNR	CFNR normal
Dickmann et al. ³¹	Anisométrica y estrábica	Stratus 3000 OCT Zeiss (TD)	CFNR, fovea y VM	CFNR normal. Espesor macular afectado en estrabismo
Al-Haddad et al. ²⁴⁴	Anisométrica y estrábica	Cirrus OCT Zeiss (SD)	CFNR y mácula	Espesor macular anormal en estrabismo
Pang et al. ²⁵⁰	Anisométrica y combinada	Stratus 3000 OCT Zeiss (TD)	Fovea	Fovea anormal
Firat et al. ²⁴⁷	Anisométrica y estrábica	RS- 3000 OCT Nidek (SD)	CFNR, fovea y CGR	CFNR, fovea y CGR normales
Bruce et al. ²⁴⁵	Anisométrica y estrábica	OCT-1000 Topcon (SD)	Fovea	Fovea anormal
Pérez-Rico et al. ¹⁵⁰	Anisométrica, y estrábica	Cirrus OCT Zeiss (SD)	CFNR, fovea y VM	CFNR, fovea y VM normal

SD: dominio espectral; TD: dominio temporal

En nuestro estudio, la topografía foveal y el VM, no mostraron cambios significativos en ambos ojos, ambliopes y adelfos, respecto a controles, al igual que otros estudios de OCT. Sin embargo, otros investigadores sí que han descrito cambios estructurales a nivel macular en la ambliopía (Tabla 19). Para explicar las posibles alteraciones estructurales de la retina en ambliopes humanos, algunos autores se apoyan en los cambios observados en las células parvocelulares del CGL de primates ambliopes. Así, Sloper observó que las células parvocelulares tanto de los ojos deprivados como no deprivados de primates, se redujeron en un 25 % tras un periodo de deprivación monocular.⁸¹ Las células parvocelulares del CGL son células diana de las CGR y esto apoyaría un fenómeno de lesión axonal retrógrada sobre la retina en el proceso ambliopizante.²⁴⁹

Las diferencias en los resultados observadas en los diferentes estudios utilizando OCT en la ambliopía hasta el momento, podrían atribuirse a las siguientes causas: 1) utilización de diferentes equipos y algoritmos de escaneo y análisis; 2) amplio rango de edades de los individuos explorados; 3) tamaño muestral pequeño en muchos de los estudios publicados; 4) participación de individuos con defectos refractivos altos, especialmente miopía; y 5) ausencia de un grupo normativo control ajustado a la edad y al defecto refractivo.

Una posible limitación de nuestro estudio es que no hemos podido analizar otras posibilidades, como la estructura de la vía visual más allá de la retina o bien la función visual mediante otras pruebas corticales que no sean neurofisiológicas, como la RMNf.

4. La ambliopía anisométrica y estrábica constituyen dos procesos fisiopatológicos distintos

Las ambliopías por anisometropía y por estrabismo se asocian a dos procesos fisiopatológicos distintos (Tabla 20). Estudios experimentales en el sistema visual de macacos han puesto de manifiesto una reducción de las neuronas binoculares en el córtex visual, tanto en los ambliopes por anisometropía como por estrabismo.^{67, 251} Los modelos animales de ambliopía apoyan el concepto de que a pesar de la existencia de mecanismos básicos similares implicados en todos ellos, existen diferencias clínicas entre la ambliopía por estrabismo y por anisometropía, en cuanto a gravedad, características psicofísicas y reversibilidad.²⁵² Así, la ambliopía estrábica se asocia a alteraciones cualitativamente similares a la ambliopía anisométrica, pero cuantitativamente más severas. Von Noorden sugirió que la ambliopía por estrabismo se debía a una interacción binocular anómala, mientras que la ambliopía por anisometropía era el resultado conjunto de una privación e interacción binocular anómalas.²⁵³ Nuestros resultados mostraron que las latencias del PEVmf estaban prolongadas de forma más significativa en los ojos ambliopes por anisometropía que en los ojos ambliopes por estrabismo, apoyando la hipótesis de que ambos tipos de ambliopía no comparten un proceso fisiopatológico en común y por lo tanto, tienen una afectación diferente de las vías magnocelular y parvocelular.

La reducción de la sensibilidad al contraste en la ambliopía estrábica está circunscrita a las frecuencias espaciales altas, mientras que en la anisométrica afecta a toda la gama de frecuencias.²⁵⁴ Además de una marcada reducción de la sensibilidad al contraste,¹⁰ la ambliopía estrábica suele asociar un aumento de la incertidumbre posicional,²⁵⁵ sugiriendo que la ruptura de la interacción binocular se correlaciona con un procesamiento visual anómalo localizado fundamentalmente en la corteza extraestriada.²⁵⁶ Mediante RNMF se ha visto que existe una disminución de los niveles de activación de

oxígeno en la ambliopía anisométrica, principalmente localizada en el área 17 de Brodmann (V1) y en otras áreas extraestriadas, mientras que en la ambliopía estrábica son las áreas 18 y 19 de Brodmann las que están principalmente afectadas (Tabla 20).²⁵⁷

Tabla 20. Diferencias entre la ambliopía anisométrica y estrábica

	Anisométrica	Estrábica
Etiopatogenia ²⁵³	Deprivación e interacción binocular anómalas	Interacción binocular anómala
Áreas corticales ²⁵⁷	Área 17	Áreas 18 y 19
Sensibilidad al contraste ²⁵⁴	Reducida en todas las frecuencias	Reducida sólo en frecuencias altas
Supresión interocular ²⁵⁸	Si	Si y mayor que en ambliopía anisométrica
Diferencias interoculares en el tiempo de reacción ²⁵⁹	No	Si
Latencias del PEVmf ¹⁵⁰	Prolongadas +++	Prolongadas +
Campimetría ^{260,261}	Defectos generalizados	Defectos centrales
Afectación vía magnocelular/parvocelular ^{36,52}	Sistema parvocelular disfuncional	Se afectan ambos sistemas

Los estudios de neuroimagen en la ambliopía, han revelado una disminución del cociente volumen de materia gris/blanca y una reducción de la activación funcional o conectividad en diferentes áreas corticales visuales.^{262, 263} Asimismo, estudios experimentales en modelos animales ambliopes han mostrado alteraciones en las cortezas estriada y extraestriada.^{67, 69} La ambliopía, por tratarse de un proceso que afecta a ambos ojos, implica la participación de grandes campos receptivos binoculares que abarcan áreas

corticales extraestriadas. De este modo, se ha podido comprobar que a medida que el número de relevos sinápticos aumentan de forma progresiva, los campos receptivos visuales se hacen más grandes y más selectivos, y los mecanismos que pueden generar esos patrones se vuelven más difíciles de interpretar.⁸⁷

El modelo más probable del procesamiento de la información visual a nivel cortical, es el de una organización funcional jerárquica, en el que cada área cortical ocupa una posición específica y más de un área están implicadas en un determinado nivel jerárquico. Este modelo de procesamiento es conocido como modelo jerárquico en paralelo²⁶⁴ (Fig. 77) y consta esencialmente de tres tipos básicos de conexiones: a) un patrón de conectividad en el eje antero-posterior que determina la posición jerárquica; b) un patrón en sentido ascendente-descendente, donde las conexiones ascendentes terminan en la capa IV y las descendentes en capas profundas y superficiales y c) un patrón columnar, menos común que los anteriores, que termina en todas las capas.

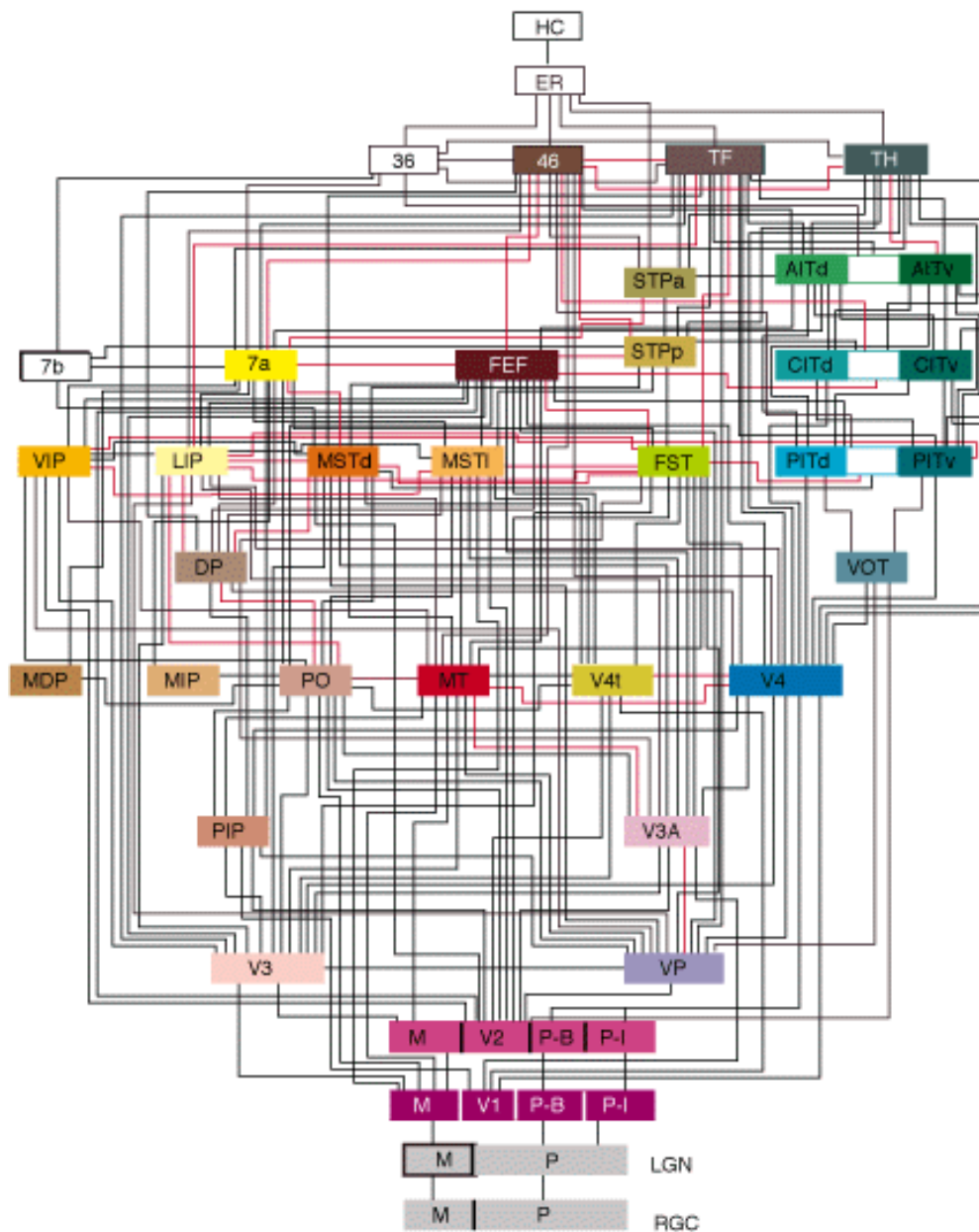


Fig. 77. Jerarquía de las áreas visuales del cerebro de un mono macaco según Fellman y Van Essen.²⁶⁴ Este modelo consta de 32 áreas conectadas por 187 uniones, siendo la mayoría vías recíprocas. HC: hipocampo; ER: corteza entorrinal; TF y TH: formación hipocámpica; STPa y STPp: polisensitiva temporal superior anterior y posterior; AITd y AITv: inferotemporal anterior dorsal y ventral; FEF: campos oculares frontales; CITd y CITv: inferotemporal central dorsal y ventral; VIP: intraparietal ventral; LIP: intraparietal lateral; MSTd y MSTl: temporal superior medial dorsal y lateral, FST: base del área temporal superior; PITd y PITv: inferotemporal posterior dorsal y ventral; DP: prelunar dorsal; VOT: ventral occipital-temporal; MDP: dorso-parietal medial; MIP: intraparietal medial; PO: parieto-occipital; MT: área visual V5, PIP: intraparietal posterior; VP: ventral visual posterior; M: magnocelular; P: parvocelular; LGN: núcleo geniculado lateral; RGC: célula ganglionar de la retina; V4: área visual 4; V4t: V4 de transición; V3: área visual 3; V3A: área visual 3ª; V2: área visual 2 (18 de Brodmann).

En este modelo jerárquico, el hipocampo y la corteza entorrinal representan el vértice de la jerarquía cortical, de acuerdo a los diferentes niveles del procesamiento de la información visual. Las regiones visuales extraestriadas tienen diferentes especializaciones funcionales aunque no se conocen bien y éstas se activan atendiendo a las diversas propiedades del estímulo visual, como movimiento, color o forma. La hipótesis sobre la existencia de dos vías visuales principales, dorsal y ventral, en el procesamiento de la información visual está ya ampliamente aceptada.²⁶⁵ Estudios psicofísicos han demostrado que tanto el procesamiento cortical extraestriado ventral y dorsal, se encuentran alterados en la ambliopía.^{266, 267} Mediante la RMNf, se ha observado una conectividad funcional alterada del cerebelo y del lóbulo parietal inferior con V1, poniendo de relieve una interrupción de la vía visual dorsal.²⁶⁸ En este sentido, en los ambliopes por anisometropía, se ha demostrado que existen unos patrones de actividad anómalos en el precúneo (porción del lóbulo parietal superior), corteza prefrontal medial y cerebelo.²⁶³

En estudios futuros, la utilización conjunta de las pruebas electrofisiológicas y la RMNf, nos podrán aportar una información muy valiosa sobre la localización y los cambios en el espacio y en el tiempo de los defectos corticales en los diferentes tipos de ambliopía.

5. Estrategias para la neurorehabilitación visual en los adultos ambliopes

Este estudio piloto nos sugiere que las LCPO pueden representar una alternativa razonable para la neurorehabilitación visual de la ambliopía en adultos. Nuestros resultados indican que una penalización adecuada con LCPO, puede constituir una terapia efectiva y aceptable para los adultos con ambliopía.

