



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

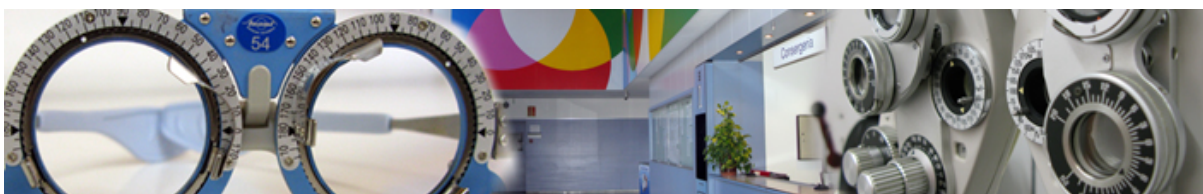
TREBALL FINAL DE GRAU

**OCLUSIÓ VERSUS PENALITZACIÓ FARMACOLÒGICA PER AL
TRACTAMENT DE L'AMBLIOPIA**

PAULA HUERTAS HUESO

MARÍA CONSUELO VARÓN PUENTES
DEPARTAMENT D'ÒPTICA I OPTOMETRIA

21 DE GENER



GRAU EN OPTICA I OPTOMETRIA

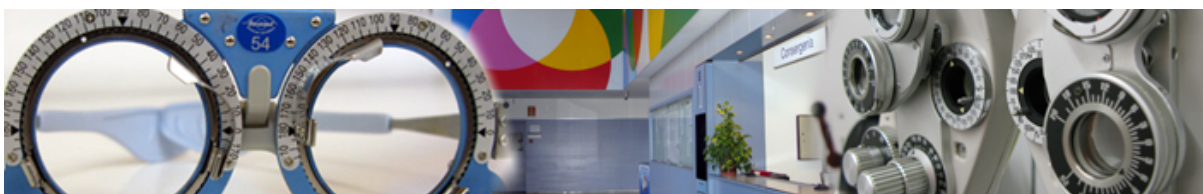
OCLUSIÓ VERSUS PENALITZACIÓ FARMACOLÒGICA PER AL TRACTAMENT DE L'AMBLIOPIA

RESUM

L'ambliopia es caracteritza per una disminució de l'agudesa visual unilateral o bilateral per la privació del patró de visió o per una interacció binocular anormal i sense existir patologies oculars evidents que en siguin la causa. També es veuen afectades la visió estereoscòpica i la sensibilitat al contrast. Aquest dèficit visual afecta el 3% de la població i és la causa més comuna de pèrdua de visió binocular en nens i adults joves (*National Eye Institute 2006*).

Segons l'etiologia i el grau de l'ambliopia s'optarà pel tractament refractiu, l'oclusió convencional, la penalització farmacològica, la teràpia visual o inclús una combinació d'aquestes. Durant l'últim quart de segle, l'oclusió convencional ha estat la primera opció de tractament de l'ambliopia, però es coneix, que cal una adherència al tractament i un seguiment regular per assegurar l'èxit de la teràpia. D'altra banda, és interessant i preocupant la interrupció en la binocularitat amb aquest tractament. La penalització farmacològica amb atropina ha estat l'alternativa a l'oclusió convencional durant més d'un segle, mostrant un índex d'adherència i una qualitat de vida majors.

L'objectiu d'aquest treball és comparar, mitjançant una recerca bibliogràfica, dues de les opcions de tractament de l'ambliopia: l'oclusió convencional i la penalització farmacològica. Com a resultat de l'estudi, l'atropina sembla ser tan eficaç com l'oclusió convencional per millorar l'agudesa visual de l'ull ambliop i, pel que fa a la binocularitat, no hi ha evidències d'una diferència en l'alineació ocular i l'agudesa estereoscòpica entre els dos tipus de tractament.



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

OCLUSIÓN VERSUS PENALIZACIÓN FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMBLIOPIA

RESUMEN

La ambliopía se caracteriza por una disminución de la agudeza visual unilateral o bilateral por privación del patrón de visión o por una interacción binocular anormal y sin existir patologías oculares evidentes que sean la causa. También se ven afectadas la visión estereoscópica y la sensibilidad al contraste. Este déficit visual afecta al 3% de la población y es la causa más común de pérdida de visión binocular en niños y adultos jóvenes (*National Eye Institute, 2006*).

Según la etiología y el grado de la ambliopía se optará por el tratamiento refractivo, la oclusión convencional, la penalización farmacológica, la terapia visual o incluso una combinación de estas. Durante el último cuarto de siglo, la oclusión convencional ha estado la primera opción de tratamiento de la ambliopía, pero se conoce, que es necesaria una adherencia al tratamiento y un seguimiento regular para asegurar el éxito de la terapia. Por otro lado, es interesante y preocupante la interrupción en la binocularidad con este tratamiento. La penalización farmacológica con atropina ha estado la alternativa a la oclusión convencional durante más de un siglo, mostrando un índice de adherencia y una calidad de vida mayores.

El objetivo de este trabajo es comparar, mediante una búsqueda bibliográfica, dos de las opciones de tratamiento de la ambliopía: la oclusión convencional y la penalización farmacológica. Como resultado del estudio, la atropina parece ser tan eficaz como la oclusión convencional para mejorar la agudeza visual del ojo ambliope y, en cuanto a la binocularidad, no hay evidencias de una diferencia en la alineación ocular y la agudeza estereoscópica entre los dos tipos de tratamiento.



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

CONVENTIONAL OCCLUSION VERSUS PHARMACOLOGIC PENALIZATION FOR AMBLYOPIA

ABSTRACT

Amblyopia is characterized by a decrease in unilateral or bilateral visual acuity due to deprivation of the vision pattern, or by an abnormal binocular interaction, and without any obvious ocular pathologies that are the cause. Stereoscopic vision and contrast sensitivity are also affected. This visual deficit affects 3% of the population and is the most common cause of binocular vision loss in children and young adults (National Eye Institute, 2006).

Depending on the etiology and degree of amblyopia, the refractive treatment, conventional occlusion, pharmacological penalty, visual therapy or even a combination of these will be chosen. Over the last quarter of a century, conventional occlusion has been the first treatment option for amblyopia, but it is well known that adherence to treatment and regular follow-up are needed to ensure the success of therapy. On the other hand, the interruption in binocularity with this treatment is interesting and worrying. Drug pharmacology with atropine has been the alternative to conventional occlusion for more than a century, showing a higher adherence rate and quality of life.

The aim of this work is to compare, by means of a bibliographic search, two of the treatment options for amblyopia: conventional occlusion and pharmacological penalization. As a result of the study, atropine appears to be as effective as conventional occlusion in improving the visual acuity of the amblyopic eye and, in terms of binocularity, there is no evidence of a difference in ocular alignment and stereoscopic acuity between the two types of eye treatment.

Conventional occlusion versus pharmacologic penalization for amblyopia

The first clinical description of amblyopia is given in 1713 and is attributed to Le Cat. This condition is characterized by a decrease in unilateral or bilateral visual acuity due to deprivation of the vision pattern or by an abnormal binocular interaction and without any obvious ocular pathologies that are the cause. In addition to visual acuity, stereoscopic vision and contrast sensitivity are affected. The visual deficit affects 3% of the population and is the most common cause of binocular vision loss in children and young adults (National Eye Institute, 2006).

Amblyopia can currently be defined as a neurodevelopmental disorder that affects visual acuity and contrast sensitivity. Amblyopia is due to a neurological disorder in the development of the visual cortex that results from an abnormal experience in the early stages of life.

Clinically it is a difference in visual acuity between both eyes of 0,2logMAR or higher, that is, one or more lines of difference in visual acuity between the two eyes. However, it not only affects visual acuity, but also affects other important visual functions in binocular vision.

Amblyopia provides an ideal model for understanding when and how brain plasticity can be harnessed to regain, in this case, visual function. The development of the visual cortex is produced in stages and the phase in which maturation is produced is called the critical period.

This period is called when the brain is most sensitive to imbalance or interruption of this maturation phase. Amblyopia develops during early childhood, that is, from names up to age 12 or older, when the visual system is vulnerable to changes in visual stimulation. For a long time, it has been considered that the treatment of amblyopia was only possible during the critical period of visual development and, if not treated in this period, would remain as a permanent visual defect until adulthood. In contrast, more recent observations have challenged the concept of complete loss of plasticity in areas of visual processing, including in adulthood, although the quality of plasticity in adulthood may differ from that of when he is a child. Recent reports indicate that suppression can be reversed, and vision improved successfully even after the end of the conventional critical period, although premature intervention offers better results.

There are conditions, called amblyogenic factors, that affect the development of amblyopia, such as strabismus, refractive errors, and anatomical obstructions. Early detection and treatment of these factors may increase the chances of recovery of visual acuity.

The developing brain is sensitive, and it must work together with the eyes for proper vision development. If the visual pathways are not properly stimulated, the cortex cannot mature correctly.

The most common conditions for the development of amblyopia and therefore amblyogenic factors are: strabismus, refractive error, media opacification and premature babies. When the condition that affects the normal development of vision occurs earlier, and the longer the duration of this visual experience is, the potential for amblyopia is higher.

In general, amblyopia is classified according to the amblyogenic factors that cause abnormal visual development:

- Amblyopia caused by refractive errors:
 - Anisometropia
 - Isometropia
- Strabismic amblyopia
- Deprivation amblyopia
- Mixed amblyopia: Anisometropia combined with strabismus

The diagnosis of amblyopia is made when there is evidence of reduced visual acuity that does not improve with the best optical correction found. In addition, the reduced visual acuity is not justified by any ocular pathology. Structural pathologies of the eye should be excluded, including macular or optic nerve injuries and abnormalities of the central visual pathways.

The goal of all amblyopia treatment options is to improve the visual acuity and stereoscopic vision of the amblyopia eye. Depending on the etiology and degree of amblyopia, the refractive treatment, conventional occlusion, pharmacological penalty, visual therapy or even a combination of these will be chosen.