Hay numerosas evidencias experimentales y clínicas que apuntan a la existencia de una plasticidad residual en el sistema visual más allá del periodo crítico del desarrollo.^{177, 180} Así, se ha observado que los adultos pueden experimentar una mejoría de la AV en el ojo ambliope después de la pérdida del ojo no ambliope por diferentes causas¹⁰⁴ y en adultos con degeneración macular asociada a la edad se ha observado una mejoría de AV en el ojo adelfo.¹⁰⁸ Por este motivo, los protocolos sobre el tratamiento de la ambliopía en adultos deberían ser revisados y actualizados.^{202, 204, 269}

La neuroplasticidad está asociada a cambios en el tejido neural, como la regeneración axonal, colateralización, neurogénesis, sinaptogénesis y la reorganización funcional entre otros mecanismos, en respuesta a diferentes estímulos. Sin embargo, desconocemos los mecanismos moleculares que estarían detrás de la mejoría de la AV en los adultos ambliopes.²⁷⁰ Existe una plasticidad potencial en la corteza visual adulta, diferente de la que ocurre en la primera infancia pero aprovechable para mejorar la función visual de los adultos con ambliopía.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Actualmente, no está bien definido el límite de edad para intentar mejorar la AV porque son escasos los trabajos clínicos de tratamiento de la ambliopía en adultos. Un estudio PEDIG, realizado con ambliopes entre los 13 y 17 años, tratados mediante corrección óptica aislada o asociada a oclusiones, puso de manifiesto una mejoría significativa de la AV.⁹⁷

El tratamiento convencional de la ambliopía mediante parche ocular ofrece resultados variables según las modalidades de oclusión. En los últimos años se han propuesto otros tratamientos, como las técnicas de aprendizaje perceptivo como alternativas terapéuticas de la ambliopía del adulto y del paciente pediátrico.^{271, 272} En las técnicas de aprendizaje perceptivo, mediante la repetición de determinadas tareas, como la agudeza de Vernier,²⁷³ discriminar posición o dirección del contraste,²⁰² o reconocer letras,²⁷⁴ se consigue recuperar un cierto grado de visión en adultos ambliopes. De este modo, en adultos anisométropes se ha observado una mejora significativa en la AV y en la sensibilidad al contraste de los ojos ambliopes utilizando las técnicas de aprendizaje perceptivo, con una recuperación de la AV estable y permanente.²⁷⁵⁻²⁷⁷ Las técnicas de aprendizaje perceptivo se asocian a cambios neuronales, especialmente en las áreas 17 y 19 de Brodmann, así como en los lóbulos temporales bilaterales que son observables en las pruebas de RMNf.²⁷⁸ En las sesiones de entrenamiento con aprendizaje perceptivo, el ojo no ambliope suele estar ocluido, por lo que la mejora en los resultados realmente podría ser una combinación de los efectos de la oclusión y de los ejercicios de aprendizaje perceptivo.²⁷⁹ Sin embargo, éste método no está disponible de forma generalizada en la clínica, ya que requiere tiempo y un personal especializado y dedicado a ello. Asimismo, resulta muy atractivo plantear que la combinación de las técnicas de oclusión y aprendizaje perceptivo en ambliopes, podría traducirse en respuestas de recuperación más rápidas y permanentes tanto en adultos como en niños.²⁷⁹

Sabemos que la probabilidad de éxito del tratamiento de la ambliopía moderada ($AV \geq 20/60$) es superior a un 70%.²⁸⁰ Este dato es muy interesante para plantear el tratamiento ya que hay un predominio de AV en este rango (20/60 ó 20/30) en la mayoría de los adultos ambliopes.^{256, 281} Kishimoto et al.²⁸² han mostrado en un estudio piloto reciente, que un tercio de ambliopes adultos podía ganar hasta tres líneas de AV logMAR de lejos con oclusiones de una hora al día mediante parche ocular. En nuestro estudio elegimos una pauta

oclusiva más larga, de seis horas diarias, basándonos en los criterios utilizados y recomendados en niños.¹⁷¹

A pesar de la eficacia probada del parche ocular para el tratamiento de la ambliopía en la infancia, los resultados fracasan en más de un 30% de los niños.¹⁷¹ Los parches oculares tampoco son un sistema de oclusión especialmente adecuados en el adulto ambliope por diferentes motivos:²⁸³ a) mal cumplimiento de la pauta oclusiva por razones estéticas, sociales y laborales; y b) bloqueo completo de la binocularidad, dado que el parche anula todo estímulo visual, por lo que posiblemente se inhiben mecanismos de plasticidad. El tratamiento oclusivo con parche adherido a piel tiene un coste aproximado entre 90 y 140 euros al año.

Las LCPO constituyen una alternativa a la terapia oclusiva con parche ocular en la ambliopía.¹⁸⁶ Las LCPO ofrecen la posibilidad de un mejor cumplimiento del tratamiento por razones estéticas y sociales, especialmente en adolescentes. Con las LCPO se puede adaptar el grado de penalización, modificando el tamaño pupilar de la oclusión entre 3 y 5 mm de diámetro. Para nuestro estudio utilizamos LCPO con pupilas opacas de 5 mm de diámetro, consiguiéndose una oclusión completa de la pupila en condiciones fotópicas y escotópicas. El iris estaba ligeramente tintado y dejaba pasar algo de luz, lo que posiblemente permitió un cierto grado de fusión periférica.

Observamos una mejoría máxima de la MAVC a las 6 semanas del tratamiento, lo que equivale a 270 horas de oclusión. Así, en los ojos ambliopes de los sujetos que siguieron oclusiones con LCPO, la MAVC mejoró significativamente de $0,29 \pm 0,06$ logMAR a $0,11 \pm 0,03$ logMAR a las 6 semanas, es decir 0,18 unidades logMAR; mientras que en los sujetos que siguieron oclusiones con parche ocular, mejoró de $0,29 \pm 0,05$ logMAR a $0,18 \pm 0,01$ logMAR, es decir 0,11 unidades logMAR. A partir de las 6 semanas, no encontramos en nuestros pacientes una mejoría significativa de la MAVC al continuar con la terapia oclusiva durante el periodo de seguimiento de 12

meses. Estos datos obtenidos en adultos difieren a los observados en niños, en los que la dosis-respuesta de la terapia oclusiva es de 0,1 unidades logMAR por 120 horas promedio de oclusión para lograr una recuperación potencial media de 0.4 unidades logMAR.^{284, 285}

No existen contraindicaciones específicas para el uso de las LCPO en el tratamiento de la ambliopía, siempre que se sigan las condiciones adecuadas de mantenimiento e higiene de las lentes de contacto. Estas lentes están disponibles en todos los parámetros comerciales y las nuevas técnicas de micropigmentación permiten personalizarlas de forma rápida e individualizada. El coste de las LCPO se ha reducido significativamente en los últimos años, siendo aproximadamente unos 100 euros. La variación del tamaño de la pupila opaca y la adición de capas de tintura al iris, permiten adaptar el grado de penalización, pudiendo respetar un alto grado de fusión periférica.¹⁸⁸ La ausencia de complicaciones derivadas del uso de las LCPO en nuestro estudio, así como la mejoría significativa de la visión en un corto periodo de tiempo, las convierten en una opción clínicamente válida para el tratamiento de la ambliopía en los adultos.

Actualmente se recomienda cesar la terapia oclusiva de forma gradual para evitar recidivas de la ambliopía. Un estudio PEDIG ha demostrado que el riesgo de recurrencia es cuatro veces mayor en niños ambliopes que interrumpen la terapia oclusiva de forma brusca, comparados con aquellos que realizan una oclusión de mantenimiento de dos horas al día.¹⁶ Con esta misma pauta, nosotros observamos una estabilidad de la MAVC del ojo ambliope a los doce meses. Sin embargo, se hace necesario evaluar otras alternativas diferentes a la terapia oclusiva de mantenimiento en adultos que sean más cómodas, como pueden ser la utilización de ejercicios visuales dinámicos ó videojuegos basados en las técnicas de aprendizaje perceptivo que nos puedan ofrecer una mejor aceptabilidad y la misma eficacia.

La mejoría de la AV observada en nuestros casos después del tratamiento oclusivo no se correlacionó con cambios significativos en las amplitudes y latencias del PEVmf, aunque si encontramos una tendencia a la mejoría de los retrasos de las latencias. En investigaciones futuras, nos hemos planteado identificar aquellas variables del PEVmf que permitan reconocer que personas adultas podrían beneficiarse de la neurorehabilitación visual mediante oclusión y en especial con el uso de las LCPO.

La evaluación de la CVRS mediante el test NEI VFQ-25 nos ha ayudado a comprender el impacto del tratamiento de la ambliopía en los adultos.²⁸⁶ Los usuarios de las LCPO en este estudio tuvieron unas puntuaciones significativamente más elevadas que los usuarios de parche ocular, posiblemente porque las LCPO constituyen un tratamiento mucho más aceptable y apenas interfieren con la vida laboral y social de los sujetos adultos. Las LCPO, al ser una modalidad terapéutica más atractiva y tolerable, mejora considerablemente el cumplimiento del tratamiento oclusivo en adultos.

El tratamiento de la ambliopía en adultos se puede considerar un proceso con un alto coste-efectividad, al medirlo con un indicador de salud como el QALY (Quality Adjusted Life Years) ó AVAC (años ganados ajustados por la calidad de vida). El AVAC es una unidad de medida de las preferencias de los individuos respecto a la calidad de vida que se ha producido mediante una intervención médica, combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud. Por esto los AVACs son altamente valorados como un ingrediente básico en la evaluación económica de intervenciones de salud para la toma de decisiones. De acuerdo a diferentes estudios,^{287, 288} la relación de coste-efectividad incremental (ICER) para el tratamiento de la ambliopía está entre los 2053 y 2509 dólares, unas cifras más favorables que el coste medio por AVAC de otros intervenciones médicas frecuentes.²⁸⁹

En resumen, la principal limitación de este estudio piloto de neurorehabilitación visual es el reducido número de casos, pero es una

primera validación de las posibilidades de uso de las LCPO en la clínica para su utilización en los ambliopes adultos. Estas LCPO supondrían que un gran número de pacientes adultos ambliopes a los cuales no se les está ofreciendo en la actualidad ninguna opción terapéutica, se beneficiasen potencialmente de una mejoría de su función visual. Actualmente estamos planeando nuevos estudios con grupos más amplios de pacientes adultos ambliopes y de diferente severidad para evaluar el uso de estas LCPO en otros aspectos de la función visual en la ambliopía.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1) Las amplitudes y latencias de los potenciales evocados visuales multifocales estaban significativamente alteradas en los ojos ambliopes y adelfos de sujetos adultos, indicando la afectación de ambos ojos en el proceso ambliopizante, con independencia de su etiología, anisométrica o estrábica.
- 2) Las latencias de los potenciales evocados visuales multifocales estaban prolongadas de forma más significativa en los ojos ambliopes por anisometropía que en los ojos ambliopes por estrabismo, sugiriendo la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos en ambos tipos de ambliopía.
- 3) Los potenciales evocados visuales multifocales detectaron defectos campimétricos de forma más significativa en los ojos ambliopes y adelfos de adultos ambliopes que la perimetría estática automatizada. Ambas técnicas perimétricas sólo mostraron una concordancia topográfica significativa en el área central y paracentral del campo visual.
- 4) La tomografía de coherencia óptica no reveló alteraciones estructurales significativas en los ojos ambliopes y adelfos, indicando que la retina no estaba afectada en el proceso ambliopizante.
- 5) Con el tratamiento neurorrehabilitador mediante lente de contacto protésica oclusiva o parche ocular, demostramos a las seis semanas una mejoría significativa de la agudeza visual en los ojos ambliopes de sujetos adultos, sin cambios significativos en los resultados del PEVmf. La neurorrehabilitación visual con lente de contacto protésica oclusiva puede representar una alternativa más aceptable que el parche ocular en la clínica para el tratamiento de la ambliopía en adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bangerter A. [Amblyopia therapy]. *Bibliotheca ophthalmologica : supplementa ad ophthalmologica*. 1953;112(37):1-96.
2. Burian HM. Thoughts on the nature of amblyopia ex anopsia. *The American orthoptic journal*. 1956;6:5-12.
3. Martínez J, Canamares S, Saornil MA, Almaraz A, Pastor JC. Original papers: Prevalence of amblyogenic diseases in a preschool population sample of Valladolid, Spain. *Strabismus*. 1997;5(2):73-80.
4. Bremond-Gignac D, Copin H, Lapillonne A, Milazzo S. Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Current opinion in ophthalmology*. 2011;22 Suppl:S1-8.
5. Tommila V, Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. *The British journal of ophthalmology*. 1981;65(8):575-7.
6. van Leeuwen R, Eijkemans MJ, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT, Simonsz HJ. Risk of bilateral visual impairment in individuals with amblyopia: the Rotterdam study. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(11):1450-1.
7. Rosenfield M LN. *Optometry: Science, techniques and clinical management*. Butterworth-Heinemann, 2n ed. 2009.
8. Borrás R CM, Ondategui J, Pachecho M, Peris E, Sánchez E, Varón C. *Optometría. Manual de exámenes clínicos*. 1998.
9. Bradley A, Freeman RD. Contrast sensitivity in anisometric amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1981;21(3):467-76.
10. Hess RF, Howell ER. The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification. *Vision research*. 1977;17(9):1049-55.
11. Levi DM, Harwerth RS. Spatio-temporal interactions in anisometric and strabismic amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1977;16(1):90-95.
12. Huang CB, Zhou J, Lu ZL, Feng L, Zhou Y. Binocular combination in anisometric amblyopia. *Journal of vision*. 2009;9(3):17 1-6.
13. Stewart CE, Wallace MP, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ. The effect of amblyopia treatment on stereoacuity. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2013;17(2):166-73.
14. Bonnef YS, Sagi D, Polat U. Spatial and temporal crowding in amblyopia. *Vision research*. 2007;47(14):1950-62.
15. Cibis L, Hurtt J, Rasicovich A. A clinical study of separation difficulty in organic and in functional amblyopia. *The American orthoptic journal*. 1968;18:66-72.
16. Holmes JM, Repka MX, Kraker RT, Clarke MP. The treatment of amblyopia. *Strabismus*. 2006;14(1):37-42.
17. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(3):268-78.

18. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(3):281-7.
19. Repka M, Simons K, Kraker R. Laterality of amblyopia. *American journal of ophthalmology*. 2010;150(2):270-4.
20. Fern KD. Visual acuity outcome in isometric hyperopia. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 1989;66(10):649-58.
21. Fahle M. Naso-temporal asymmetry of binocular inhibition. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1987;28(6):1016-7.
22. Awaya S, Tanabe S, Ueda W, Ikeyama K. [On visual acuity of the amblyopic eye under binocular conditions.(2) Latent nystagmus]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi*. 1968;72(12):2392-6.
23. Horton JC, Hocking DR. Pattern of ocular dominance columns in human striate cortex in strabismic amblyopia. *Visual neuroscience*. 1996;13(4):787-95.
24. Horton JC, Hocking DR, Kiorpes L. Pattern of ocular dominance columns and cytochrome oxidase activity in a macaque monkey with naturally occurring anisometric amblyopia. *Visual neuroscience*. 1997;14(4):681-9.
25. Repka MX, Holmes JM, Melia BM, Beck RW, Gearinger MD, Tamkins SM, et al. The effect of amblyopia therapy on ocular alignment. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2005;9(6):542-5.
26. Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Survey of ophthalmology*. 2005;50(2):123-66.
27. von Noorden GK, Crawford ML. The sensitive period. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1979;99(3):442-6.
28. Von Noorden GK, Crawford ML. Form deprivation without light deprivation produces the visual deprivation syndrome in *Macaca mulatta*. *Brain research*. 1977;129(1):37-44.
29. Hubel DH, Wiesel TN. Laminar and columnar distribution of geniculate-cortical fibers in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology*. 1972;146(4):421-50.
30. Ikeda H, Wright MJ. Is amblyopia due to inappropriate stimulation of the "sustained" pathway during development? *The British journal of ophthalmology*. 1974;58(3):165-75.
31. Dickmann A, Petroni S, Perrotta V, Salerni A, Parrilla R, Aliberti S, et al. A morpho-functional study of amblyopic eyes with the use of optical coherence tomography and microperimetry. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2011;15(4):338-41.
32. Choi MY, Lee KM, Hwang JM, Choi DG, Lee DS, Park KH, et al. Comparison between anisometric and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(9):1052-6.

33. Duffy FH, Burchfiel JL, Conway JL. Bicuculline reversal of deprivation amblyopia in the cat. *Nature*. 1976;260(5548):256-7.
34. Enroth-Cugell C, Robson JG, Schweitzer-Tong DE, Watson AB. Spatio-temporal interactions in cat retinal ganglion cells showing linear spatial summation. *The Journal of physiology*. 1983;341:279-307.
35. Demirci H, Gezer A, Sezen F, Ovali T, Demiralp T, Isoglu-Alkoc U. Evaluation of the functions of the parvocellular and magnocellular pathways in strabismic amblyopia. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2002;39(4):215-21.
36. Shan Y, Moster ML, Roemer RA, Siegfried JB. Abnormal function of the parvocellular visual system in anisometropic amblyopia. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2000;37(2):73-8.
37. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(7):2224-30.
38. Yoon SW, Park WH, Baek SH, Kong SM. Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometropic amblyopia. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2005;19(1):62-7.
39. Arden GB, Wooding SL. Pattern ERG in amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1985;26(1):88-96.
40. Altintas O, Yuksel N, Ozkan B, Caglar Y. Thickness of the retinal nerve fiber layer, macular thickness, and macular volume in patients with strabismic amblyopia. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2005;42(4):216-21.
41. Repka MX, Goldenberg-Cohen N, Edwards AR. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(2):247-51.
42. Dickmann A, Petroni S, Salerni A, Dell'Omo R, Balestrazzi E. Unilateral amblyopia: An optical coherence tomography study. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2009;13(2):148-50.
43. Aguirre F, Mengual E, Hueso JR, Moya M. Comparison of normal and amblyopic retinas by optical coherence tomography in children. *European journal of ophthalmology*. 2010;20(2):410-8.
44. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *The Journal of physiology*. 1968;195(1):215-43.
45. Sherman SM, Guillery RW. On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing "drivers" from "modulators". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(12):7121-6.
46. Guillery RW, Sherman SM. Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron*. 2002;33(2):163-75.
47. Levitt JB, Schumer RA, Sherman SM, Spear PD, Movshon JA. Visual response properties of neurons in the LGN of normally reared and visually deprived macaque monkeys. *Journal of neurophysiology*. 2001;85(5):2111-29.

48. Sasaki Y, Cheng H, Smith EL, 3rd, Chino Y. Effects of early discordant binocular vision on the postnatal development of parvocellular neurons in the monkey lateral geniculate nucleus. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 1998;118(3):341-51.
49. Hess RF, Thompson B, Gole G, Mullen KT. Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *The European journal of neuroscience*. 2009;29(5):1064-70.
50. Davis AR, Sloper JJ, Neveu MM, Hogg CR, Morgan MJ, Holder GE. Electrophysiological and psychophysical differences between early- and late-onset strabismic amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(2):610-7.
51. Hendrickson AE, Movshon JA, Eggers HM, Gizzi MS, Boothe RG, Kiorpes L. Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. II. Anatomical observations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1987;7(5):1327-39.
52. Tootell RB, Silverman MS, Switkes E, De Valois RL. Deoxyglucose analysis of retinotopic organization in primate striate cortex. *Science*. 1982;218(4575):902-4.
53. Prieto-Díaz J S-DC. Síndrome de la endotropía congénita. 2000;Estrabismo(Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas):pp. 160-3.
54. Parisi V, Scarale ME, Balducci N, Fresina M, Campos EC. Electrophysiological detection of delayed postretinal neural conduction in human amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(10):5041-8.
55. Hubel DH, Wiesel TN. Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1977;198(1130):1-59.
56. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of physiology*. 1962;160:106-54.
57. Hubel DH, Wiesel TN. Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *The Journal of comparative neurology*. 1974;158(3):267-93.
58. Hubel DH, Wiesel TN, Stryker MP. Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Nature*. 1977;269(5626):328-30.
59. Bonhoeffer T, Grinvald A. Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns. *Nature*. 1991;353(6343):429-31.
60. Payne BR, Berman N, Murphy EH. Organization of direction preferences in cat visual cortex. *Brain research*. 1981;211(2):445-50.
61. Tolhurst DJ, Dean AF, Thompson ID. Preferred direction of movement as an element in the organization of cat visual cortex. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 1981;44(3):340-2.
62. Weliky M, Bosking WH, Fitzpatrick D. A systematic map of direction preference in primary visual cortex. *Nature*. 1996;379(6567):725-8.
63. Horton JC, Hocking DR. An adult-like pattern of ocular dominance columns in striate cortex of newborn monkeys prior to visual experience. *The Journal of*

- neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1996;16(5):1791-807.
64. Von Noorden GK, Dowling JE. Experimental amblyopia in monkeys. II. Behavioral studies in strabismic amblyopia. *Archives of ophthalmology*. 1970;84(2):215-20.
 65. Moguel-Ancheita S, Orozco-Gomez LP. [Neuronal and psychomotor malfunction secondary to delayed amblyopia treatment]. *Cirugia y cirujanos*. 2007;75(6):481-9.
 66. Tychsen L, Burkhalter A. Nasotemporal asymmetries in V1: ocular dominance columns of infant, adult, and strabismic macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology*. 1997;388(1):32-46.
 67. Kiorpes L, Kiper DC, O'Keefe LP, Cavanaugh JR, Movshon JA. Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(16):6411-24.
 68. Kiorpes L, McKee SP. Neural mechanisms underlying amblyopia. *Current opinion in neurobiology*. 1999;9(4):480-6.
 69. Kiorpes L, Tang C, Movshon JA. Sensitivity to visual motion in amblyopic macaque monkeys. *Visual neuroscience*. 2006;23(2):247-56. Epub 2006/04/28.
 70. Huxlin KR, Pasternak T. Training-induced recovery of visual motion perception after extrastriate cortical damage in the adult cat. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):81-90.
 71. Constantinescu T, Schmidt L, Watson R, Hess RF. A residual deficit for global motion processing after acuity recovery in deprivation amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(8):3008-12.
 72. Imamura K, Richter H, Fischer H, Lennerstrand G, Franzen O, Rydberg A, et al. Reduced activity in the extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neuroscience letters*. 1997;225(3):173-6.
 73. Bonhomme GR, Liu GT, Miki A, Francis E, Dobre MC, Modestino EJ, et al. Decreased cortical activation in response to a motion stimulus in anisometric amblyopic eyes using functional magnetic resonance imaging. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2006;10(6):540-6.
 74. El-Shamayleh Y, Kiorpes L, Kohn A, Movshon JA. Visual motion processing by neurons in area MT of macaque monkeys with experimental amblyopia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(36):12198-209.
 75. Maunsell JH. Functional visual streams. *Current opinion in neurobiology*. 1992;2(4):506-10.
 76. Norcia AM, Sampath V, Hou C, Pettet MW. Experience-expectant development of contour integration mechanisms in human visual cortex. *Journal of vision*. 2005;5(2):116-30. Epub 2005/04/16.
 77. Koklanis K, Georgievski Z, Brassington K, Bretherton L. The prevalence of specific reading disability in an amblyopic population. A preliminary report. *Binocular vision & strabismus quarterly*. 2006;21(1):27-32.

78. LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *The Journal of comparative neurology*. 1980;191(1):1-51.
79. Wiesel TN, Hubel DH. Single-Cell Responses in Striate Cortex of Kittens Deprived of Vision in One Eye. *Journal of neurophysiology*. 1963;26:1003-17.
80. Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1977;278(961):377-409.
81. Sloper JJ. Edridge-Green Lecture. Competition and cooperation in visual development. *Eye (Lond)*. 1993;7 (Pt 3):319-31.
82. Sloper JJ, Headon MP, Powell TP. A comparison of cell size changes in central and pericentral representations within the primate lateral geniculate nucleus following early monocular deprivation. *Brain research*. 1988;468(1):61-4.
83. Swindale NV, Vital-Durand F, Blakemore C. Recovery from monocular deprivation in the monkey. III. Reversal of anatomical effects in the visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1981;213(1193):435-50.
84. Blakemore C, Garey LJ, Vital-Durand F. The physiological effects of monocular deprivation and their reversal in the monkey's visual cortex. *The Journal of physiology*. 1978;283:223-62.
85. Movshon JA, Eggers HM, Gizzi MS, Hendrickson AE, Kiorpes L, Boothe RG. Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1987;7(5):1340-51.
86. Sireteanu R, Best J. Squint-induced Modification of Visual Receptive Fields in the Lateral Suprasylvian Cortex of the Cat: Binocular Interaction, Vertical Effect and Anomalous Correspondence. *The European journal of neuroscience*. 1992;4(3):235-42.
87. Schroder JH, Fries P, Roelfsema PR, Singer W, Engel AK. Ocular dominance in extrastriate cortex of strabismic amblyopic cats. *Vision research*. 2002;42(1):29-39.
88. Hubel DH, Wiesel TN. Effects of varying stimulus size and color on single lateral geniculate cells in Rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1966;55(6):1345-6.
89. Beller R, Hoyt CS, Marg E, Odom JV. Good visual function after neonatal surgery for congenital monocular cataracts. *American journal of ophthalmology*. 1981;91(5):559-65.
90. Enoch JM, Rabinowicz IM. Early surgery and visual correction of an infant born with unilateral eye lens opacity. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 1976;41(2):371-82.
91. Pratt-Johnson JA, Tillson G. Visual results after removal of congenital cataracts before the age of 1 year. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1981;16(1):19-21.
92. Calcutt C, Murray AD. Untreated essential infantile esotropia: factors affecting the development of amblyopia. *Eye (Lond)*. 1998;12 (Pt 2):167-72.

93. Thomas J, Mohindra I, Held R. Strabismic amblyopia in infants. *American journal of optometry and physiological optics*. 1979;56(3):197-201.
94. The clinical spectrum of early-onset esotropia: experience of the Congenital Esotropia Observational Study. *American journal of ophthalmology*. 2002;133(1):102-8.
95. von Noorden GK. New clinical aspects of stimulus deprivation amblyopia. *American journal of ophthalmology*. 1981;92(3):416-21.
96. Daw NW. Critical periods and amblyopia. *Archives of ophthalmology*. 1998;116(4):502-5.
97. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA, et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(4):437-47.
98. Hooks BM, Chen C. Critical periods in the visual system: changing views for a model of experience-dependent plasticity. *Neuron*. 2007;56(2):312-26.
99. Moseley MJ, Fielder AR. Future directions in treatment of amblyopia. *Lancet*. 1997;349(9069):1917-8.
100. Cleary M. Efficacy of occlusion for strabismic amblyopia: can an optimal duration be identified? *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(6):572-8.
101. Moseley MJ, Fielder AR, Irwin M, Jones HS, Auld RJ. Effectiveness of occlusion therapy in ametropic amblyopia: a pilot study. *The British journal of ophthalmology*. 1997;81(11):956-61.
102. Ostrovsky Y, Andalman A, Sinha P. Vision following extended congenital blindness. *Psychological science*. 2006;17(12):1009-14.
103. Tierney DW. Vision recovery in amblyopia after contralateral subretinal hemorrhage. *Journal of the American Optometric Association*. 1989;60(4):281-3.
104. Vereecken EP, Brabant P. Prognosis for vision in amblyopia after the loss of the good eye. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(2):220-4.
105. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 12):2731-42.
106. Hamilton RH, Pascual-Leone A. Cortical plasticity associated with Braille learning. *Trends in cognitive sciences*. 1998;2(5):168-74.
107. Rahi JS, Logan S, Borja MC, Timms C, Russell-Eggitt I, Taylor D. Prediction of improved vision in the amblyopic eye after visual loss in the non-amblyopic eye. *Lancet*. 2002;360(9333):621-2.
108. El Mallah MK, Chakravarthy U, Hart PM. Amblyopia: is visual loss permanent? *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(9):952-6.
109. Wandell BA, Smirnakis SM. Plasticity and stability of visual field maps in adult primary visual cortex. *Nature reviews Neuroscience*. 2009;10(12):873-84.
110. Irle E. Lesion size and recovery of function: some new perspectives. *Brain research*. 1987;434(3):307-20.