The refractive treatment is the first step to treat the amblyopia. The optical compensation to be prescribed will depend on the degree of anisometropia, myopia, or hyperopia. In any case, the

aim is to prescribe the minimum refractive error regardless of its etiology (anisometropia and strabismus).

Over the last quarter of a century, conventional occlusion has been the first treatment option for amblyopia, but it is well known that adherence to treatment and regular follow-up are needed to ensure the success of therapy. On the other hand, the interruption in binocularity with this treatment is interesting and worrying. The technique involves occluding the non-amblyopic eye with an opaque patch that forces the patient to use the amblyopic eye. There are cases of allergic responses to the patch, the psychosocial and affective problems of the child stand out while following the treatment, it causes an increase in the deviation (foria/tropia), the cases of amblyopia may occur due to occlusion in the dominant eye after being covered for a while and in addition, it is not a treatment at the binocular level, it is monocular, and amblyopia is a condition that affects the entire visual pathway.

It has been observed that most patients do not reach acceptable levels of visual acuity even after long periods of occlusion. However, conventional occlusion remains the standard treatment when compared to other treatments of amblyopia.

Active occlusion, or occlusion of the dominant eye while performing near-vision exercises, is another option to conventional occlusion or passive occlusion. Instead, it has been found that there is no significant improvement, an improvement similar to passive occlusion is obtained.

For more than a century, drug pharmacology with atropine has been the alternative to conventional occlusion showing a higher adherence rate and quality of life. This one consists of instilling a cycloplegic topic of prolonged action in the non-amblyopic eye to blur its vision.

Both occlusion and pharmacological penalization can create negative changes in the child's behavior and affect their daily lives, the emotional impact of the chosen treatment it is an important factor. Many parents of amblyopic children undergoing occlusion treatment, even for relatively short periods, report anxiety or increased conflict at home, and most of them associate occlusion with reduced confidence in the child. Recent studies confirm that penalty treatment for amblyopia creates negative changes in the behavior of many children and has an impact on family life. These changes are usually deeper in children with a higher degree of amblyopia. What is not established is whether this condition is due to increased visual impairment under penalty conditions or whether it may be due to a longer duration of the

penalty. The emotional impact is therefore key to compliance with treatment, the child's behavior under penalty conditions influences, which raises the possibility that the effectiveness of this is reduced by low compliance in those children in greater need.

The factors most closely linked to a successful outcome are the age of onset of treatment, the cause of amblyopia, and the degree of visual acuity prior to treatment.

On the other hand, it is also important to consider the functional impact of the treatment, ie the ability to perform daily tasks in monocular conditions with reduced visual acuity. There is a lack of studies that specify functional disability in areas of importance to amblyopic children. Future studies are expected to analyze treatment-related disability, especially performance in monocular conditions when treatment is being performed. In addition, once children have completed treatment, they may still have abnormal visual function such as reduced stereopsis, abnormal accommodation, or poor motor eye function, which also present a lack of studies to specify them.

Both treatments compared in this work, promote the use of the amblyopic eye. As a result of the study, atropine appears to be as effective as conventional occlusion in improving the visual acuity of the amblyopic eye and, in terms of binocularity, there is no evidence of a difference in ocular alignment and stereoscopic acuity between the two types of eye treatment.

Both treatments are well tolerated. Atropine, on the other hand, is associated with better grip and a better quality of life, but on the other hand has higher rates of adverse events such as a slight reduction in visual acuity of the healthy eye that does not require treatment and increased sensitivity to light. Also, the cost of atropine treatment is likely to be lower than that of occlusion treatment.

With both conventional occlusion and atropine penalization, similar improvements in eye alignment are obtained. In 13-16% of cases, with the treatment of amblyopia, strabismus can be resolved. Of patients without strabismus at the start of treatment, 16-18% develop post-treatment strabismus.

Approximately a quarter of amblyopic children successfully treated with one of the two treatments, recur within the first year without treatment. The recurrence of 13-24% of patients with a reduction in visual acuity of two or more logMAR lines is currently being studied.

The two methods of treatment for amblyopia analyzed in this work treat amblyopia in a monocular way and instead, currently, new treatment approaches have been developed that are



based on simultaneous binocular visual stimulation and aim at, not only improve the visual acuity of the amblyopic eye, but also promote binocularity. At the same time, they are trying to make the treatments more attractive to children.



Índex

1. Introducció	11
2. L'ambliopia	14
2.1. Etiologia	15
2.2. Classificació	18
2.3. Diagnòstic	19
2.4. Epidemiologia	22
2.5. Període crític	22
2.6. Tractaments	24
2.6.1. Tractament refractiu	25
2.6.2. Oclusió convencional	28
2.6.2.1. Oclusió passiva.....	29
2.6.2.2. Oclusió activa.....	30
2.6.3. Penalització farmacològica	30
3. Pronòstic de l'ambliopia.....	25
4. Estudis relacionats amb l'occlusió versus penalització farmacològica: articles i referències.....	26
5. Conclusió.....	49
6. Bibliografia	51

1. Introducció

L'ambliopia afecta el 2-5% de la població general i és la causa més comuna de pèrdua de visió binocular en nens i adults joves (Taylor et al, 2016).

Segons l'American Academy of Ophthalmology, l'ambliopia és una reducció unilateral o, menys freqüentment, bilateral de l'agudesa visual amb la millor correcció òptica possible, que normalment, es dona en un ull aparentment sa. És un desordre del desenvolupament del sistema nerviós a causa d'un processament anòmal de les imatges visuals, reduint com a conseqüència l'agudesa visual.

En canvi, l'American Academy of Optometry, defineix l'ambliopia com a una alteració anòmala de les rutes centrals visuals en un ull sense relació a un problema de salut ocular i no corregible amb ulleres. El tractament de l'ull ambliop inclou una combinació de prescripció de lents, prismes, teràpia visual i penalització òptica i farmacològica.

En les dues definicions anteriors es considera l'ull ambliop com a ull gandul o poc treballador, en canvi, actualment es parla d'ull dominant (no ambliop) i d'ull no dominant (ambliop), ja que l'ambliopia és una condició binocular que afecta els dos ulls i a tota la via visual. Actualment l'ambliopia es defineix com a un desordre del neurodesenvolupament del còrtex visual a causa d'una experiència anormal en les primeres etapes de la vida (Levi et al, 2015).

L'ambliopia és una causa del desenvolupament anormal de les rutes visuals i per tant, no només afecta l'escorça visual. Com a conseqüència, l'agudesa visual no és l'única afectada, també es troben involucrades altres funcions visuals que s'analitzaran en el treball.

Els factors ambliogènics són un punt clau en el desenvolupament de l'ambliopia i una detecció i tractament precoços poden augmentar les possibilitats de recuperació de l'agudesa visual. Els cribratges que es duen a terme en les escoles són una bona eina per detectar aquests casos i pot suposar un avantatge a l'hora del tractament. A més, és molt important la comunicació interprofessional, els mestres, els pares i els pediatres juguen un paper clau en la detecció de l'ambliopia, ja que són els primers a avaluar els signes d'ambliopia.

Amb ambliopies unilaterals, el risc de pèrdua de visió greu que afecta l'ull dominant (no ambliop), és major de l'esperat, per tant, a més dels beneficis d'una millor visió de l'ull ambliop, el tractament de l'ambliopia durant la infància és una estratègia molt important per prevenir la visió incapacitant en el futur (Rahi et al, 2002).

El pronòstic de l'ambliopia dependrà de la causa principal que ha provocat el desenvolupament anormal del sistema visual, de la severitat i del moment d'aparició. És per això que trobo interessant conèixer més aspectes sobre la detecció i el tractament de l'ambliopia, ja que com a optometristes tenim un paper molt important en la detecció d'aquest dèficit visual. Començarem amb un repàs dels conceptes bàsics d'ambliopia i la seva classificació.

La investigació sobre l'ambliopia ha avançat significativament i actualment els reptes en el seu tractament inclouen la millora de l'agudesa visual i la visió estereoscòpica. Com a optometristes podem ser crítics en l'evolució dels tractaments i és per això que parlarem dels diferents tractaments en pacients ambliops i ens centrarem en l'oclusió convencional i la penalització farmacològica.

L'oclusió o la penalització en el tractament de l'ambliopia poden crear canvis negatius en el comportament del nen i afectar la vida familiar, punt clau a l'hora de decidir el tractament per assegurar un bon compliment i un èxit d'aquest. És molt important realitzar una bona anamnesi.

L'ambliopia pot afectar en aspectes de la vida quotidiana, la reducció de l'estereòpsis pot estar associada a reduccions de les habilitats motores fines i gruixudes i això pot ser un obstacle per exercir professions que requereixin una percepció de profunditat. D'altra banda, en nens i joves, pot suposar una dificultat en la pràctica d'esports. Comentarem aquests punts al llarg del treball segons el tractament escollit en cada cas.

La teràpia d'oclusió convencional ha estat la més utilitzada l'últim quart de segle (Li, Shotton, 2009), però és interessant analitzar l'èxit d'aquesta i sobretot l'adherència al tractament. També és interessant i preocupant la interrupció en la binocularitat amb aquest tractament.

Durant més d'un segle, la penalització farmacològica ha estat l'alternativa a la teràpia d'oclusió, mostrant una major adherència i una millor qualitat de vida (Li, Shotton, 2009).

L'ambliopia està sent estudiada des de fa molt de temps i a banda dels tractaments que analitzem en aquest treball, se n'han desenvolupat de nous. Aquests nous enfocaments es basen en l'estimulació visual binocular simultània i tenen com a objectiu millorar tant l'agudesa visual de l'ull ambliop com promoure la binocularitat.



No existeix evidència científica que permeti afirmar que la teràpia visual pugui ser un substitut de l'oclusió. En canvi, la teràpia visual activa (clàssica, dicòptica i/o aprenentatge perceptual) podria ser un excel·lent suport que, permetria reduir les hores d'oclusió necessàries per millorar una línia logMAR, millorar la resposta acomodativa i la motilitat ocular que apareixen disminuïdes en l'ambliopia, millorar la visió binocular posterior al tractament i evitar la recurrència.

He estructurat aquest treball en 5 apartats. En primer lloc la present introducció. El següent apartat està centrat en els conceptes bàsics de l'ambliopia, incloses l'etiologia, la classificació, el diagnòstic, l'epidemiologia, els tipus de tractaments i el pronòstic de l'ambliopia. En tercer lloc, es tracten els estudis referents a la comparació entre l'oclusió i la penalització farmacològica. Per últim exposo les conclusions i la bibliografia consultada.

Així doncs, l'objectiu d'aquesta recerca bibliogràfica en la literatura científica és comparar dos tipus de tractaments que impliquen el treball de l'ull ambliop i exposar les diferències entre ells.

PARAULES CLAU

Amblyopia; Amblyopia treatments; Anisometropia; Atropine; Brain plasticity; Contrast sensitivity; Cortical plasticity; Critical period; Eye movements; Interocular suppression; Occlusion therapy; Patching; Perceptual learning; Pharmacologic penalization; Refractive correction; Stereopsis; Strabismic; Visual acuity.

2. L'ambliopia

L'ambliopia o “ull gandul” prové del grec “*amblyos*” (menys agut) i “*ops*” (visió) i el seu significat és ull poc treballador o ull gandul. Al llarg del temps aquesta condició ocular ha rebut diferents definicions, però actualment la definició d'aquest concepte s'ha enfocat més a una causa del desenvolupament de les rutes visuals que, no només afecta l'escorça visual i que té com a conseqüència, no només una baixa agudesesa visual, sinó també altres funcions alterades.

Actualment es pot definir l'ambliopia com un desordre del neurodesenvolupament que afecta l'agudesesa visual i a la sensibilitat al contrast (Bocci et al, 2018). L'ambliopia és a causa d'un desordre neurològic en el desenvolupament del còrtex visual que deriva d'una experiència anòmala en les primeres etapes de la vida.

En l'ambliopia, a més de l'agudesesa visual disminuïda, també s'observen, mitjançant tècniques de neuroimatge, moltes regions de l'escorça visual afectades (Joly, Franco, 2014). Sobretot en casos d'estrabisme, les àrees corticals que tenen a veure amb la generació de la visió binocular, estan altament afectades, sobretot l'àrea V1, però també les àrees V2 i V3 (Li et al, 2007). També es veuen afectats els Cos Callós i la via geniculo-cortical (Bui Quoc et al, 2012).

Clínicament s'observa una diferència d'agudesesa visual entre ambdós ulls de $0,2\log\text{MAR}$ o superior, és a dir, una o més línies de diferència en l'agudesesa visual entre els dos ulls (Haeng, Seong, 2018). Aproximadament el 25% de les persones amb ambliopia tenen una agudesesa visual en l'ull ambliop pitjor que 20/100 (Woodruff et al, 1994).

L'ambliopia causa una disminució unilateral o bilateral de l'agudesesa visual per la privació del patró de visió o interacció binocular anormal, motiu pel qual, no es pot detectar cap causa mitjançant l'examen fisiològic de l'ull, és a dir, no existeix una patologia ocular evident que causi aquesta reducció d'agudesesa visual, però sí que existeix alguna condició que afecta el desenvolupament d'aquesta.

Generalment, es veu afectat només un dels dos ulls tot i que existeix la possibilitat d'una ambliopia bilateral.

L'ull ambliop, presenta un o més factors ambliogènics com l'estrabisme, l'anisometropia, els errors refractius elevats i els factors anatòmics. Aquests, són la causa del desenvolupament anormal de les vies visuals en el període crític de maduració del sistema visual i provocaran

alteracions estructurals i funcionals de l'escorça visual i alteracions en la visió (Birch E.E., 2012).

Es tracta del dèficit visual més comú en nens i la segona causa més comuna de baixa visió funcional en nens de països subdesenvolupats (Mehboob et al., 2019). Aquesta afecta aproximadament al 3% de la població i provoca un risc de pèrdua visual d'almenys un 1,2%. Durant el període crític comprès durant el naixement fins la infància (7-8 anys), és quan es pot desenvolupar l'ambliopia (Ahmed, Fashner, 2019). El cervell en desenvolupament és sensible i aquest ha de treballar conjuntament amb els ulls per un desenvolupament adequat de la visió. Si les vies visuals que arriben fins a l'escorça visual no són correctament estimulades, l'escorça no pot madurar correctament. En canvi, identificar els factors ambliogènics de forma prematura i tractar-los, és a dir, durant el període crític, la plasticitat del cervell permet la correcció de la pèrdua visual.

D'altra banda, els ulls ambliops també poden tenir una acomodació reduïda i mostrar dèficits oculomotors que inclouen una fixació inestable i un seguiment poc exacte. L'ull no ambliop també pot presentar unes respostes de seguiment poc exactes. Pel que fa a la visió binocular és habitual trobar supressions i/o fixació excèntrica o correspondència retiniana anormals.

2.1. Etiologia

L'ambliopia proporciona un model ideal per entendre quan i com es pot aprofitar la plasticitat cerebral per recuperar la funció, en aquest cas, visual. El desenvolupament de l'escorça visual es produeix en etapes i la fase en la qual es produeix la maduració s'anomena període crític.

Aquest període rep aquest nom, ja que és quan el cervell es mostra més sensible al desequilibri o a la interrupció d'aquesta fase de maduració. L'ambliopia es desenvolupa durant la primera infància, és a dir, des dels nounats fins als dotze anys o més, quan el sistema visual és vulnerable als canvis en l'estimulació visual (Ansons, 2001). Durant molt de temps, s'ha considerat que el tractament de l'ambliopia només era possible durant el període crític del desenvolupament visual i, si no es tractava en aquest període, romandria com a defecte visual permanent fins a l'edat adulta (Rahi, 2002; Tommila, 1981). En canvi, observacions més recents han desafiat el concepte de pèrdua completa de plasticitat en les àrees de processament visual, inclús en l'edat adulta, tot i que la qualitat de la plasticitat en l'edat adulta pot diferir de

la de quan s'és nen. Informes recents indiquen que es pot revertir la supressió i millorar la visió amb èxit inclús després del final del període crític convencional, tot i que la intervenció prematura ofereix millors resultats (Baroncelli et al, 2011; Bavelier et al, 2010; Thompson, Baker, 2014; Levi, 2012; Levi, Li, 2009; Levi, Polat, 1996; Morishita, Hensch, 2008; Wong, 2012). Durant les dues darreres dècades, s'ha tractat de desenvolupar mètodes més eficaços per tractar l'ambliopia i per poder estendre el tractament més enllà del període crític (Repka, Holmes, 2012; Birch, 2013; Hess et al, 2014; Levi, 2012; Levi, Li, 2009). Tot i així, es desconeix quina intervenció és més eficient, quins pacients poden beneficiar-se i si els pacients que s'han recuperat ho han fet mitjançant mecanismes similars. Susana Berry, neurocientífica, explica la seva recuperació de l'estrabisme i de l'estereopsis en el seu llibre "Fixing My Gaze" (Barry, 2009) i per altra banda, el científic de la visió, Bridgeman, també va experimentar la recuperació de l'estereoagudesia després de veure la pel·lícula en 3D Hugo (Bridgeman, 2014).

Els ulls i el cervell han de treballar de forma conjunta per a un correcte desenvolupament de la visió. Si les vies visuals que van cap a l'escorça visual no són estimulades correctament, l'escorça visual no pot madurar adequadament. En canvi, si els factors de risc ambliogènics s'identifiquen i es tracten en edats primerenques, és a dir, durant el període crític, la plasticitat del cervell permet la possible recuperació de la pèrdua visual.

Diferents condicions poden provocar ambliopia. Els factors de risc associats amb el desenvolupament d'ambliopia inclouen el naixement prematur, el baix pes del nounat, la retinopatia del prematur, la paràlisi cerebral, la discapacitat intel·lectual, els antecedents familiars d'ambliopia, les cataractes congènites i factors materns com el tabaquisme, la ingestió d'antihistamínics i l'alcohol segons l'American Academy of Ophthalmology (2012) i l'American Optometric Association (2004). En canvi, molts nens que presenten ambliopia no tenen cap d'aquests factors de risc.

Les condicions més comunes pel desenvolupament de l'ambliopia i per tant, factors ambliogènics són (Birch E.E., 2012):

- **L'estrabisme.** Es tracta de la desalineació ocular o heterotropia, que provoca que causa la interrupció del desenvolupament de la visió binocular. És el factor contribuent més comú. L'ull ambliop és aquell que es desvia constantment. L'ull ambliop pot desviar-se cap a dins (esotropia o ull creuat), cap a fora (exotropia) o verticalment (hipertropia,

com en la paràlisi congènita del IV parell, o hipotropia). En les desviacions latents (heterofòries), amb desviacions petites i intermitents no solen anar associades a l'ambliopia, ja que els nens poden alternar la fixació.

- **L'error refractiu.** La distorsió de la imatge diferent en ambdós ulls provoca que el cervell rebi imatges diferents i s'alteri el desenvolupament de la percepció visual. En particular l'anisometropia hipermetròpica presenta més risc de desenvolupar l'ambliopia. Segon factor més comú.
- **L'opacificació dels medis.** De forma menys comuna i de caràcter congènit. Causa una reducció de la qualitat de la imatge. Causada per cataracta congènita, ptosis o danys corneals. Causa l'ambliopia per privació i pot afectar a un o ambdós ulls.
- **Nadons prematurs, nadons amb baix pes o amb pares ambliops.** Els nascuts abans de les trenta-set setmanes sense retinopatia del prematur tenen una probabilitat del 14% de desenvolupar ambliopia i durant els vint-i-quatre mesos següents la probabilitat augmenta al 20% (Hennein L et al, 2019). La privació visual i doncs, la pèrdua prematura d'estímuls, a més de causar ambliopia està relacionada amb el desenvolupament posterior del nistagme sensorial en casos bilaterals i estrabisme en casos monoculars i bilaterals.