111. Neville H, Bavelier D. Human brain plasticity: evidence from sensory deprivation and altered language experience. *Progress in brain research*. 2002;138:177-88.
112. Daw NW, Fox K, Sato H, Czepita D. Critical period for monocular deprivation in the cat visual cortex. *Journal of neurophysiology*. 1992;67(1):197-202.
113. Lewis TL, Maurer D. Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. *Developmental psychobiology*. 2005;46(3):163-83.
114. Berman NJ, Douglas RJ, Martin KA, Whitteridge D. Mechanisms of inhibition in cat visual cortex. *The Journal of physiology*. 1991;440:697-722.
115. Hyvarinen J, Hyvarinen L, Linnankoski I. Modification of parietal association cortex and functional blindness after binocular deprivation in young monkeys. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 1981;42(1):1-8.
116. Yashiro K, Corlew R, Philpot BD. Visual deprivation modifies both presynaptic glutamate release and the composition of perisynaptic/extrasynaptic NMDA receptors in adult visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(50):11684-92.
117. de Marchena J, Roberts AC, Middlebrooks PG, Valakh V, Yashiro K, Wilfley LR, et al. NMDA receptor antagonists reveal age-dependent differences in the properties of visual cortical plasticity. *Journal of neurophysiology*. 2008;100(4):1936-48.
118. Kanold PO, Kim YA, GrandPre T, Shatz CJ. Co-regulation of ocular dominance plasticity and NMDA receptor subunit expression in glutamic acid decarboxylase-65 knock-out mice. *The Journal of physiology*. 2009;587(Pt 12):2857-67.
119. Cutsuridis V. GABA inhibition modulates NMDA-R mediated spike timing dependent plasticity (STDP) in a biophysical model. *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society*. 2011;24(1):29-42.
120. Bavelier D, Levi DM, Li RW, Dan Y, Hensch TK. Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(45):14964-71.
121. Wanger P, Nilsson BY. Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in patients with amblyopia and/or defective binocular functions. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1978;56(4):617-27.
122. Levi DM, Harwerth RS. Contrast evoked potentials in strabismic and anisometric amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1978;17(6):571-5.
123. Arden GB, Barnard WM. Effect of occlusion on the visual evoked response in amblyopia. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1979;99(3):419-26.
124. Sokol S. Pattern visual evoked potentials: their use in pediatric ophthalmology. *International ophthalmology clinics*. 1980;20(1):251-68.
125. Wanger P, Persson HE. Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in childhood amblyopia. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980;58(5):697-706.

126. Halfeld Furtado de Mendonca R, Abbruzzese S, Bagolini B, Nofroni I, Ferreira EL, Odom JV. Visual evoked potential importance in the complex mechanism of amblyopia. *International ophthalmology*. 2013;33(5):515-9.
127. Lv B, He H, Li X, Zhang Z, Huang W, Li M, et al. Structural and functional deficits in human amblyopia. *Neuroscience letters*. 2008;437(1):5-9.
128. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision research*. 1992;32(3):433-46.
129. Hasegawa S, Abe H. Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(13):3341-8.
130. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *American journal of ophthalmology*. 2002;133(1):29-39.
131. Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2003;22(2):201-51..
132. Graham SL, Klistorner AI, Grigg JR, Billson FA. Objective VEP perimetry in glaucoma: asymmetry analysis to identify early deficits. *Journal of glaucoma*. 2000;9(1):10-9.
133. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Survey of ophthalmology*. 1999;44 Suppl 1:S54-62.
134. Baseler HA, Sutter EE. M and P components of the VEP and their visual field distribution. *Vision research*. 1997;37(6):675-90.
135. Hood DC, Greenstein VC, Odel JG, Zhang X, Ritch R, Liebmann JM, et al. Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear relationship. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(12):1672-81.
136. Greenstein VC, Eggers HM, Hood DC. Multifocal visual evoked potential and automated perimetry abnormalities in strabismic amblyopes. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2008;12(1):11-7.
137. Chen CS, Hood DC, Zhang X, Karam EZ, Liebmann JM, Ritch R, et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *Journal of glaucoma*. 2003;12(5):399-408.
138. Betsuin Y, Mashima Y, Ohde H, Inoue R, Oguchi Y. Clinical application of the multifocal VEPs. *Current eye research*. 2001;22(1):54-63.
139. Iliakis E, Moschos M, Hontos N, Tsalouki JK, Chimonidou E. The prognostic value of visual evoked response latency in the treatment of amblyopia caused by strabismus. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 1996;92(3):223-8
140. Oner A, Coskun M, Evereklioglu C, Dogan H. Pattern VEP is a useful technique in monitoring the effectiveness of occlusion therapy in amblyopic eyes under occlusion therapy. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2004;109(3):223-7.

141. Chung W, Hong S, Lee JB, Han SH. Pattern visual evoked potential as a predictor of occlusion therapy for amblyopia. *Korean journal of ophthalmology* : KJO. 2008;22(4):251-4.
142. Sokol S. Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. *The British journal of ophthalmology*. 1983;67(5):310-4.
143. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Archives of ophthalmology*. 1982;100(1):135-46.
144. Donahue SP, Wall M, Kutzko KE, Kardon RH. Automated perimetry in amblyopia: a generalized depression. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(3):312-21.
145. Philipp W, Mayer W. Investigation of visual field defects in strabismic and anisometric amblyopes with the Octopus program G1. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1989;227(5):448-54.
146. Sireteanu R, Fronius M. Human amblyopia: structure of the visual field. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 1990;79(3):603-14.
147. Sireteanu R, Fronius M. Naso-temporal asymmetries in human amblyopia consequence of long-term interocular suppression. *Vision research*. 1981;21(7):1055-63.
148. Mehdorn E. Nasal fields defects in strabismic amblyopia. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 1986;45:318-29.
149. Fronius M, Sireteanu R. Monocular geometry is selectively distorted in the central visual field of strabismic amblyopes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1989;30(9):2034-44.
150. Perez-Rico C, Garcia-Romo E, Gros-Otero J, Roldan-Diaz I, Arevalo-Serrano J, Germain F, et al. Evaluation of visual function and retinal structure in adult amblyopes. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2015;92(3):375-83.
151. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
152. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology*. 1995;113(3):325-32.
153. Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, et al. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(6):1165-8. Epub 2006/06/13.
154. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110(1):190-5.

155. Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, Boden C, Grus FH, Bourne RR, et al. Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2149-56.
156. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(1):22-6.
157. Hougaard JL, Kessel L, Sander B, Kyvik KO, Sorensen TI, Larsen M. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(7):3011-6.
158. Neubauer AS, Krieglstein TR, Chryssafis C, Thiel M, Kampik A. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006;26(1):13-8.
159. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1889-98.
160. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(8):3369-73.
161. Kanamori A, Escano MF, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2003;217(4):273-8.
162. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A, Bengtsson B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2006;244(12):1607-14.
163. Repka MX, Kraker RT, Tamkins SM, Suh DW, Sala NA, Beck RW. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(1):143-7.
164. Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, Rochtchina E, Wong TY, Gole GA, et al. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1604-9.
165. Park KA, Park DY, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography measurements in amblyopia: a pilot study. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(12):1700-6.
166. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(24):9868-72.
167. Goodyear BG, Nicolle DA, Menon RS. High resolution fMRI of ocular dominance columns within the visual cortex of human amblyopes. *Strabismus*. 2002;10(2):129-36.

168. Barnes GR, Hess RF, Dumoulin SO, Achtman RL, Pike GB. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *The Journal of physiology*. 2001;533(Pt 1):281-97.
169. Chugani HT, Muller RA, Chugani DC. Functional brain reorganization in children. *Brain & development*. 1996;18(5):347-56.
170. Anderson SJ, Swettenham JB. Neuroimaging in human amblyopia. *Strabismus*. 2006;14(1):21-35.
171. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. *Lancet*. 2006;367(9519):1343-51.
172. de Zarate BR, Tejedor J. Current concepts in the management of amblyopia. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(4):403-14.
173. Group PEDIG. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2003b;121:603-611.
174. Group PEDIG. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2003d;110:2075-2087.
175. BenEzra O, Herzog R, Cohen E, Karshai I, BenEzra D. Liquid crystal glasses: feasibility and safety of a new modality for treating amblyopia. *Archives of ophthalmology*. 2007;125(4):580-1.
176. Spierer A, Raz J, Benezra O, Herzog R, Cohen E, Karshai I, et al. Treating amblyopia with liquid crystal glasses: a pilot study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(7):3395-8.
177. Birnbaum MH, Koslowe K, Sanet R. Success in amblyopia therapy as a function of age: a literature survey. *American journal of optometry and physiological optics*. 1977;54(5):269-75.
178. 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(6):564-73.
179. Astle AT, McGraw PV, Webb BS. Recovery of stereo acuity in adults with amblyopia. *BMJ case reports*. 2011;2011.
180. Astle AT, McGraw PV, Webb BS. Can human amblyopia be treated in adulthood? *Strabismus*. 2011;19(3):99-109.
181. Simmers AJ, Gray LS. Improvement of visual function in an adult amblyope. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 1999;76(2):82-7.
182. Erdem E, Cinar GY, Somer D, Demir N, Burcu A, Ornek F. Eye patching as a treatment for amblyopia in children aged 10-16 years. *Japanese journal of ophthalmology*. 2011;55(4):389-95.
183. Mohan K, Saroha V, Sharma A. Successful occlusion therapy for amblyopia in 11- to 15-year-old children. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2004;41(2):89-95.
184. Joslin CE, McMahon TT, Kaufman LM. The effectiveness of occluder contact lenses in improving occlusion compliance in patients that have failed traditional occlusion therapy. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2002;79(6):376-80.

185. Anderson JE, Brown SM, Mathews TA, Mathews SM. Opaque contact lens treatment for older children with amblyopia. *Eye & contact lens*. 2006;32(2):84-7.
186. Eustis HS, Chamberlain D. Treatment for amblyopia: results using occlusive contact lens. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1996;33(6):319-22.
187. Tsubota K, Yamada M. Treatment of amblyopia by extended-wear occlusion soft contact lenses. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1994;208(4):214-5.
188. Collins RS, McChesney ME, McCluer CA, Schatz MP. Occlusion properties of prosthetic contact lenses for the treatment of amblyopia. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2008;12(6):565-8.
189. Simons K, Gotzler KC, Vitale S. Penalization versus part-time occlusion and binocular outcome in treatment of strabismic amblyopia. *Ophthalmology*. 1997;104(12):2156-60.
190. Repka MX, Cotter SA, Beck RW, Kraker RT, Birch EE, Everett DF, et al. A randomized trial of atropine regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2004;111(11):2076-85.
191. Repka MX, Melia M, Eibschitz-Tsimhoni M, London R, Magoon E. The effect on refractive error of unilateral atropine as compared with patching for the treatment of amblyopia. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2007;11(3):300-2.
192. Kowal L. PEDIG study on amblyopia; vision therapy by atropine penalization versus occlusion. *Binocular vision & strabismus quarterly*. 2002;17(4):275.
193. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Celano MP, Drews CD, Repka MX, et al. The Amblyopia Treatment Index. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2001;5(4):250-4.
194. Holmes JM, Melia M, Bradfield YS, Cruz OA, Forbes B. Factors associated with recurrence of amblyopia on cessation of patching. *Ophthalmology*. 2007;114(8):1427-32.
195. Hertle RW, Scheiman MM, Beck RW, Chandler DL, Bacal DA, Birch E, et al. Stability of visual acuity improvement following discontinuation of amblyopia treatment in children aged 7 to 12 years. *Archives of ophthalmology*. 2007;125(5):655-9.
196. Fahle M. Perceptual learning: gain without pain? *Nature neuroscience*. 2002;5(10):923-4.
197. Green CS, Bavelier D. Action video game modifies visual selective attention. *Nature*. 2003;423(6939):534-7.
198. Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision research*. 2009;49(21):2535-49.

199. Polat U, Ma-Naim T, Spierer A. Treatment of children with amblyopia by perceptual learning. *Vision research*. 2009;49(21):2599-603.
200. Baroncelli L, Maffei L, Sale A. New perspectives in amblyopia therapy on adults: a critical role for the excitatory/inhibitory balance. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2011;5:25.
201. Yotsumoto Y, Watanabe T, Sasaki Y. Different dynamics of performance and brain activation in the time course of perceptual learning. *Neuron*. 2008;57(6):827-33.
202. Polat U, Ma-Naim T, Belkin M, Sagi D. Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(17):6692-7.
203. Li RW, Provost A, Levi DM. Extended perceptual learning results in substantial recovery of positional acuity and visual acuity in juvenile amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(11):5046-51.
204. Levi DM, Polat U, Hu YS. Improvement in Vernier acuity in adults with amblyopia. Practice makes better. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1997;38(8):1493-510.
205. Brans RG, Kahn RS, Schnack HG, van Baal GC, Posthuma D, van Haren NE, et al. Brain plasticity and intellectual ability are influenced by shared genes. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(16):5519-24.
206. Thompson B, Mansouri B, Koski L, Hess RF. Brain plasticity in the adult: modulation of function in amblyopia with rTMS. *Current biology : CB*. 2008;18(14):1067-71.
207. Pascual-Leone A, Tormos-Munoz JM. [Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks]. *Revista de neurologia*. 2008;46 Suppl 1:S3-10.
208. Repka MX, Kraker RT, Beck RW, Atkinson CS, Bacal DA, Bremer DL, et al. Pilot study of levodopa dose as treatment for residual amblyopia in children aged 8 years to younger than 18 years. *Archives of ophthalmology*. 2010;128(9):1215-7.
209. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1995;233(5):307-12.
210. Fresina M, Dickmann A, Salerni A, De Gregorio F, Campos EC. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2008;246(1):143-50.
211. Li SL, Reynaud A, Hess RF, Wang YZ, Jost RM, Morale SE, et al. Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2015;19(5):401-5.
212. Li RW, Ngo C, Nguyen J, Levi DM. Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. *PLoS biology*. 2011;9(8):e1001135.

213. Li J, Thompson B, Deng D, Chan LY, Yu M, Hess RF. Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. *Current biology* : CB. 2013;23(8):R308-9.
214. Spiegel DP, Li J, Hess RF, Byblow WD, Deng D, Yu M, et al. Transcranial direct current stimulation enhances recovery of stereopsis in adults with amblyopia. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2013;10(4):831-9.
215. Hess RF, Babu RJ, Clavagnier S, Black J, Bobier W, Thompson B. The iPod binocular home-based treatment for amblyopia in adults: efficacy and compliance. *Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association*. 2014;97(5):389-98.
216. Li J, Spiegel DP, Hess RF, Chen Z, Chan LY, Deng D, et al. Dichoptic training improves contrast sensitivity in adults with amblyopia. *Vision research*. 2015;114:161-72.
217. Vedamurthy I, Nahum M, Bavelier D, Levi DM. Mechanisms of recovery of visual function in adult amblyopia through a tailored action video game. *Scientific reports*. 2015;5:8482.
218. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(7):1050-8.
219. Hess RF, Baker CL, Jr. Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision research*. 1984;24(10):1367-76.
220. ISCEV. Standards, Recommendations and Guidelines. www.iscev.org/standards/proceduresguide.html [Actualizada a 20/02/2013]
221. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994;90(1):65-81.
222. Sutter EE. The fast m-transform: a fast computation of cross correlations with binary m-sequences. *Soc Ind Appl Math*. 1991;(26):686-94.
223. Hood DC, Zhang X, Hong JE, Chen CS. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2002;104(3):303-20.
224. Fortune B, Zhang X, Hood DC, Demirel S, Johnson CA. Normative ranges and specificity of the multifocal VEP. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2004;109(1):87-100.
225. Zhang X, Hood DC, Chen CS, Hong JE. A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2002;104(3):287-302.
226. Hood DC, Zhang X, Greenstein VC, Kangovi S, Odel JG, Liebmann JM, et al. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(6):1580-7.
227. Hood DC, Odel JG, Winn BJ. The multifocal visual evoked potential. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2003;23(4):279-89.

228. Hood DC, Odel JG, Zhang X. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(12):4032-8.
229. Hood DC, Ohri N, Yang EB, Rodarte C, Zhang X, Fortune B, et al. Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2004;109(2):189-99.
230. Hood DC, Zhang X, Rodarte C, Yang EB, Ohri N, Fortune B, et al. Determining abnormal interocular latencies of multifocal visual evoked potentials. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2004;109(2):177-87.
231. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1809-15.
232. Zhang X, Hood DC. Increasing the sensitivity of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) technique: incorporating information from higher order kernels using a principal component analysis method. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2004;108(3):211-22.
233. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive Fields and Functional Architecture in Two Nonstriate Visual Areas (18 and 19) of the Cat. *Journal of neurophysiology*. 1965;28:229-89.
234. Li Q, Jiang Q, Guo M, Cai C, Yin X. Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(4):524-9.
235. Varadharajan S, Hussaindeen JR. Visual acuity deficits in the fellow eyes of children with unilateral amblyopia. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2012;16(1):41-5.
236. Zhang W, Zhao K. Multifocal VEP difference between early- and late-onset strabismus amblyopia. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2005;110(2-3):173-80.
237. Yu M, Brown B, Edwards MH. Investigation of multifocal visual evoked potential in anisometric and esotropic amblyopes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1998;39(11):2033-40.
238. Moschos MM, Margetis I, Tsapakis S, Panagakis G, Chatzistephanou IK, Iliakis E. Multifocal visual evoked potentials in amblyopia due to anisometropia. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:849-53.
239. Rauschecker JP. Substitution of visual by auditory inputs in the cat's anterior ectosylvian cortex. *Progress in brain research*. 1996;112:313-23.
240. Zhang B, Stevenson SS, Cheng H, Laron M, Kumar G, Tong J, et al. Effects of fixation instability on multifocal VEP (mfVEP) responses in amblyopes. *Journal of vision*. 2008;8(3):16 1-4.
241. Hood DC, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Winn BJ, Ohri N, Liebmann JM, et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(2):492-8.

242. Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Chen CS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Multifocal visual evoked potential responses in glaucoma patients with unilateral hemifield defects. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(1):34-40.
243. Seiple W, Holopigian K, Clemens C, Greenstein VC, Hood DC. The multifocal visual evoked potential: an objective measure of visual fields? *Vision research*. 2005;45(9):1155-63.
244. Al-Haddad CE, Mollayess GM, Cherfan CG, Jaafar DF, Bashshur ZF. Retinal nerve fibre layer and macular thickness in amblyopia as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(12):1696-9.
245. Bruce A, Pacey IE, Bradbury JA, Scally AJ, Barrett BT. Bilateral changes in foveal structure in individuals with amblyopia. *Ophthalmology*. 2013;120(2):395-403.
246. Kee SY, Lee SY, Lee YC. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2006;20(3):177-81.
247. Firat PG, Ozsoy E, Demirel S, Cumurcu T, Gunduz A. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer, macula and ganglion cell thickness in amblyopia using spectral optical coherence tomography. *International journal of ophthalmology*. 2013;6(1):90-4.
248. Kiorpes L. Visual processing in amblyopia: animal studies. *Strabismus*. 2006;14(1):3-10.
249. Quoc EB, Delepine B, Tran TH. [Thickness of retinal nerve fiber layer and macular volume in children and adults with strabismic and anisometropic amblyopia]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2009;32(7):488-95.
250. Pang Y, Goodfellow GW, Allison C, Block S, Frantz KA. A prospective study of macular thickness in amblyopic children with unilateral high myopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(5):2444-9.
251. Kiorpes L, Boothe RG, Hendrickson AE, Movshon JA, Eggers HM, Gizzi MS. Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. I. Behavioral observations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1987;7(5):1318-26.
252. Harwerth RS, Smith EL, 3rd, Crawford ML, von Noorden GK. Stereopsis and disparity vergence in monkeys with subnormal binocular vision. *Vision research*. 1997;37(4):483-93.
253. von Noorden GK. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1985;26(12):1704-16.
254. Sjostrand J. Contrast sensitivity in children with strabismic and anisometropic amblyopia. A study of the effect of treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1981;59(1):25-34.
255. Hess RF, Holliday IE. The spatial localization deficit in amblyopia. *Vision research*. 1992;32(7):1319-39.
256. McKee SP, Levi DM, Movshon JA. The pattern of visual deficits in amblyopia. *Journal of vision*. 2003;3(5):380-405.

257. Wang X, Cui D, Zheng L, Yang X, Yang H, Zeng J. Combination of blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging and visual evoked potential recordings for abnormal visual cortex in two types of amblyopia. *Molecular vision*. 2012;18:909-19.
258. Narasimhan S, Harrison ER, Giaschi DE. Quantitative measurement of interocular suppression in children with amblyopia. *Vision research*. 2012;66:1-10.
259. McKerral M, Polomeno RC, Lepore F, Lachapelle P. Can interocular pattern reversal visual evoked potential and motor reaction time differences distinguish anisometropic from strabismic amblyopia? *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(1):40-4.
260. Sireteanu R, Lagreze WD, Constantinescu DH. Distortions in two-dimensional visual space perception in strabismic observers. *Vision research*. 1993;33(5-6):677-90.
261. Campos EC, Prampolini ML, Gulli R. Contrast sensitivity differences between strabismic and anisometropic amblyopia: objective correlate by means of visual evoked responses. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 1984;58(1):45-50.
262. Goodyear BG, Nicolle DA, Humphrey GK, Menon RS. BOLD fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia. *Journal of neurophysiology*. 2000;84(4):1907-13.
263. Lin X, Ding K, Liu Y, Yan X, Song S, Jiang T. Altered spontaneous activity in anisometropic amblyopia subjects: revealed by resting-state FMRI. *PloS one*. 2012;7(8):e43373.
264. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991;1(1):1-47.
265. Qin W, Liu Y, Jiang T, Yu C. The development of visual areas depends differently on visual experience. *PloS one*. 2013;8(1):e53784.
266. Simmers AJ, Ledgeway T, Hess RF. The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia. *Vision research*. 2005;45(4):449-60.
267. Simmers AJ, Ledgeway T, Mansouri B, Hutchinson CV, Hess RF. The extent of the dorsal extra-striate deficit in amblyopia. *Vision research*. 2006;46(16):2571-80.
268. Ding K, Liu Y, Yan X, Lin X, Jiang T. Altered functional connectivity of the primary visual cortex in subjects with amblyopia. *Neural plasticity*. 2013;2013:612086.
269. Barrett BT, Bradley A, McGraw PV. Understanding the neural basis of amblyopia. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2004;10(2):106-17.
270. Bayona-Prieto J, Bayona E, Leon-Sarmiento FE. [Neurorehabilitation: from a rigid past to a plastic future]. *Gaceta medica de Mexico*. 2012;148(1):91-6.
271. Levi DM. Vision Research reviews 'vision research'. *Vision research*. 2009;49(22):2635.
272. Zhang JY, Yang YX. Perceptual learning of motion direction discrimination transfers to an opposite direction with TPE training. *Vision research*. 2014;99:93-8.

273. Levi DM. Pattern perception at high velocities. *Current biology* : CB. 1996;6(8):1020-4.
274. Fronius M, Cirina L, Kuhli C, Cordey A, Ohrloff C. Training the adult amblyopic eye with "perceptual learning" after vision loss in the non-amblyopic eye. *Strabismus*. 2006;14(2):75-9.
275. Levi DM. Perceptual learning in adults with amblyopia: a reevaluation of critical periods in human vision. *Developmental psychobiology*. 2005;46(3):222-32.
276. Zhou Y, Huang C, Xu P, Tao L, Qiu Z, Li X, et al. Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometropic amblyopia. *Vision research*. 2006;46(5):739-50.
277. Li RW, Levi DM. Characterizing the mechanisms of improvement for position discrimination in adult amblyopia. *Journal of vision*. 2004;4(6):476-87.
278. Zhai J, Chen M, Liu L, Zhao X, Zhang H, Luo X, et al. Perceptual learning treatment in patients with anisometropic amblyopia: a neuroimaging study. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(11):1420-4.
279. Li RW, Young KG, Hoenig P, Levi DM. Perceptual learning improves visual performance in juvenile amblyopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(9):3161-8.
280. Flynn JT, Woodruff G, Thompson JR, Hiscox F, Feuer W, Schiffman J, et al. The therapy of amblyopia: an analysis comparing the results of amblyopia therapy utilizing two pooled data sets. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1999;97:373-90; discussion 90-5.
281. Li RW, Levi DM, Klein SA. Perceptual learning improves efficiency by re-tuning the decision 'template' for position discrimination. *Nature neuroscience*. 2004;7(2):178-83.
282. Kishimoto F, Fujii C, Shira Y, Hasebe K, Hamasaki I, Ohtsuki H. Outcome of conventional treatment for adult amblyopia. *Japanese journal of ophthalmology*. 2014;58(1):26-32.
283. Webber AL, Wood JM, Gole GA, Brown B. Effect of amblyopia on self-esteem in children. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2008;85(11):1074-81.
284. Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA, Fielder AR. Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(9):3048-54.
285. Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, Moseley MJ. Treatment of unilateral amblyopia: factors influencing visual outcome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(9):3152-60.
286. Hirneiss C, Schmid-Tannwald C, Kernt M, Kampik A, Neubauer AS. The NEI VFQ-25 vision-related quality of life and prevalence of eye disease in a working population. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2010;248(1):85-92.
287. Membreno JH, Brown MM, Brown GC, Sharma S, Beauchamp GR. A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2265-71

288. König HH, Barry JC. Cost effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model. *The British journal of ophthalmology*. 2004;88(5):606-12.
289. Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Bell C, Neumann PJ. A comprehensive league table of cost-utility ratios and a sub-table of "panel-worthy" studies. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2000;20(4):451-67.

ANEXOS

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of Visual Function and Retinal Structure in Adult Amblyopes

Consuelo Pérez-Rico*, Esperanza García-Romo†, Juan Gros-Otero*, Isabel Roldán-Díaz‡, Juan Arévalo-Serrano†, Francisco Germain*, and Román Blanco*

ABSTRACT

Purpose. To evaluate visual function and its relationship to structure in adult amblyopic subjects.

Methods. This observational, cross-sectional study included 24 adult amblyopes and 19 healthy subjects. The amblyopes were separated into three groups: anisometropic amblyopes (n = 15), strabismic amblyopes (n = 5), and strabismic amblyopes with anisometropia (n = 4). The relationships of the multifocal visual evoked potential (VEP) results with the clinical findings and psychophysical (Humphrey visual field) and structural (spectral domain optical coherence tomography) diagnostic test data were then investigated.

Results. Significant differences in the multifocal VEP amplitude responses (abnormal cluster defects), combining the interocular and monocular probability analysis, were observed between the anisometropic amblyopic (80%) and nonamblyopic eyes (13.3%) ($p < 0.001$), whereas in strabismic amblyopia, such defects were found in 100% of the amblyopic and nonamblyopic eyes. Delayed multifocal VEP interocular and monocular latencies were seen in 66.6 and 26.6% of the anisometropic amblyopic and nonamblyopic eyes, with no significant differences between eyes ($p = 0.065$). Likewise, latency delays were found in 40% of both strabismic amblyopic and nonamblyopic eyes. Multifocal VEP latency showed significant differences between anisometropic and strabismic amblyopic eyes ($p = 0.036$). Significant agreement was found between the Humphrey visual field and the multifocal VEP visual field defects in the central area of the visual field ($p = 0.033$). The average retinal nerve fiber layer thickness, foveal and macular thickness, and macular volume, as measured by spectral domain optical coherence tomography, did not show any significant differences between the amblyopic and nonamblyopic eyes and the control group.

Conclusions. Multifocal VEP amplitudes and latencies were significantly affected in amblyopic eyes and, to a lesser extent, in nonamblyopic eyes. Multifocal VEP response latencies were more delayed in anisometropic eyes than in strabismic eyes, suggesting that anisometropic and strabismic amblyopia may represent different neural abnormalities.

(Optom Vis Sci 2015;92:375–383)

Key Words: amblyopia, multifocal visual evoked potentials, spectral domain optical coherence tomography, standard automated perimetry, visual function

Amblyopia is primarily a cortical phenomenon, caused by unequal competitive input from the two eyes into the primary visual cortex (V1), although the exact extent of the visual cortex deficit is unknown.^{1,2} Electrophysiological and histological studies in animal models have shown that the number

of cortical neurons responding to the amblyopic eye is much smaller than that driven by the unaffected eye.^{3–5}

Multifocal visual evoked potential (VEP) provides an objective identification of the distribution of the depression of visual function in amblyopia.^{6–8} Previous studies, using either conventional or multifocal VEP, have reported significant changes in response latencies and amplitudes in amblyopes.^{9–14} Conventional VEP is limited to obtaining responses to stimulation in only a few field locations and it cannot measure local damage quantitatively in amblyopia, but these limitations can be overcome by the multifocal VEP technology.

Early histological and electrophysiological studies of the neural retina in the amblyopic process have been inconclusive.^{15,16} More

*PhD, MD

†MD

‡MSc

Department of Ophthalmology (CP-R, JG-O, IR-D) and Department of Medicine (JA-S), University Hospital Principe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spain; Department of Ophthalmology, University Hospital General de Guadalajara, Guadalajara, Spain (EG-R); and Department of Physiology (FG) and Department of Surgery (CP-R, RB), University of Alcalá, Madrid, Spain.

recently, with the availability of optical coherence tomography (OCT), a large number of studies have tried to assess the retinal nerve fiber thickness and macular volume and thickness in amblyopes but the results are still at variance.^{17–21}

In this context, the present study has tried to further assess the relationship between structure and function in adult amblyopic subjects and to establish their visual impairment. The relationships of the multifocal VEP results with the clinical findings and psychophysical (Humphrey visual field [HVF]) and structural (spectral domain [SD]-OCT) diagnostic test data were investigated.