Quan abans es doni la condició que altera el desenvolupament normal de la visió i com major sigui la durada d'aquesta experiència visual, major serà el potencial de l'ambliopia. Per altra banda, hi ha ambliopies de certa etiologia que no produeixen símptomes obvis per als pares i el nen i pot dificultar el diagnòstic, com per exemple anisometropies amb errors refractius baixos que no presenten simptomatologia.

2.2. Classificació

En general, es classifica l'ambliopia segons la condició visual que causa el desenvolupament visual anormal, és a dir, segons el factor ambliogènic (Attebo et al, 1998):

- Ambliopia refractiva. Pot ser:
 - Anisomètrica. Es dona quan existeix un error refractiu significatiu en un ull (o major que en l'altre), que provoca una diferència de les imatges retinianes en la nitidesa, mida i contrast, dificultant el correcte desenvolupament de l'agudesia visual de l'ull amb major ametropia.
La hipermetropia és l'error refractiu més comú que causa ambliopia. També causen ambliopia, miopies elevades i astigmatismes oblics.
 - Isomètrica. Es desenvolupa en casos d'error refractiu bilateral significatiu, provocant una falta d'estímuls visuals que promoguin un desenvolupament adequat de la funció visual. Els errors de refracció elevats, inclús si són simètrics, poden causar ambliopia isomètrica bilateral, especialment si s'enredereix la correcció òptica.
- Estràbica. Per desalineació ocular o heterotropia. L'endotropia constant és el factor més comú en el desenvolupament de l'ambliopia (Attebo et al, 1998). Apareix a conseqüència de la supressió o inhibició cortical constant de les imatges que provenen de l'ull desviat.
- Mixta. Presenta a la vegada les característiques de l'ambliopia anisomètrica i de l'estràbica.
- Exanòpsia. És la també anomenada ambliopia per privació d'estímuls. Provocada per alteracions congènites o que es desenvolupen en la primera infància, les quals impedeixen l'enfocament de la imatge tal com el seu nom diu per privació, per un "obstacle".
- Istèrica. Es caracteritza per tenir una causa totalment psicològica, el pacient està convençut que no hi veu. Sol anar associada a un trauma.

2.3. Diagnòstic

El diagnòstic de l'ambliopia es realitza quan hi ha evidència d'una agudesa visual reduïda que no millora amb la millor correcció òptica trobada. A més, l'agudesa visual reduïda no està justificada per cap patologia ocular. S'han d'excloure les patologies estructurals de l'ull, incloses les lesions maculars o de nervi òptic i les anomalies de les vies visuals central (American Academy Ophthalmology, 2012; Ciuffreda, 1991; Levi, 2006).

Molt important en l'examen clínic començar amb una exhaustiva avaluació de la història ocular del pacient incloent els comentaris dels pares. Moltes vegades, són els pares o els mestres de l'escola, els que mostren una preocupació referint-se a la dificultat de visió, un ull que desvia o torticollis. També és necessari prestar atenció als possibles factors de risc de l'ambliopia, com antecedents familiars d'estrabisme, ambliopia o opacitat dels medis.

Seguidament és necessari una avaluació de l'estat de les estructures oculars, ja que, la base del diagnòstic de l'ambliopia, és un processament visual central defectuós, pel que és essencial una avaluació curosa de la retina, el nervi òptic i totes les altres estructures de dins l'ull.

L'estudi de la fixació i motilitat ocular han d'examinar-se curosament.

Respecte a l'agudesa visual del possible pacient ambliop, és important detectar si aquesta és igual o no en ambdós ulls i si es relaciona amb l'estudi motor i sensorial global del pacient estràbic o ambliop. Tot i que el test de Snellen (figura 1A) és l'estàndard de referència, les taules HOTV (figura 1B), E Tumbling, Lea (figura 1C) i Allen (figura 1D) poden utilitzar-se per avaluar l'agudesa visual en nens de dos anys o més.

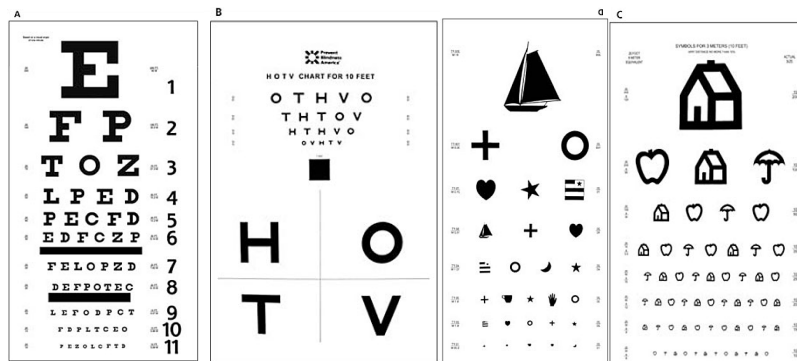


Figura 1. Exemples d'optotips de mesura de l'agudesa visual. (A) Snellen. (B) HOTV. (C) Lea. (D) Allen.

En el cas de nens més petits que encara no parlen es pot determinar l'agudesia visual basta mesurant la capacitat per seguir visualment un objecte o utilitzant les cartes de Teller.

Si en avaluar l'agudesia visual el pacient té una agudesia visual reduïda, es pot utilitzar el forat estenopecic per determinar si es tracta d'un error refractiu mal corregit (quan el pacient és capaç de millorar l'agudesia visual mirant per l'orifici) o si pel contrari s'hauria de sospitar d'ambliopia o patologia ocular (quan el pacient no millora l'agudesia visual).

Un nen amb agudesia visual en qualsevol dels dos ulls de 20/40 o pitjor dels 3 als 5 anys o bé, de 20/30 o pitjor als 6 anys o més, o bé una diferència de dues línies en l'agudesia visual entre ambdós ulls, necessita un control oftalmològic per valoració del fons d'ull (Nipa et al, 2007).

El test de Hirschberg, consisteix a dirigir una llum als ulls del nen i observar el reflex de la llum a la còrnia respecte a la pupil·la. La ubicació del reflex d'ambdós ulls ha de semblar simètrica i en general lleugerament nasal respecte el centre de la pupil·la.

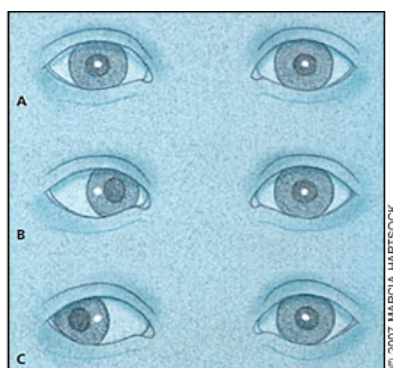


Figura 2. (A) Test de Hirschberg correcta. (B) Test de Hirschberg en el cas d'endotropia en l'ull dret (C) Test de Hirschberg en el cas d'exotropia en l'ull dret. (Hartssock, 2007)

L'ambliopia refractiva bilateral pot ser més fàcil de detectar, ja que el nen pot tenir dificultats per treballar de prop o queixes de visió reduïda o borrosa.

L'ull estràbic sol tenir ambliopia secundària a alteracions sensorials com són la fixació excèntrica, supressió o correspondències sensorials anòmales. Aquest tipus de pacients poden ser detectats per la presència de l'estrabisme tot i que, el grau d'estrabisme pot variar des d'una desviació molt petita, com una microtropia, amb una visió binocular útil, fins a una desviació molt gran.

El test del *cover-uncover* ens permet detectar la presència d'estrabisme o diferenciar una tropia (desviació manifesta) d'una fòria (desviació latent), havent realitzat prèviament l'examen de fixació. El nen s'ha de fixar en un estímul visual a una distància concreta segons el cas. En cas d'estrabisme en tapar l'ull dominant, l'ull desviat es mou de la seva posició de ruptura a la posició de fixació i en destapar l'ull dominant, l'ull estràbic torna a la seva posició original. Si quan s'observa l'ull que es destapa fa un moviment per fusionar estem davant d'una fòria.

En cas de no detectar moviment amb el test del *cover-uncover*, es realitza el test del *cover test* alternant. En aquest cas, mentre el pacient observa un estímul a la distància concreta segons el cas, l'optometrista tapa i destapa de forma alternada ambdós ulls. Amb aquest test s'aconsegueix detectar possibles moviments de recuperació de la fusió.

En l'avaluació, es pot donar el pseudoestrabisme, és a dir, l'aparició d'estrabisme tot i l'alineació ocular normal. La forma més comuna és la pseudoesotropia que és deguda a una cobertura major del normal de l'esclera per la part nasal per un pont nasal més ample i pla i la presència d'epicant. En aquest cas, en realitzar les proves de reflex corneal i de *cover-uncover* són normals pel fet que no existeix una desviació real.



Figura 3. Pseudoesotropia deguda a l'epicant. Deguda a la configuració ocular i/o facial. Gregerson C, 2019.

L'ambliopia refractiva unilateral pot passar desapercibuda durant anys, ja que el nen sol tenir una bona agudes visual en l'ull no ambliop. Com a resultat, molts nens romanen sense diagnosticar, especialment abans de començar l'escola.

L'ambliopia refractiva bilateral pot ser més fàcil de detectar, ja que el nen pot tenir dificultats per treballar de prop o queixar-se de visió reduïda o borrosa.

En l'ambliopia estràbica, l'estrabisme unilateral provoca la desalineació dels ulls i causa que un ull s'utilitzi menys que l'altre (no seria el cas dels estrabismes alternants). La majoria de nens

amb ambliopia estràbica poden detectar-se per la desviació ocular segons l'American Academy of Ophthalmology (2012). El grau d'estrabisme pot variar des d'una desviació molt petita, per exemple una microtropia (deu graus o menys) amb una visió binocular útil, fins a una desviació molt gran, que pot afectar l'estètica d'una persona.

L'ambliopia per privació causada per cataractes i la ptosi poden ser detectades en els exàmens post naixement.

El diagnòstic s'estableix mitjançant una reducció unilateral o bilateral de l'agudeses visual amb la millor correcció no atribuïble a anomalies estructurals de les vies visuals, segons els factors ambliogènics exposats anteriorment.

2.4. Epidemiologia

L'ambliopia té el potencial de representar una càrrega substancial pel pacient i els recursos sanitaris, ja que, el dèficit visual pot durar tota la vida. La prevalença de l'ambliopia es troba entre el 2% i el 3% segons els criteris de diagnòstics escollits i la població seleccionada (American Academy Ophthalmology, 2012; Attebo, 1998; Brown, 2000; Flom, 1985; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2008; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2013; Williams, 2002). E un estudi de població adulta australiana van informar d'una prevalença d'ambliopia unilateral de 3,1% i 3,2% respectivament, quan l'ambliopia es va definir com l'agudeses visual millor corregida de 6/9 o pitjor (Attebo, 1998; Brown, 2000). Es va informar una prevalença menor d'ambliopia en els programes de detecció preescolar (Williams, 2002).

2.5. Període crític

El període crític és el període en el qual la plasticitat de l'escorça cerebral és màxima i per tant, l'impacte dels inputs sensorials en el sistema nerviós és major o tenen més influència. Els canvis neurològics en aquest període poden afectar de per vida. Això no vol dir que, fora d'aquest període no es pugui obtenir una resposta del sistema nerviós, com s'ha cregut durant molt de temps, però la resposta fora d'aquest període serà més difícil.

El període crític es divideix en tres estadis:

- Període precrític: en aquest període és quan el sistema neurològic no depèn de l'experiència visual, depèn de la genètica de l'individu.
- Període crític: els circuits neuronals es poden modificar amb l'experiència visual. Tots els inputs sensorials ajudaran a estimular el sistema visual des del naixement. És el període de màxima plasticitat cerebral.
- Període post crític: l'experiència visual, tot i que influeix en els circuits neuronals, no ho fa de la mateixa manera, és a dir, l'adaptació del cervell és més difícil.

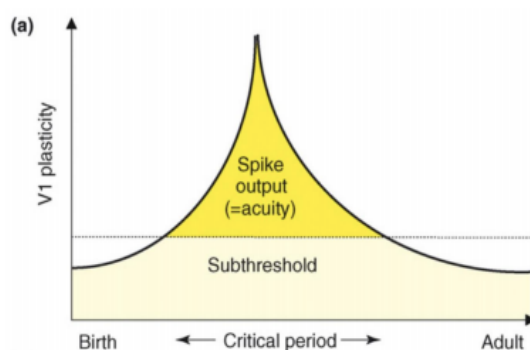


Figura 4. Evolució de la plasticitat cerebral durant la vida. (Morishita, Hensch, 2008).

En l'estudi de la *figura 4* mostren que la plasticitat cerebral existeix durant tota la vida, per tant, en l'edat adulta també es poden obtenir resultats encara que els canvis en els circuits cerebrals siguin més difícils.

Existeixen dos tipus de plasticitat neurològica:

- Plasticitat sinàptica a curt termini. Dura uns minuts o menys. És una activació repetida de les neurones que causen un impuls elèctric que finalment desapareix.
- Plasticitat sinàptica a llarg termini. Es produeix una modificació genètica i neuronal a causa de la memòria a llarg termini. Cada vegada que es recorda un concepte per tota la vida s'estan creant neurones noves.

En el tractament de l'ambliopia, a més d'intentar millorar l'agudeza visual, es busca aconseguir els canvis en els circuits neuronals necessaris per aconseguir resultats en les altres funcions visuals afectades.

Les funcions visuals afectades en l'ambliopia són les funcions visuoespacials, essent un problema de competència binocular activa en el desenvolupament visual les primeres etapes de la vida, causant reduccions funcionals en les rutes visuals centrals. Un exemple és l'atenció visual disminuïda que es dona en l'ambliopia i que pot afectar a processos visuals en la lectura. També afecta el control psicomotor de la persona, entre d'altres.

2.6. Tractaments

El grau d'ambliopia, com en el cas de l'estrabisme, depèn del grau i del moment (a l'edat) en el qual es presenta. Quan abans apareix el factor que provoca un baix desenvolupament del sistema visual, més afectat es veurà el circuit neuronal, presentant una agudesa visual, sensibilitat al contrast i estereòpsi més baixes.

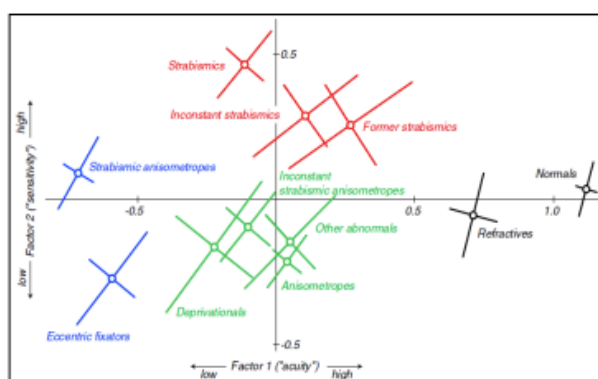


Figura 5. Grau d'afectació de les funcions visuals segons la causa de l'ambliopia. (McKee et al., 2003).

Com s'observa en la figura 5, la zona est del gràfic és la que presenta una AV i sensibilitat al contrast més bones; la zona nord presenta una pèrdua d'agudesa visual moderada amb bona o dins la normalitat sensibilitat al contrast; la sud presenta una pèrdua d'agudesa visual i sensibilitat al contrast moderades; la zona oest és la que presenta pèrdues d'agudesa visual i sensibilitat al contrast elevades. Com a conclusió, es pot afirmar que els pacients que presenten estrabisme i anisometropia i, els que presenten fixació excèntrica, són els més afectats pel que fa a agudesa visual i sensibilitat al contrast.

L'objectiu d'entre totes les opcions de tractament de l'ambliopia és el d'aconseguir la millor agudesa visual possible en l'ull ambliop. Segons l'etiologia i el grau d'ambliopia s'optarà pel

tractament refractiu, l'oclusió convencional, la penalització farmacològica, la teràpia visual o inclús una combinació d'aquestes.

El tractament inicial per a qualsevol pacient ambliop és l'ús a temps complet de la correcció òptica necessària. Segons Mosley (2002), es creu que el període d'adaptació a la refracció és de fins a vint-i-quatre setmanes. En una revisió recent per part de Cochrane es resumeix l'efectivitat de la correcció refractiva com a tractament inicial per l'ambliopia (Taylor, 2012). El tractament inicial és l'anomenada adaptació refractiva o tractament òptic.

Dins els diferents tractaments anomenats anteriorment, l'oclusió convencional i la penalització amb atropina solen ser el següent pas en el tractament de l'ull ambliop. En aquest cas, aquestes dues tècniques, limiten l'ull dominant de manera que, l'ull ambliop es veu forçat a treballar.

D'altra banda, com més jove sigui el nen al moment de començar el tractament, la resposta a aquest pot ser més ràpida. S'estan duent a terme estudis per determinar l'edat màxima en la qual el tractament encara pot ser eficaç a causa del període crític de plasticitat com en el *Behavioral Training as New Treatment for Adult Amblyopia: A Meta-Analysis and Systematic Review* (Inna Tsirlin, Linda Colpa, Herbert C. Goltz, Agnes M. F. Wong). Clínicament, s'ha estudiat la utilitat de les catecolamines en el tractament ambliòpic, les quals sembla que poden estendre o reactivar el període crític de plasticitat neural del sistema visual. En aquest cas s'han utilitzat tant la levodopa com la CDP-colina, que estimulen la disponibilitat d'una varietat de neurotransmissors i moduladors, inclosa la dopamina. S'han observat millores en la funció visual d'ulls ambliops en nens i adults i el seguiment a llarg termini indica que es produeix una regressió significativa de la millora en la funció visual (Webber i Wood, 2005).

En el tractament, també hi ha una part molt important i decisiva a l'hora de prescriure el tractament. L'oclusió i la penalització en el tractament de l'ambliopia poden crear canvis negatius en el comportament del nen i afectar a la vida familiar, particularment degut a la seva influència en el compliment.

2.6.1. Tractament refractiu

En cas de detectar una ambliopia, la correcció òptica és el primer pas a realitzar. S'ha observat una millora de l'agudesesa visual i la sensibilitat al contrast després de dos mesos amb la correcció òptica durant tot el dia (Wang et al, 2018). La compensació òptica a prescriure

dependrà del grau d'anisometropia, miopia o hipermetropia. En tot cas, l'objectiu és prescriure el mínim error refractiu independentment de la seva etiologia (anisometropia o estrabisme). L'Associació Americana d'Oftalmologia presenta la següent guia general basada en l'experiència de diferents professionals: En el cas dels miops es prescriuen aquells errors refractius majors a $-0,75D$ que donen símptomes i errors refractius $>-0,50D$ en absència de símptomes. Els astigmatismes sempre que siguin superiors a les $0,75D$. Per altra banda, els hipermetrops seran compensats òpticament amb ametropies superiors a les $1,50D$ que presenten símptomes i en casos asimptomàtics, a partir de la diòptria d'hipermetropia.