METHODS

This observational, cross-sectional study assessed 24 consecutive patients (7 men and 17 women; median age, 44.5 years, range, 20 to 62 years) with anisometropic and/or strabismic amblyopia. For the purpose of this study, amblyopia was defined as an interocular difference in best-corrected visual acuity (BCVA) of greater than or equal to 2 Snellen lines. Anisometropia was defined as a difference in spherical equivalence of 2 diopters (D) or more between the two eyes, but only eyes with a refractive error less than 5 D equivalent sphere or 3 D of astigmatism were included. Patients with unsteady foveal or eccentric fixation in the amblyopic eye, other eye disease like a history of intraocular surgery, laser treatment, cataract, glaucoma or retinal disorders, and/or systemic disease that could impair vision were excluded. The study protocol was approved by the ethics committee of the University Hospital General de Guadalajara and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. All participants provided informed consent.

The anisometropic and strabismic amblyopic subjects were separated into three study groups: anisometropic amblyopes ($n = 15$), strabismic amblyopes ($n = 5$), and strabismic amblyopes with anisometropia ($n = 4$). In addition, one eye each from 19 age-matched healthy subjects (7 men and 12 women; median age, 42 years; range, 21 to 64 years) were included as a control group. All participants underwent a complete ophthalmologic and orthoptic examination that included BCVA using the Snellen chart, manifest and cycloplegic refraction, cover test, duction and version testing, slit-lamp biomicroscopy, applanation tonometry, and funduscopy. The visuscope was used to determine whether fixation is foveal or eccentric, as well as to evaluate the preferred retinal locus used for fixation and the stability of fixation.⁹ Steady foveal fixation was present in all amblyopic eyes and none had either unsteady foveal or eccentric fixation. SITA-standard 24-2 program automated perimetry (Humphrey Visual Field Analyzer II; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA) was performed by one experienced perimetrist (IRD). All visual field tests were repeated, and the amblyopic eye was always tested after the fellow eye, and only tests with fewer than 15% fixation losses, false positives, and false negatives were accepted for analysis. Spectral domain OCT examinations were obtained with the Cirrus HD-OCT Model 4000 (Carl Zeiss Meditec, Inc).

Multifocal VEP Recordings and Analysis

Multifocal VEP recordings were obtained using VERIS software 5.9 (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, CA). The

stimulus was a scaled dartboard with a diameter of 44.5 degrees, containing 60 sectors, each with 16 alternating checks, 8 white (luminance, 200 cd/m²) and 8 black (luminance, <3 cd/m²) with a Michelson contrast of about 99%. The sectors were cortically scaled with eccentricity to stimulate approximately equal areas of the visual cortex.²² The dartboard pattern reversed according to a pseudorandom m-sequence at a frame rate of 75.²³

Three channels of continuous VEP recordings were obtained with gold cup electrodes. For the midline channel, the electrodes were placed 4 cm above theinion (active), at theinion (reference), and on the forehead (ground). For the other two channels, the same ground and reference electrodes were used, but the active electrodes were placed 1 cm above and 4 cm lateral to theinion on either side. By taking the difference between pairs of channels, three additional “derived” channels were obtained. The records were amplified with the high- and low-frequency cutoffs set at 3 and 100 Hz, respectively (half amplitude preamplifier P511J; Grass Instruments, Rockland, MA), and sampled at 1200 Hz (every 0.83 milliseconds). The impedance was less than 5 K for all subjects. In a single session, two 7-minute recordings were obtained from monocular stimulation of each eye and were averaged for analysis. Second-order kernel best channel responses were then extracted.^{24,25} This averaging, as well as all other analyses, was computed with custom-made programs written in commercial software (Matlab; Mathworks Inc, Natick, MA).²⁶

Response amplitudes were calculated by obtaining the root-mean-square (RMS) of the amplitude for each multifocal VEP response over time intervals from 45 to 150 milliseconds. Signal-to-noise ratios were calculated for each response by dividing the RMS of the signal window by the average of the 60 RMS values of the noise-only window. Each of these values was compared with values from the normative group subjects²⁷ and monocular probability plots were derived. Interocular amplitude differences for each patient were also calculated by taking the logarithm of the interocular ratio at each location²⁶ and the interocular probability plot was derived. The amplitude probability plot was color coded with saturated red squares (left eye) and saturated blue squares (right eye), with a significant difference being determined at $p < 0.01$ and, for desaturated colors, at $p < 0.05$.

Monocular and interocular latencies were measured as the temporal shift producing the best cross-correlation value between the corresponding responses of the patient’s eye and a template based on control eyes (monocular analysis) or between the corresponding responses from two eyes (interocular analysis). The latency probability plots were color coded in a manner similar to the amplitude plots using ovals instead of squares.

To evaluate the multifocal VEP and HVF total deviation results, we analyzed cluster defects: a defective cluster had two or more contiguous points at $p < 0.01$, or three or more contiguous points at $p < 0.05$ with at least one point at $p < 0.01$.²⁸

During recording, the nonstimulated eye was patched and the position of the stimulated eye was monitored constantly by the examiner via the camera display provided in the VERIS hardware. Patients were recorded twice within a 1-week period and only records with topographic relationship regarding clusters defects were selected for analysis. The topographic relationship

TABLE 1.
Demographic and baseline clinical data of amblyopic patients

Subject	Age, y	Amblyopic eye	Anisometropia	Strabismus	BCVA (Snellen)		Foveal fixation
					RE	LE	
1	44	RE	Y	N	20/30	20/20	Steady
2	40	RE	Y	N	20/70	20/20	Steady
3	61	RE	Y	EX 4 PD	20/70	20/20	Steady
4	53	LE	Y	N	20/20	20/50	Steady
5	47	RE	Y	N	20/40	20/20	Steady
6	62	RE	Y	N	20/40	20/20	Steady
7	60	RE	Y	EX 2 PD	20/200	20/20	Steady
8	45	RE	N	ET 30 PD	20/40	20/20	Steady
9	44	RE	Y	N	20/30	20/20	Steady
10	43	LE	Y	ET 10 PD	20/20	20/30	Steady
11	41	LE	N	HT 4 PD	20/20	20/40	Steady
12	46	RE	N	HT 6 PD	20/30	20/20	Steady
13	55	RE	Y	N	20/30	20/20	Steady
14	24	LE	Y	ET 12 PD	20/20	20/30	Steady
15	20	RE	Y	N	20/60	20/20	Steady
16	50	RE	Y	N	20/30	20/20	Steady
17	44	LE	N	ET 40 PD	20/20	20/50	Steady
18	33	RE	Y	N	20/40	20/25	Steady
19	42	LE	Y	N	20/20	20/100	Steady
20	46	RE	Y	N	20/30	20/20	Steady
21	43	RE	Y	N	20/40	20/20	Steady
22	29	LE	Y	N	20/20	20/30	Steady
23	47	RE	Y	N	20/200	20/20	Steady
24	51	RE	N	EX 20 PD	20/40	20/20	Steady

RE, right eye; LE, left eye; Y, yes; N, no; ET, esotropia; EX, exotropia; HT, hypertropia; PD, prism diopter.

between HVF and multifocal VEP was based on a previous study by Garway-Heath et al.²⁹ that mapped each test location of the HVF to the entry location of the axons of local retinal ganglion cells, in degrees, to the optic nerve head. The multifocal VEP output array was also divided into four quadrants, in this study using the interpolation of the HVF 24-2 test locations to the multifocal VEP sectors described by Hood et al.²⁶ The nasal sector

was not well represented in the HVF and multifocal VEP tests and so we excluded it from topographic comparison.

Statistical Analysis

All data are expressed as the median and interquartile amplitude. Differences in proportions were evaluated by the χ^2 test or the Fisher exact test, as appropriate. Differences of two means were

TABLE 2.
Ophthalmological, Humphrey perimetry, and SD-OCT data summary

	Amblyopic group (n = 24 eyes)	Nonamblyopic group (n = 24 eyes)	Control group (n = 19 eyes)	p (K-W)	p*	p†	p‡
BCVA	0.5 (0.1)	1.0 (0.1)	1.0 (0.2)	<0.0001	[<0.0001]	[0.001]	[<0.0001]
HVF MD, dB	-2.66 (3.1)	-0.32 (1.9)	-1.12 (1.3)	0.001	[0.001]	[0.159]	[0.002]
HVF PSD, dB	2.45 (1.7)	1.7 (1.0)	1.64 (0.8)	0.002	[<0.001]	[0.373]	[0.01]
SD-OCT average RNFLT, μm	94 (12)	92.5 (15)	98.5 (12)	0.422			
SD-OCT foveal thickness, μm	283 (62)	275.5 (38)	271 (39)	0.467			
SD-OCT macular average thickness, μm	298 (16)	288.5 (21)	292 (25)	0.202			
SD-OCT MV, mm^3	10.6 (0.6)	10.4 (0.7)	10.55 (0.9)	0.448			

All data are expressed as median (interquartile amplitude). Kruskal-Wallis (K-W) one-way analysis of variance was used to test differences between three groups.

*Mann-Whitney *U* pairwise comparison: amblyopic group versus control group.

†Mann-Whitney *U* pairwise comparison: nonamblyopic group versus control group.

‡Mann-Whitney *U* pairwise comparison: amblyopic group versus nonamblyopic group.

PSD, pattern standard deviation; MV, macular volume.

evaluated by the Student *t* test if the normal distribution could be assumed or by the nonparametric Mann-Whitney *U* test if normality was not valid. Differences of more than two means were analyzed by the analysis of variance test if the normal distribution could be assumed or by the nonparametric Kruskal-Wallis test if normality was not valid, using the Bonferroni correction for multiple comparisons. The association between two quantitative variables was evaluated by the Spearman correlation coefficient. *p* values below 0.05 or below 0.025, when Bonferroni correction was used, were considered statistically significant.

RESULTS

Demographic and baseline clinical data are summarized in Table 1. Fifteen participants (62.5%) had a diagnosis of anisometropic amblyopia, five (20.8%) had a diagnosis of strabismic amblyopia, and four (16.7%) had a diagnosis of a combination of anisometropia and strabismus. All the subjects with anisometropia showed normal funduscopy results. Four persons (44.5%) with strabismic amblyopia had esotropia, three (33.3%) had exotropia, and two (22.2%) had hypertropia. Stereopsis was significantly reduced as evaluated with the TNO test. Seven subjects had undergone prior treatment with either botulinum toxin and/or surgery.

Significant differences in the BCVA between amblyopic and nonamblyopic eyes were found ($p < 0.0001$) (Table 2); BCVA ranged from 20/200 to 20/30 in the amblyopic eyes and 20/25 to 20/20 in the nonamblyopic eyes. Significant differences were also found in the HVF indices, showing deeper changes in the amblyopic eyes (mean deviation [MD], $p = 0.001$; pattern standard deviation, $p = 0.002$). However, no significant differences in the average retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT), foveal and macular thickness, and macular volume, as measured by SD-OCT, were present between the amblyopic and nonamblyopic eyes and the normative control group. Analyzing the interocular differences between nonamblyopic and amblyopic eyes for each individual patient, a significant correlation was revealed between the BCVA with the HVF MD ($r = 0.482$, $p = 0.017$) and the SD-OCT average RNFLT ($r = 0.557$, $p = 0.031$), as shown in Fig. 1.

In Table 3, the multifocal VEP recordings summary is shown. Statistically significant differences in the multifocal VEP amplitude responses (abnormal cluster defects), combining the interocular and monocular probability analysis, were observed between the amblyopic (80%) and nonamblyopic eyes (13.3%) of the anisometropic subjects ($p < 0.001$). On the other hand, abnormal amplitude cluster defects were found in all the amblyopic and nonamblyopic eyes of strabismic subjects and in 75 and 25% of the amblyopic and nonamblyopic eyes of mixed anisometropic and strabismic amblyopic subjects, with no significant differences between both group eyes ($p = 0.143$). No significant differences were found in the multifocal VEP latency (interocular and monocular probability analysis) response delays between the anisometropic amblyopic (66.6%) and nonamblyopic eyes (26.6%) ($p = 0.065$). Likewise, response delays were observed in 40% of amblyopic and nonamblyopic eyes of strabismic amblyopic subjects, whereas in combined anisometropic and strabismic amblyopes, such defects were found in 25% of both eyes, with no significant differences ($p = 0.428$). Amblyopic eyes with abnormal

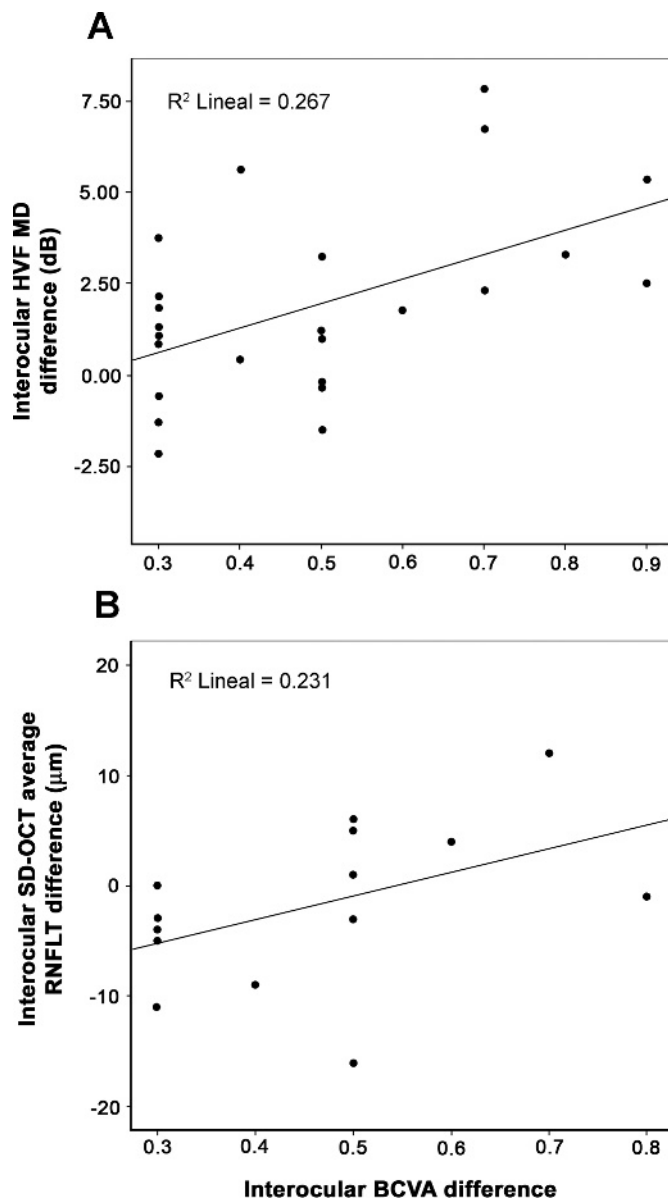


FIGURE 1.