Una bona correcció de l'error refractiu és una bona eina per prevenir l'ambliopia. En un estudi es va observar que la correcció òptica d'hipermetropies de $+3,50D$ disminueix la probabilitat de desenvolupar ambliopia en nens de 4 anys (Atkinson et al, 2007). Hi ha pacients amb anisometropies o ametropies altes, que rebutgen les ulleres per raons de malestar, problemes de comportament o sensorials, problemes posturals i anisoiconia visualment significativa. La correcció amb lents de contacte per l'ull ambliop en nens amb anisometropia significativa és una alternativa acceptable. A diferència de les ulleres, les lents de contacte no provoquen anisoiconia per al mateix grau de correcció i no provoquen l'efecte de minimització de les imatges. Els inconvenients són la incomoditat, la intolerància, la col·locació i la incomoditat dels pares per posar-els-hi als nens quan aquests són molt petits. La correcció quirúrgica de l'error refractiu també és una bona alternativa a les ulleres i les lents de contacte.

L'edat i la magnitud de l'anisometropia juguen un paper important a l'hora de considerar una possible parcialització de la correcció òptica. La tendència normal dels nens/es a mesura que van creixent és la de l'emmetropització, però no tots ells arriben a aquest punt. Aquest procés es veu afectat per ametropies molt elevades, cas en què el sistema visual no arribarà a aquest estat, o inclús si existeixen astigmatismes a favor o en contra de la regla poden fer variar el patró. La parcialització de la refracció consisteix en no prescriure tota la refracció trobada mitjançant ciclopègic i es resta un percentatge del total.

Leat (2011), afirma que en cas d'ambliopia i en presència d'anisometropies on la diferència entre ambdós ulls és major de $3.00 D$, no s'ha de parcialitzar i s'ha de prescriure el total de la refracció abans o durant el primer any de vida.

Si l'anisometropia és d'una diferència entre 1,00 D i 3,00 D, es pot valorar la parcialització i revisar al cap d'un any, moment en el qual si persisteix l'ambliopia caldrà una prescripció total (Leat, 2011).

Si a 4 anys o més grans trobem una diferència igual o superior a 1,00 D d'hipermetropia o miopia i una diferència igual o superior a 1,50 D d'astigmatisme, es segueix el mateix procediment: es considera la parcialització i en cas de no millorar al cap d'un any considerar la prescripció total (Leat, 2011).

Però què passa quan no hi ha una ambliopia associada? Segons Leat (2011), s'ha de parcialitzar en les condicions següents:

	ANISOMETROPIA		
EDAT	HIPERMETROPIA	MIOPIA	ASTIGMATISME
1 ANY	Restar 1,00 D	Restar entre 0,50 i 1,00 D	Prescriure la meitat si és major o igual a 2,50 D
4 ANYS	Restar entre 1,00 i 1,50 D	Si millora l'agudeses visual amb la màxima esfera, no parcialitzar	No parcialitzar. En casos d'astigmatisme elevat es pot parcialitzar per adaptar-se a la prescripció.
> 5 ANYS	No parcialitzar	No parcialitzar	No parcialitzar

Taula 1. Criteris de parcialització en casos de no existir una ambliopia associada (Leat , 2011).

El valor de l'agudeses visual que es considera en aquest cas, no és l'obtingut immediatament després de començar a utilitzar les ulleres, sinó el valor obtingut després de setmanes o mesos després de portar la correcció. És per això, que el què es considera tractament òptic de l'ambliopia és la millora després del període de temps comentat i no pas la millora d'agudeses visual instantània en col·locar la refracció per primera vegada.

En cas de combinar aquest tractament amb algun dels mencionats anteriorment, com per exemple l'oclusió convencional, és necessari considerar que no se sabrà si la millora obtinguda ha estat a causa del tractament òptic o de l'oclusió.

El temps màxim que podem esperar una millora en l'agudeses visual portant la refracció és de quatre mesos (Chen et al, 2007), un cop passat aquest període cal incloure tractaments addicionals.

En un estudi s'observa que si l'agudeses visual no millora després de quatre mesos de portar la correcció, millorarà amb una oclusió de l'ull dominant si es combina amb exercicis monoculars en visió propera, tant en ambliopies estràbiques com refractives (Wallace et al, 2006).

Cal tenir en compte, que amb lents de contacte es pot obtenir una fusió sensorial fins a 9,0 D de diferència entre ambdós ulls (Roberts et al, 2002).

2.6.2. Oclusió convencional

El tractament d'oclusió per l'ambliopia es descriu per primera vegada el 1772 (Fells, 1990). L'ús de la teràpia d'oclusió és la forma més coneguda de tractar l'ambliopia i ha estat la primera opció de tractament durant l'últim quart de segle. Aquesta tècnica consisteix en l'oclusió de l'ull no ambliop amb un pegat opac que obliga el pacient a utilitzar l'ull ambliop. Pel que fa a la quantitat d'hores a prescriure amb pegat hi ha diverses opinions, des d'una hora fins a temps complet (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002), i les activitats mentre es duu el pegat (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2006). L'Acadèmia Americana d'Oftalmòlegs i del Royal College of Ophthalmologist, recomanen l'ús de sis hores per a ambliopia severa i de dues hores per moderades. Tot i que, actualment encara hi ha una gran variació d'hores d'oclusió prescrites. Diferents estudis demostren que els resultats esperats amb aquesta teràpia no es corresponen amb els obtinguts, ja que el nombre d'hores d'ús de l'oclusió són inferiors al nombre d'hores prescrites. Pel que fa a la durada del tractament, no s'aconseja superar les 400 hores o sis mesos d'oclusió, ja que es considera que després d'aquest temps no hi haurà millora que no s'hagi presentat abans.

Hi ha estudis en els quals es parla que, en un 50% dels casos d'ambliopies moderades, els pacients tractats amb oclusió convencional no aconseguen arribar a una millora de 0,8 decimal en l'ull no dominant (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002).

Els contres de la teràpia d'oclusió són: les respostes al·lèrgiques al pegat, es destaquen els problemes psicosocials i afectius del nen mentre segueix el tractament, provoca un augment de la desviació (fòria/tròpia), es pot donar el cas d'ambliopia per oclusió (apareix ambliopia en l'ull dominant després d'haver estat un temps clos) i a més, no és un tractament binocular, sinó que es duu a terme monocularment, i com s'ha comentat anteriorment, l'ambliopia és una condició que afecta a tota la ruta visual.

2.6.2.1. Oclusió passiva

L'oclusió convencional passiva consisteix a tapar l'ull dominant amb l'objectiu d'estimular la fòvea o la màcula de l'ull ambliop. Aquest ha estat el tractament escollit durant l'últim quart de segle i s'ha comprovat que existeix una millora evident de l'agudesa visual (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2003). Per contra, s'observa una baixa adherència al tractament (Stewart et al, 2007), una millora en la visió lenta (Fronius et al, 2014) i problemes psicològics i socials en el nen com la baixa autoestima i els problemes d'acceptació (Packwood et al, 1999; Webber et al, 2006). Dins els riscos que es poden presentar amb l'oclusió trobem les respostes al·lèrgiques, problemes psicosocials i afectius, augment de la desviació (fòria o tròpia) i l'ambliopia d'oclusió. D'altra banda, també s'ha observat, després de llargs períodes de temps duent a terme la teràpia d'oclusió, que la majoria de pacients no arriben a nivells d'agudesa visuals acceptables (Birch et al, 2004; Wallace et al, 2006; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2010). S'aconsella no superar les 400 hores o sis mesos d'oclusió. Hi ha una millora del 53% dels pacients tractats amb oclusió entre 7 i 12 anys (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2005). En tot cas, per decidir el temps estimat de tractament és necessari tenir en compte el tipus i el grau d'ambliopia, l'edat del pacient i els antecedents del tractament. La majoria d'estudis indiquen una millora de l'ambliopia major quan aquesta no ha estat tractada prèviament (Holmes et al, 2016).

L'oclusió millora l'agudesa visual, però com s'ha comentat anteriorment, l'ambliopia va acompanyada amb grans dèficits de processament visual, espacial, perceptiu i motor que no es poden explicar només amb una pèrdua de l'escorça visual primària (Levi D.M., 2013) i que amb l'oclusió, no totes les vegades es millora la funció binocular (Scheiman et al , 2005).

Tot i així, la teràpia d'oclusió passiva segueix sent el tractament estàndard en comparació amb altres tractaments més nous per l'ambliopia.

2.6.2.2. Oclusió activa

L'oclusió activa consisteix en una combinació de la teràpia passiva amb exercicis monoculars en visió propera mitjançant exercicis de teràpia visual. Aquest tractament, a diferència del tractament d'oclusió passiva, no es basa en l'estimulació foveal, sinó en treballar l'atenció visual central i perifèrica. L'objectiu d'aquesta teràpia és millorar l'agudesesa visual i varies funcions com els moviments oculars i les vergències. Aquesta tècnica s'utilitza tant en ambliopies refractives com en estrabisme. Alguns dels exercicis clàssics que s'utilitzen en aquesta teràpia són fer laberints, agafar pilotes a l'aire de diferents mides, enfilar una agulla, entre d'altres, tots ells amb l'ull dominant clos. També s'ha observat, que l'ús de videojocs d'acció millora les habilitats cognitives i perceptives, augmentant els nivells d'atenció visual i atenció visuoespacial (Green, Bavelier, 2003; Boot et al, 2008).

Segons diferents assajos, s'ha comprovat que no hi ha una millora significativa en comparació amb l'oclusió passiva (Holmes et al, 2005; Scheimann et al, 2005; Wallace et al, 2006; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2008).

En ambliopia, l'atenció visual troba disminuïda a causa del neurodesenvolupament (Montero V.M., 1999); Ho et al, 2006; Wang et al, 2017). Es requereix més atenció visual com més habilitat fina es requereix (Land M.F., 2009). I és aquest concepte el que s'ha de tenir en compte a l'hora d'escollir les activitats en visió propera per actuar sobre el circuit atencional. En canvi, l'inconvenient d'aquesta tècnica és que no es coneix el nombre d'hores necessàries que calen per millorar l'agudesesa visual, no hi ha estudis contrastats.

2.6.3. Penalització farmacològica

La penalització farmacològica es duu a terme amb atropina. Aquesta tècnica s'ha utilitzat com a alternativa a la teràpia d'oclusió per l'ambliopia durant més d'un segle.

El sulfat d'atropina és un cicloplègic tòpic d'acció prolongada que s'instil·la a l'ull no ambliop per difuminar la visió d'aquest per dur a terme activitats properes (Foley-Nolan, 1997; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002; Swann, 1974), de manera que obliga a l'ull ambliop a treballar especialment en tasques de visió propera. El paper que du a terme l'atropina és el de paralitzar els músculs ciliars que controlen la dilatació i la constricció de la pupil·la.

La penalització amb atropina s'utilitza com a forma única de tractament o en combinació amb la penalització òptica, és a dir, col·locant una lent que difumina la imatge en l'ull sa (Repka, 1993).

De la mateixa manera que en el tractament d'oclusió convencional, en aquest cas tampoc és clara la duració ideal del tractament (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2004).

La penalització amb atropina, rep puntuacions més bones pels factors: efectes adversos del tractament, dificultat de compliment i estigma social (Holmes JM; Beck RW; Kraker RT; Cole SR; Repka MX; Birch EE; et al; 2003).

L'atropina combinada amb l'oclusió convencional de curta durada, especialment en ambliopies moderades, per al tractament de l'anisometropia i l'ambliopia, poden millorar l'adherència al tractament i augmentar l'índex de recuperació de l'agudesia visual (Hao MY; Gao J; He Y; 2009).

2.7. Pronòstic de l'ambliopia

La causa principal que ha provocat un mal desenvolupament del sistema visual, serà en gran part, de què dependrà el pronòstic de l'ambliopia. L'edat a la qual apareix aquesta causa que provoca l'ambliopia i a l'edat en la qual es presenta, també seran determinants en el pronòstic: a major grau d'ambliopia i quan abans es presenta, l'afectació en el desenvolupament del sistema visual serà major i per tant, el pronòstic de millora serà més dolent.

Cal tenir en compte que un bon pronòstic no només es refereix a una millora en l'agudesia visual, sinó que cal centrar-se també en els aspectes visuoespacials: com menys desenvolupat es trobi el sistema visual a tractar, la millora serà més complicada.

L'èxit de la teràpia en l'ambliopia, també depèn sobre manera del compliment adequat del tractament (Newsham, 2000; Simons et al, 1997; Simons, 2005). A més, l'agudesia visual inicial, el tipus d'ambliopia, l'edat a la qual s'inicia el tractament i l'eficàcia del tractament escollit també influeixen en el resultat.

Les dosis prescrites de tractament, poden ser menors a les que realment segueix el pacient. És possible que menys tractament sigui millor tolerat i sigui tan eficaç com una dosi utilitzada de forma més tradicional (Wu, Hunter, 2006).

Tot i que depèn del grau d'ambliopia, el pronòstic de millora en una anisometropia és alt si el primer pas és corregir òpticament i penalitzar l'ull no dominant. En canvi, els casos que han estat tractats prèviament sense èxit, són casos amb un pronòstic de millora baix.

Un millor pronòstic de l'ambliopia es trobarà en casos d'ambliopies sense tractament previ, quan tenen fixació central, edats baixes, exotropies amb correspondència normal intermitent i amb una relació AC/A alta i, amb graus d'estereoagudeses ($BFS \leq 3,3$). En canvi, s'espera un pronòstic més baix amb ambliopies amb tractament previ que no ha resultat exitós, quan tenen fixació excèntrica, en edats adultes, amb endotropies amb correspondència anòmala constants i amb AC/A baixa i, amb estereoagudeses nul·les ($BFS \geq 3,3$).

En el cas dels estrabismes, alguns angles grans, és necessària la cirurgia per obtenir una alineació bifoveal (Koo et al, 2017). Promoure una experiència binocular o dicòptica, sembla ser la direcció a tenir en compte a la pre i postcirurgia per obtenir un pronòstic de millora major. La cirurgia té més èxit en casos de fixació estable (Birch et al, 1990).

La visió es pot recuperar en gran part en la majoria dels pacients, en canvi, l'ambliopia pot reaparèixer mesos o anys després d'una teràpia exitosa. Aquest risc de recurrència és del 24% després d'un any. Si es dona aquest cas cap la possibilitat de reprendre el tractament amb l'oclusió convencional o amb la penalització amb atropina per donar l'oportunitat a l'ull de recuperar la seva capacitat visual completa.

En cas de no poder millorar la visió, la qualitat de vida del pacient pot veure's afectada negativament, ja que la percepció estereoscòpica que permet la percepció de profunditat es troba alterada. Un altre aspecte a tenir en compte en l'ambliopia no tractada o que no hem pogut millorar la seva agudeses visual, és que, l'ull sa no ambliop es pot veure afectat i això pot conduir a una pèrdua bilateral de la visió.

És important també tenir un control del pacient ambliop i fer un seguiment continu. Hem de fer conscients als pares i al nen del risc de recurrència, de la possible pèrdua permanent de la visió i de la possibilitat de desenvolupar ambliopia relacionada amb l'oclusió excessiva de l'ull sa amb l'oclusió convencional.

3. Estudis relacionats amb l'oclusió versus penalització farmacològica

La teràpia d'oclusió convencional ha estat el pilar del tractament de l'ambliopia durant molt de temps, però hi ha la condició de l'adherència al tractament, ja que l'èxit d'aquesta dependrà en gran manera d'aquest. Les tasses d'èxit d'aquest tractament varien del 30% al 95% (Kaye et al, 2002; Repka, 1993).

D'altra banda, és interessant i preocupant la interrupció en la binocularitat amb la teràpia d'oclusió. A més, encara existeixen dubtes sobre la dosi ideal de tractament.

Un punt a favor de l'atropina és la facilitat d'administració, l'elevat compliment i el cost baix que presenta. Es creu que és més acceptada que l'oclusió tant per part dels nens com per part dels pares, ja que evita la irritació de la pell i els problemes d'autoestima del nen (Simons et al, 1997). Les tasses d'èxit en aquest cas varien del 78% al 100% (Kaye et al, 2002).

Pel contrari, un punt en contra de l'atropina, és la seva toxicitat i la duració del seu efecte si es detecta ambliopia inversa. L'ambliopia inversa és aquella ambliopia en la qual, l'ull inicialment sa es torna ambliop com a resultat del tractament. Els casos d'ambliopia inversa generalment es donen quan els pacients no fan un correcte seguiment del tractament (Simons et al, 1997) i aquesta condició es pot donar tant amb l'oclusió convencional com amb la penalització farmacològica.

Per la comparació d'aquests dos tipus de tractament en l'ambliopia ens fixarem en diferents aspectes a continuació detallats.

L'agudesesa visual

El resultat primari de l'agudesesa visual obtingut és important per considerar una possible recuperació d'aquesta, però la dada més interessant és l'agudesesa visual mesurada després dels dotze mesos de tractament, ja que aquesta, ens dona informació de l'estabilitat a llarg termini dels efectes del tractament.

Es considera una agudesesa visual normal la de 0,2logMAR o millor, dèficit residual aquella agudesesa visual pitjor a 0,2logMAR. Es poden distingir canvis en l'agudesesa visual (variacions de dues línies o més), no considerar canvis (en cas que la variació sigui inferior a dues línies) o considerar el resultat com a una pèrdua d'agudesesa visual (de dues o més línies).

Visió estereoscòpica

La percepció deteriorada de la profunditat estereoscòpica és el dèficit més comú associat a l'ambliopia en condicions visuals binoculars i pot tenir un impacte substancial en les tasques visuomotors, com dificultar la pràctica d'esports en nens i la capacitat motora en adults. L'estereopsi té més impacte en l'ambliopia estràbica que en l'anisomètrica, de manera que pot suposar un requeriment major i més actiu en la primera.

Durant més d'un segle, la supressió o inhibició de l'ull ambliop per l'ull fort, s'ha considerat una característica i possiblement una causa de l'ambliopia i de la pèrdua de l'estereopsi (Worth, Chevasse, 1950). Es suggereix que la supressió pot adoptar diferents formes en l'anisometropia i l'estrabisme; passiva en l'anisometropia (on la imatge de l'ull ambliop és borrosa) i activa en l'estrabisme (per evitar la diplopia). Hi ha molts desacords sobre el paper que juga la supressió, ja que aquesta pot dependre en gran manera de la naturalesa dels objectes i de la seva similitud en ambdós ulls, les ubicacions dels objectes en el camp visual i altres factors (Hess, 1991; Schor, Hallmark, 1978). En els pacients ambliops trobem que l'agudeses visual d'un dels dos ulls (el no dominant) es veu compromesa. La relació entre l'agudeses visual de l'ull ambliop i la seva estereoagudeses és complexa, però en general, una pitjor agudeses visual sol estar correlacionada amb una pitjor estereoagudeses (Levi et al, 2011; McKee et al, 2003). Tot i que finalment, en l'estudi comproven que aquesta relació principalment es troba en subjectes anisomètrics. En el mateix estudi, es conclou que del total d'ambliops, n'hi ha que són totalment estereo-cecs (principalment els estràbics, siguin purament estràbics o mixtes (estràbics i anisomètrics)). En contrast amb els ambliops estràbics, els ambliops anisomètrics conserven part d'estereopsi (McKee et al, 2003). Holopigan et al (1986) van trobar que els ambliops anisomètrics tenen estereopsi a freqüències espacials baixes però no a altes. Donat que l'estereopsi en la visió normal es degrada per la borrositat monocular, no és sorprenent que els ambliops anisomètrics la pèrdua d'estereopsi depengui de la quantitat d'anisometropia. Conclusió: la pèrdua d'estereoagudeses sembla ser una característica general que acompanya l'estrabisme, mentre que es dona en anisometropia només quan hi ha un desenfocament unilateral substancial.