Scatterplots showing correlations between the interocular difference in BCVA for each patient (nonamblyopic and amblyopic eyes) and (A) the interocular difference in HVF MD (Spearman $r = 0.482$, $p = 0.017$) and (B) the interocular difference in SD-OCT average RNFLT (Spearman $r = 0.557$, $p = 0.031$).

multifocal VEP amplitudes had lower BCVA (range, 20/200 to 20/30) than those with normal amplitudes (range, 20/40 to 20/30) ($p = 0.032$). Table 3 also shows abnormalities detected by the HVF test. Statistically significant differences were detected by the HVF between the anisometropic amblyopic eyes (53.3%) and its fellow nonamblyopic eyes (6.6%) ($p = 0.014$), but not in the strabismic amblyopia, where such defects were detected in 40% of both the amblyopic and nonamblyopic eyes ($p = 1.0$). The visual field changes detected by the multifocal VEP amplitude and/or latency were larger than those revealed by the HVF and, typically, affected the central area and extended into the mid periphery. The topographic correspondence between the multifocal VEP and HVF results is summarized in Table 4. In agreement with previous studies, we found that the multifocal VEP was able to detect more

TABLE 3.

Abnormality detected by multifocal VEP and HVF in the visual function for the amblyopic and nonamblyopic groups

	Amblyopic group, n (%)	Nonamblyopic group, n (%)	Control group (n = 19 eyes), n (%)	p	p*	p†	p‡
Anisometropic amblyopia (n = 15 eyes)							
Interocular or monocular amplitude probability plots	12 (80)	2 (13.3)	0 (0)	<0.0001	[<0.0001]	[0.187]	[<0.001]
Interocular or monocular latency probability plots	10 (66.6)	4 (26.6)	0 (0)	<0.0001	[<0.0001]	[0.029]	[0.065]
Multifocal VEP amplitude/latency combined analysis	15 (100)	5 (33.3)	0 (0)	<0.0001	[<0.0001]	[0.011]	[<0.001]
HVF TD plot	8 (53.3)	1 (6.6)	0 (0)	<0.0001	[<0.001]	[0.441]	[0.014]
Strabismic amblyopia (n = 5 eyes)							
Interocular or monocular amplitude probability plots	5 (100)	5 (100)	0 (0)	<0.0001	[<0.0001]	[<0.0001]	—
Interocular or monocular latency probability plots	2 (40)	2 (40)	0 (0)	0.012	[0.036]	[0.036]	[1.0]
Multifocal VEP amplitude/latency combined analysis	5 (100)	5 (100)	0 (0)	<0.0001	[<0.0001]	[<0.0001]	—
HVF TD plot	2 (40)	2 (40)	0 (0)	0.012	[0.036]	[0.036]	[1.0]
Anisometropic and strabismic amblyopia (n = 4 eyes)							
Interocular or monocular amplitude probability plots	3 (75)	1 (25)	0 (0)	<0.0001	[0.0001]	[0.174]	[0.143]
Interocular or monocular latency probability plots	1 (25)	1 (25)	0 (0)	0.077			
Multifocal VEP amplitude/latency combined analysis	4 (100)	2 (50)	0 (0)	<0.0001	[0.0001]	[0.024]	[0.428]
HVF TD plot	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0.002	[0.024]	—	[0.428]

The χ^2 test or the Fisher exact test was used. Values under the column heading “p” denote differences between three groups.

*Amblyopic group versus control group.

†Nonamblyopic group versus control group.

‡Amblyopic group versus nonamblyopic group.

TD, total deviation.

visual field scotomas than the 24-2 HVF.^{13,30} In the amblyopic eyes, a significant relationship between the multifocal VEP amplitude defects and HVF was shown in the central area of the visual field ($p = 0.033$), but not in superior and inferior peripheral hemifields. An example of multifocal VEP recording (60 traces array) and probability plots and HVF total deviation results for one of our amblyopic subjects is shown in Fig. 2. Abnormal visual field scotomas were detected in both the amblyopic and fellow eye on the multifocal VEP interocular and monocular amplitude and latency plots. Meanwhile, the HVF total deviation plot only showed abnormal visual defects in the right eye.

Relative multifocal VEP latencies (monocular analysis) were also investigated, and the data can be seen in Table 5 and Fig. 3. Multifocal VEP latencies were significantly delayed in the anisometropic amblyopic eyes compared with the strabismic amblyopic eyes ($p = 0.036$) and the control group ($p = 0.007$). An inverse, statistically significant correlation between the BCVA and the relative multifocal VEP latency ($r = -0.482$, $p = 0.017$) was observed when the interocular differences between the nonamblyopic and amblyopic eyes for each patient were analyzed and plotted (Fig. 4).

DISCUSSION

The amblyopic process may have a deleterious effect on various levels of the visual pathway, such as the lateral geniculate nucleus

and visual cortex.^{31,32} In this sense, multifocal VEP has been shown to provide an objective measure of visual field integrity and the responses reflect activity primarily in V1.^{24,27,33} Our

TABLE 4.

Topographic relationship between multifocal VEP and HVF results for the amblyopic group (n = 24 eyes)

	Multifocal VEP amplitude	
	Normal, n (%)	Abnormal, n (%)
Central visual field		
HVF normal	8 (33.3)	9 (37.5)
HVF abnormal	0 (0)	7 (29.2)
	(p = 0.033; agreement, 62.5%)	
Inferior visual field		
HVF normal	11 (45.9)	5 (20.8)
HVF abnormal	3 (12.5)	5 (20.8)
	(p = 0.153; agreement, 66.7%)	
Superior visual field		
HVF normal	8 (33.3)	4 (16.7)
HVF abnormal	4 (16.7)	8 (33.3)
	(p = 0.11; agreement, 66.6%)	

The Fisher exact test was used.

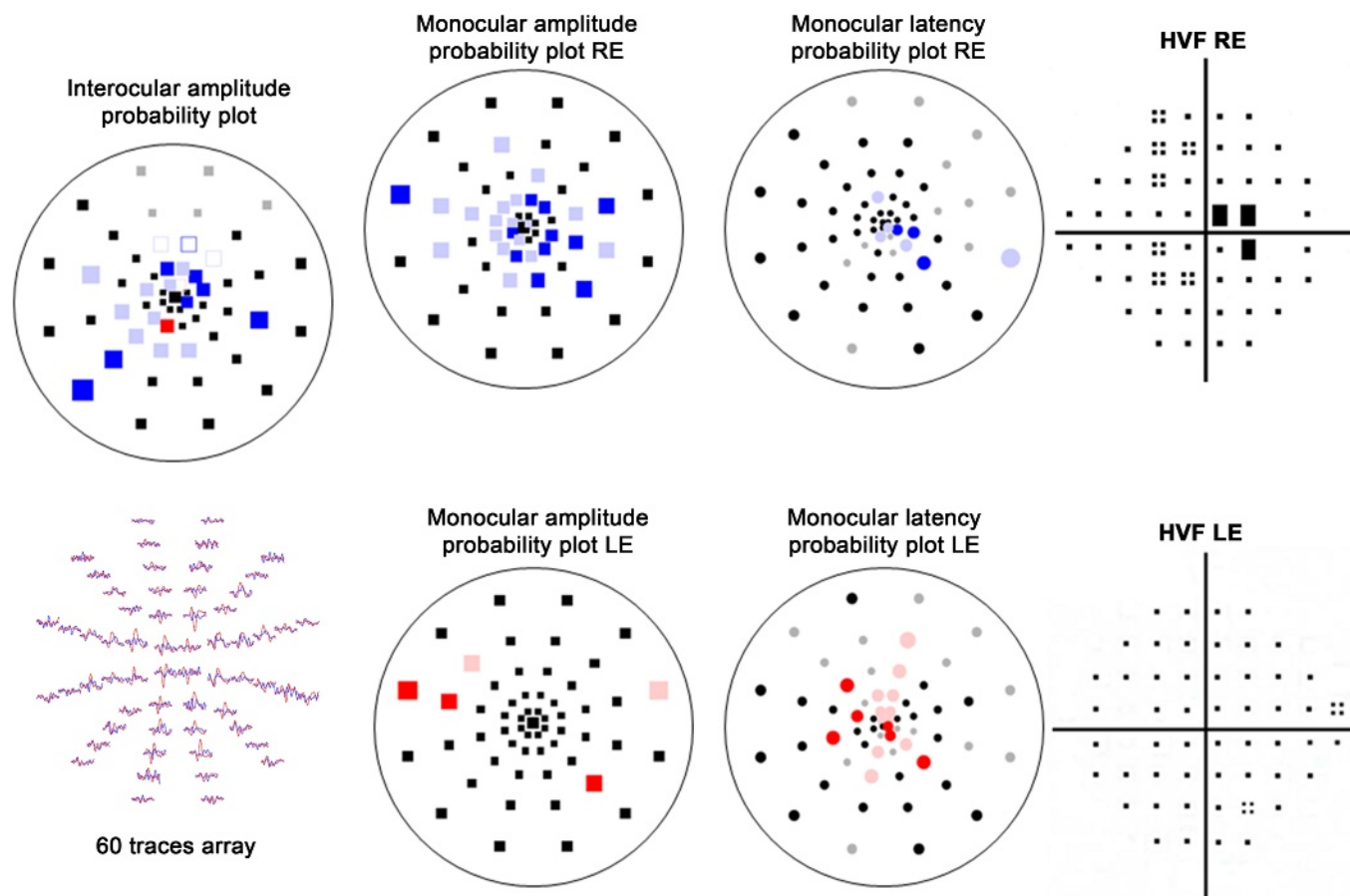


FIGURE 2. Multifocal VEP responses and probability plots and HVF total deviation plots of a 47-year-old woman with anisometropic amblyopia (right eye [RE]) (patient #23). Visual acuity was 20/200 and 20/20 in the RE and left eye (LE), respectively. In the multifocal VEP 60 overlapped traces array (bottom left), the RE (blue) shows clearly reduced amplitudes in the inner sectors. The interocular and monocular amplitude and latency probability plots show abnormal sector clusters in the RE and LE, mostly located in the central and paracentral areas. Meanwhile, the HVF total deviation plot depicts a small abnormal visual defect in the RE. A color version of this figure is available online at www.optvissci.com.

results showed that multifocal VEP amplitude and latency responses from both anisometropic and strabismic amblyopic eyes and the strabismic nonamblyopic fellow eyes were significantly abnormal, whereas the anisometropic nonamblyopic fellow eyes only showed increased response latencies with normal amplitudes. The presence of these anomalous multifocal VEP responses from the amblyopic and their fellow eyes could be the electrophysiological evidence of imbalanced inputs coming from the amblyopic

and fellow retinas to the lateral geniculate nucleus and consequently to the visual cortex, as has been well described by Hubel and Wiesel.⁴ It is already known that the magnitudes of the deficits in multifocal VEP responses are correlated with the degree of fixation instability or eccentricity, and in these cases, the VEP results may not reflect the true nature and extent of sensory neural deficits in amblyopia.^{34,35} For this reason, subjects with unsteady or eccentric foveal fixation were not included in this study.

TABLE 5. Multifocal VEP latency (monocular analysis) data summary

	Amblyopic group	Nonamblyopic group	Control group (n = 19 eyes)	p (K-W)	p*	p†	p‡
Anisometropic amblyopia (n = 15 patients)	3.02 (2.55)	1.83 (5.66)	1.48 (2.34)	0.025	[0.007]	[0.113]	[0.533]
Strabismic amblyopia (n = 5 patients)	1.57 (0.72)	1.23 (0.69)	1.48 (2.34)	0.867			
Anisometropic and strabismic amblyopia (n = 4 patients)	2.06 (1.39)	3.46 (3.67)	1.48 (2.34)	0.195			

All data are expressed as median (interquartile amplitude). Kruskal-Wallis (K-W) one-way analysis of variance was used to test differences between three groups.

*Mann-Whitney *U* pairwise comparison: amblyopic group versus control group.

†Mann-Whitney *U* pairwise comparison: nonamblyopic group versus control group.

‡Mann-Whitney *U* pairwise comparison: amblyopic group versus nonamblyopic group.

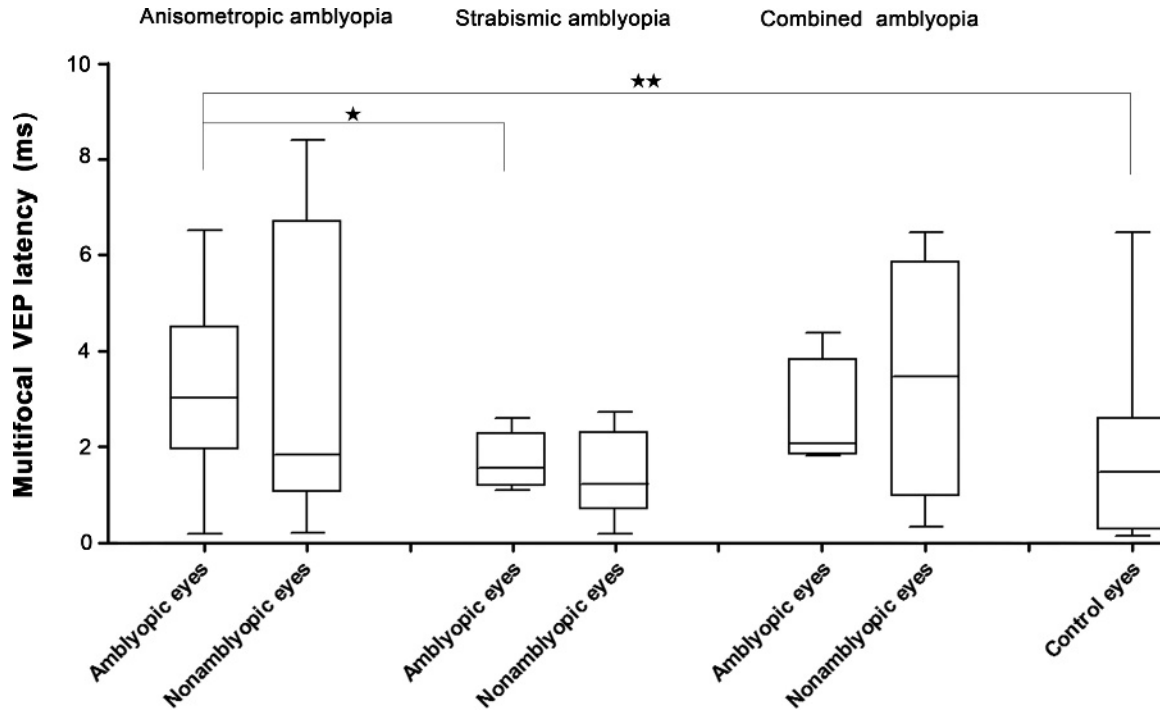


FIGURE 3.

Box plots (median and amplitude interquartile) of multifocal VEP latency (monocular analysis) data from anisometropic, strabismic, combined anisometropic and strabismic amblyopes, and control subjects. Significant differences were found between anisometropic amblyopic eyes and control eyes (Mann-Whitney *U* test, $p = 0.007$), but not for strabismic amblyopic eyes. Both anisometropic and strabismic amblyopic eyes showed significant differences in the monocular multifocal VEP latency (Mann-Whitney *U* test, $p = 0.036$).

Our results are in agreement with previous studies using both conventional and multifocal VEP.^{9–11,14,36,37} Zhang et al.¹⁰ reported significant differences in latency or amplitude responses between amblyopic and fellow eyes for the early-onset strabismic amblyopes, whereas in the late-onset ones, these differences were only observed in the amblyopic eyes. In contrast, Greenstein et al.,¹³ using multifocal VEP, and Davis et al.,¹² with conventional VEP, have found that responses in strabismic amblyopia were, in fact, associated with shortened latencies, specially in early-onset amblyopia. The authors suggested that the discrepancy between studies could be attributed to differences in methodology and/or data analysis. However, our adult subjects were unable to provide an unequivocal age of onset of amblyopia and all of them showed increased multifocal VEP response delays, most significantly in anisometropic eyes.

The multifocal VEP was able to detect more visual field defects than those revealed by the HVF. Most of the abnormal clusters were localized in the central 10-degree field area,^{9,38} showing that visual acuity was more severely impaired in the foveal area than in the periphery of amblyopic eyes. The result is not surprising as the 24-2 test has only one point within the fovea, and this was not tested in the study. Also, the 24-2 only tests four points within the central 4.2 degrees (radius) of fixation. The 10-2 HVF test on the other hand has 68 points within the central 10 degrees. The multifocal VEP also provides greater sampling of the central 10 degrees than the 24-2.^{39,40}

It has been suggested that anisometropic and strabismic amblyopia do not originate from a common pathophysiological process.⁴¹ Some authors have hypothesized that the distinction between the

two types of amblyopia may be a matter of severity of magnocellular or parvocellular visual pathway defects, with strabismic amblyopia producing qualitatively similar but quantitatively more severe deficits than anisometropic amblyopia.⁴² Hereof, Shan et al.³⁶ found, with the conventional VEP, that only the amplitude for stimuli of the parvocellular visual system is abnormal in anisometropic amblyopic eyes. Wang et al.,⁴³ combining functional magnetic

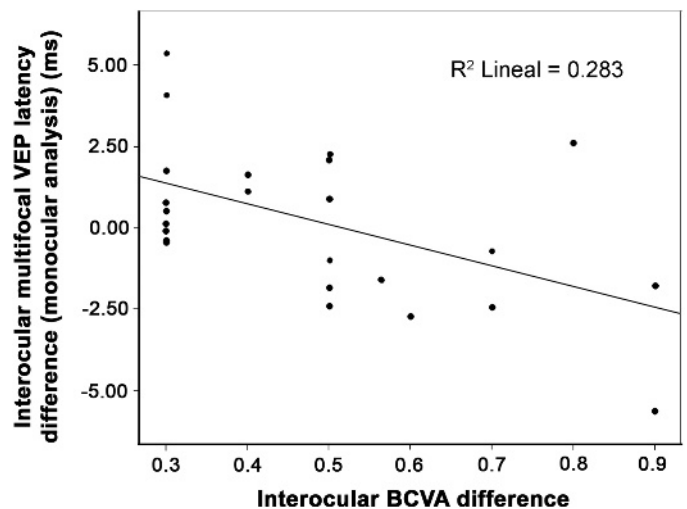


FIGURE 4.

Scatterplots showing correlations between the interocular difference in BCVA for each patient (nonamblyopic and amblyopic eyes) and interocular difference in monocular multifocal VEP latency (Spearman $r = -0.482$, $p = 0.017$).

resonance imaging and conventional VEP, reported that the calcarine activation via amblyopic eyes had reduced sensitivity for high spatial frequency stimuli in subjects with anisotropic amblyopia compared with subjects with strabismic amblyopia. Our results also showed that anisotropic amblyopic eyes had longer response delays, in agreement with McKerral et al.,⁴⁴ that described how anisotropic amblyopes can differ from strabismic ones by their interocular differences in reaction time measurements.

Studies using OCT have shown conflicting results when evaluating the peripapillary RNFLT and foveal topography in amblyopic eyes.^{17–21,45} In this regard, our data suggest that the retinal structure, specially the RNFLT and foveal area, does not show any significant microstructural changes in the amblyopic retinas, in line with the findings of other recent studies.^{21,46–48} It could be argued that the observed differences may be attributed to the use of different instruments and the relative small number of subjects studied. Our data are also in agreement with neurophysiological studies that have showed normal electroretinogram recordings in subjects with anisotropic amblyopia.¹⁴ In addition, experimental studies in amblyopic monkeys found that the retinal structures and the function of the amblyopic eyes are indistinguishable from those in normal primates.^{49,50}

The absence of structural abnormalities in the retina, as shown by the SD-OCT, in the present study is consistent with a cortical or extracortical origin for amblyopia.⁵⁰ However, we are aware that one limitation of this study is that we were not able to fully explore other possibilities, either in the structure of the postretinal pathway or in function other than from a cortical test point. The finding of a delay in the multifocal VEP latency, for instance, could be consistent with a problem earlier in the anterior visual pathway.

In summary, SD-OCT tests of peripapillary RNFLT and foveal and macular thickness were not statistically different in amblyopes from control subjects. On the other side, multifocal VEP amplitudes and latencies were significantly affected in amblyopic eyes and, to a lesser extent, in nonamblyopic eyes. Multifocal VEP latencies were significantly more delayed in anisotropic eyes than in strabismic eyes, suggesting that anisotropic and strabismic may represent different cortical or extracortical abnormalities. However, this issue is still controversial and more research would be needed to specify the nature of the different types of amblyopia and a combination of multifocal VEP and functional magnetic resonance imaging could be very useful to noninvasively localize synaptic activity changes in space and time in these patients.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Spanish government grants FIS PI11/00533 and RETICS RD12/0034/0006 to RB. The authors declare no financial conflict of interest.

Received May 19, 2014; accepted November 25, 2014.

REFERENCES

- Hess RF, Baker CL, Jr. Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision Res* 1984;24:1367–76.
- Conner IP, Sharma S, Lemieux SK, Mendola JD. Retinotopic organization in children measured with fMRI. *J Vis* 2004;4:509–23.
- Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 1963;26:1003–17.
- Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 1965;28:1041–59.
- Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1977;278:377–409.
- Fortune B, Hood DC. Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1364–75.
- Hood DC, Ghadiali Q, Zhang JC, Graham NV, Wolfson SS, Zhang X. Contrast-response functions for multifocal visual evoked potentials: a test of a model relating V1 activity to multifocal visual evoked potentials activity. *J Vis* 2006;6:580–93.
- Zhang X, Hood DC. A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP. *J Vis* 2004;4:32–43.
- Yu M, Brown B, Edwards MH. Investigation of multifocal visual evoked potential in anisotropic and esotropic amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2033–40.
- Zhang W, Zhao KX. Multifocal VEP difference between early- and late-onset strabismus amblyopia. *Doc Ophthalmol* 2005;110:173–80.
- Demirci H, Gezer A, Sezen F, Ovali T, Demiralp T, Isoglu-Alkoc U. Evaluation of the functions of the parvocellular and magnocellular pathways in strabismic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:215–21.
- Davis AR, Sloper JJ, Neveu MM, Hogg CR, Morgan MJ, Holder GE. Electrophysiological and psychophysical differences between early- and late-onset strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:610–7.
- Greenstein VC, Eggers HM, Hood DC. Multifocal visual evoked potential and automated perimetry abnormalities in strabismic amblyopes. *J AAPOS* 2008;12:11–7.
- Parisi V, Scarale ME, Balducci N, Fresina M, Campos EC. Electrophysiological detection of delayed postretinal neural conduction in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5041–8.
- Arden GB, Wooding SL. Pattern ERG in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:88–96.
- Delint PJ, Weissenbruch C, Berendschot TT, Norren DV. Photoreceptor function in unilateral amblyopia. *Vision Res* 1998;38:613–7.
- Yoon SW, Park WH, Baek SH, Kong SM. Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisotropic amblyopia. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:62–7.
- Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2224–30.
- Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, Rochtchina E, Wong TY, Gole GA, Rose KA, Mitchell P. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116:1604–9.
- Al-Haddad CE, Mollayess GMEL, Cherfan CG, Jaafar DF, Bashshur ZF. Retinal nerve fibre layer and macular thickness in amblyopia as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1696–9.
- Altintas O, Yuksel N, Ozkan B, Caglar Y. Thickness of the retinal nerve fiber layer, macular thickness, and macular volume in patients with strabismic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42:216–21.

22. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90:65–81.
23. Sutter EE. Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Res* 2001;41:1241–55.
24. Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:201–51.
25. Hood DC, Zhang X, Hong JE, Chen CS. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Doc Ophthalmol* 2002;104:303–20.
26. Hood DC, Greenstein VC, Odel JG, Zhang X, Ritch R, Liebmann JM, Hong JE, Chen CS, Thienprasiddhi P. Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear relationship. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1672–81.
27. Fortune B, Zhang X, Hood DC, Demirel S, Johnson CA. Normative ranges and specificity of the multifocal VEP. *Doc Ophthalmol* 2004;109:87–100.
28. Hood DC, Zhang X, Rodarte C, Yang EB, Ohri N, Fortune B, Johnson CA. Determining abnormal interocular latencies of multifocal visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 2004;109:177–87.
29. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809–15.
30. Blanco R, Perez-Rico C, Puertas-Munoz I, Ayuso-Peralta L, Boquete L, Arevalo-Serrano J. Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:183–91.
31. Cheng G, Kaminski HJ, Gong B, Zhou L, Hatala D, Howell SJ, Zhou X, Mustari MJ. Monocular visual deprivation in macaque monkeys: a profile in the gene expression of lateral geniculate nucleus by laser capture microdissection. *Mol Vis* 2008;14:1401–13.
32. Li Q, Jiang Q, Guo M, Li Q, Cai C, Yin X. Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:524–9.
33. Zhang X, Hood DC. Increasing the sensitivity of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) technique: incorporating information from higher order kernels using a principal component analysis method. *Doc Ophthalmol* 2004;108:211–22.
34. Winn BJ, Shin E, Odel JG, Greenstein VC, Hood DC. Interpreting the multifocal visual evoked potential: the effects of refractive errors, cataracts, and fixation errors. *Br J Ophthalmol* 2005;89:340–4.
35. Zhang B, Stevenson SS, Cheng H, Laron M, Kumar G, Tong J, Chino YM. Effects of fixation instability on multifocal VEP (mfVEP) responses in amblyopes. *J Vis* 2008;8:16 1–4.
36. Shan Y, Moster ML, Roemer RA, Siegfried JB. Abnormal function of the parvocellular visual system in anisometropic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:73–8.
37. Halfeld Furtado de Mendonca R, Abbruzzese S, Bagolini B, Nofroni I, Ferreira EL, Odom JV. Visual evoked potential importance in the complex mechanism of amblyopia. *Int Ophthalmol* 2013;33:515–9.
38. Levi DM, Klein SA, Aitsebaomo P. Detection and discrimination of the direction of motion in central and peripheral vision of normal and amblyopic observers. *Vision Res* 1984;24:789–800.
39. Hood DC, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Winn BJ, Ohri N, Liebmann JM, Ritch R. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:492–8.
40. Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Chen CS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Multifocal visual evoked potential responses in glaucoma patients with unilateral hemifield defects. *Am J Ophthalmol* 2003;136:34–40.
41. von Noorden GK. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1704–16.
42. Movshon JA, Eggers HM, Gizzi MS, Hendrickson AE, Kiorpes L, Boothe RG. Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *J Neurosci* 1987;7:1340–51.
43. Wang X, Cui D, Zheng L, Yang X, Yang H, Zeng J. Combination of blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging and visual evoked potential recordings for abnormal visual cortex in two types of amblyopia. *Mol Vis* 2012;18:909–19.
44. McKerral M, Polomeno RC, Lepore F, Lachapelle P. Can interocular pattern reversal visual evoked potential and motor reaction time differences distinguish anisometropic from strabismic amblyopia? *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:40–4.
45. Bruce A, Pacey IE, Bradbury JA, Scally AJ, Barrett BT. Bilateral changes in foveal structure in individuals with amblyopia. *Ophthalmology* 2013;120:395–403.
46. Repka MX, Goldenberg-Cohen N, Edwards AR. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2006;142:247–51.
47. Kee SY, Lee SY, Lee YC. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:177–81.
48. Firat PG, Ozsoy E, Demirel S, Cumurcu T, Gunduz A. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer, macula and ganglion cell thickness in amblyopia using spectral optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* 2013;6:90–4.
49. Kiorpes L. Visual processing in amblyopia: animal studies. *Strabismus* 2006;14:3–10.
50. Kiorpes L, McKee SP. Neural mechanisms underlying amblyopia. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:480–6.

Consuelo Pérez-Rico

*Department of Ophthalmology
University Hospital Principe de Asturias
University of Alcalá, Carretera Alcalá-Meco s/n
28805 Alcalá de Henares
Madrid
Spain
e-mail: cintaperezrico@hotmail.com*