En nens, tenir una mica d'estereopsi (encara que sigui poca), comparat amb no tenir-ne gens, influeix significativament en el resultat del tractament. Els nens sense estereòpsi tenen un risc de més del doble de patir ambliopia persistent (Birch, 2013).

Alineació ocular

L'ambliopia estràbica és deguda a una desalineació ocular o heterotropia. L'endotròpia és el factor més comú en el desenvolupament de l'ambliopia (Attebo et al, 1998).

La desalineació ocular causa que el còrtex cerebral rebi imatges totalment diferents i és per això que aquest suprimeix una de les dues. Aquests pacients presenten supressió i a més no tenen visió binocular.

La cirurgia de l'estrabisme es reserva per la correcció de desalineacions per aconseguir una bona visió binocular.

Adherència al tractament

L'èxit de la teràpia de l'ambliopia depèn en gran manera del compliment del tractament adequat. És important conscienciar als pares sobre les conseqüències de l'ambliopia per assegurar una millor adherència. També serà molt important un bon seguiment després d'una teràpia exitosa, ja que hi ha probabilitat de recurrència de l'ambliopia després d'un any del tractament. En cas de recurrència es pot reprendre el tractament d'oclusió o penalització per tal de recuperar la capacitat visual completa i, també en aquest cas, serà molt important l'adherència.

L'impacte emocional doncs, és clau en el compliment del tractament, el comportament del nen en condicions de penalització influeix, cosa que planteja la possibilitat que l'eficàcia d'aquest es vegi reduïda pel baix compliment en aquells nens amb major necessitat.

És important també considerar l'impacte funcional del tractament, és a dir, la capacitat per dur a terme tasques quotidianes en condicions monoculars amb agudeses visual reduïda. Hi ha una mancança d'estudis que especifiquin la discapacitat funcional en àrees d'importància pels nens ambliops. S'espera que estudis futurs analitzin la discapacitat deguda al tractament, especialment el rendiment en condicions monoculars quan s'està duent a terme el tractament. A més, un cop els nens han completat el tractament, és possible que encara presentin anomalies en la funció visual com una estereòpsi reduïda, una acomodació anormal o una funció ocular motora deficient, que també presenten una manca d'estudis que les especifiquin.



Qualitat de vida

Els nens tractats per ambliopia poden tenir puntuacions d'acceptació social més baixes que els seus companys, i tenen baixa autoestima, autoimatge negativa, sentiments de depressió, frustració i vergonya. Molts pares de nens ambliops sotmesos al tractament d'oclusió, inclús per períodes relativament curts, informen d'angoixa o augment dels conflictes a casa, i la majoria d'ells associen l'oclusió amb la reducció de la confiança en el nen. Estudis recents confirmen que el tractament de penalització per l'ambliopia crea canvis negatius en el comportament de molts nens i tenen un impacte en la vida familiar. Aquests canvis solen ser més profunds en nens amb un major grau d'ambliopia. El què no està establert és si aquesta condició és deguda a una major discapacitat visual en condicions de penalització o si pot ser degut a una major duració de la penalització.

En el cas dels adults: si l'ambliopia persisteix fins a l'edat adulta, és possible que les persones afectades no puguin exercir professions que requereixin una percepció profunda.

Economia

El cost del tractament pot ser un punt clau en la decisió de les famílies per un tractament o un altre.

Efectes adversos oculars i sistèmics

Es consideren efectes adversos lleus la reducció de l'agudesa visual de l'ull sa que no requereix tractament, al·lèrgies al tractament (com irritació de la pell en el cas del pegat o la reacció al·lèrgica lleu a l'atropina que no requereix tractament). En canvi, es consideren efectes adversos greus la reducció de l'agudesa visual de l'ull sa que requereix tractament addicional, l'al·lèrgia greu a pegats o atropina que requereixen un tractament addicional, la visió doble que no es resol, el trastorn psicològic del pacient.

Diferents assajos realitzats a la Xina, Índia, Iran, Irlanda, Espanya i Estats Units (Foley-Nolan, 1997; Medghalchi, 2011; Menon, 2008; Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002;

Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2008; Tejedor, 2008; Yan et al, 2008) coincideixen en el fet que, l'edat com més avançada a l'inici del tractament, la pitjor agudesa visual inicial i l'estrabisme com a causa de l'ambliopia, es relacionen amb una resposta més deficient en el tractament de l'ambliopia (Flynn, 1988; Hiscox, 1992; Newman et al, 1996; Woodruff et al, 1994).

Per poder fer una comparació entre els dos mètodes, en aquest estudi s'analitzen els articles següents que més endavant permeten treure diverses conclusions.

Foley-Nolan et al (1997), van comparar 36 pacients diagnosticats d'ambliopia, 18 d'ells tractats amb penalització farmacològica (1 gota/dia Atropina a l'1%) la resta amb teràpia d'oclusió (oclusió total a temps complet durant una setmana per any de vida). En els dos grups tractats, hi va haver una millora en l'agudesa visual; en el primer grup va variar de 6/50 a 6/11 i en el segon de 6/60 a 6/19. Els primers no van seguir el tractament correctament en un 6% dels casos (2/18 pacients) i els segons en un 45% dels casos (8/18 pacients). En l'estudi es demostra que la penalització amb atropina és tan eficaç com la teràpia d'oclusió en el tractament de l'ambliopia i que l'adherència al tractament va ser major en el cas de l'atropina.

Medghalchi, Dalili (2011), van fer un estudi amb 120 pacients d'entre 4 i 10 anys amb ambliopia moderada entre el 2004 i el 2007. De forma aleatòria, els pacients van rebre el tractament d'oclusió convencional o la penalització farmacològica amb atropina dues vegades per setmana. Van dur a terme un seguiment durant dos anys. Al final d'aquest període de seguiment, l'agudesa visual a l'ull ambliop havia millorat una mitja de 3,8 línies en el grup d'oclusió i 3,7 línies en el grup d'atropina. L'agudesa visual mitjana en ambdós grups va ser de 0,5logMAR, va augmentar fins a 0,18 en el grup d'oclusió i 0,2 en el grup d'atropina. Conclouen que l'oclusió convencional i la penalització amb atropina dues vegades per setmana, donen lloc a nivells similars de millora de l'agudesa visual en pacients d'entre 4 i 10 anys tractats d'ambliopia moderada.

Menon et al (2008) van presentar els resultats en comparar la teràpia d'oclusió convencional amb la penalització amb atropina en el tractament de l'ambliopia anisomètrica. Duen a terme un estudi aleatori a pacients de 8 a 20 anys. Vint-i-nou pacients van ser tractats amb l'oclusió

convencional amb un tractament alternant l'oclusió entre l'ull ambliop i l'ull dominant en una proporció de 6:1 durant sis mesos. Vint-i-vuit van ser tractats amb atropina, 1 gota/dia d'atropina l'1% i en cas de no detectar millores 2 gotes/dia d'atropina a l'1%. Als sis mesos es va comprovar una velocitat de recuperació visual major en el grup de l'oclusió convencional (3,7 mesos) que en el grup de l'atropina (4,7 mesos). En ambdós grups es va observar una millora en la visió en les tasques en visió propera i la sensibilitat al contrast, però aquesta millora va ser major en el grup d'oclusió. En cap cas els pacients van presentar disminució de l'agudeses visual en l'ull sa. L'adherència al tractament va ser superior en el cas de l'atropina, en canvi, també en aquest grup es va presentar envermelliment ocular en alguns casos. Conclouen que en pacients de 8 a 20 anys amb ambliopia moderada, amb ambdós tractaments s'aconsegueix una millora similar de l'agudeses visual. A més, tot i que la recuperació d'agudeses visual va ser més ràpida amb l'oclusió convencional, les dues modalitats de tractament semblaven ser igual d'efectives.

Hertle et al (2007), avaluen l'estabilitat de la millora obtinguda en l'agudeses visual durant el primer any després de finalitzar el tractament de l'ambliopia. En un assaig aleatori a pacients tractats amb oclusió convencional i penalització amb atropina, que havien obtingut una millora de 2 línies d'agudeses visual, es va fer un seguiment de 80 pacients de 7 a 12 anys durant un any. Com a resultat de l'estudi, van obtenir una probabilitat d'empitjorar l'agudeses visual del 7% amb un 95% de confiança. El 82% dels pacients va mantenir un augment de l'agudeses visual de 10 lletres o més en comparació amb la seva agudeses visual abans de començar el tractament. Conclouen que la millora de l'agudeses visual que es produeix durant el tractament de l'ambliopia es manté en la majoria de nens de 7 a 12 anys durant almenys un any després d'haver interromput el tractament d'oclusió o penalització amb atropina.

Holmes et al (2004), estudien la recurrència un cop finalitzat el tractament de l'ambliopia mitjançant l'oclusió convencional o amb atropina. L'assaig es duu a terme amb 156 nens menors de 8 anys i amb ambliopia anisotròpica o estràbica tractada amb èxit. Es va dur a terme un seguiment dels pacients durant cinquanta-dues setmanes per avaluar la recurrència de l'ambliopia, definida com una reducció de dues o més línies logMAR de

l'agudesesa visual. També van considerar recurrència si era necessari reiniciar el tractament a causa d'una reducció de l'agudesesa visual de dues o més línies logMAR.

Van obtenir com a resultat que, el 24% dels pacients van presentar recurrència. També van presentar recurrència els pacients que van suspendre el tractament d'oclusió (25% de recurrència) i els que van suspendre el tractament amb atropina (21% de recurrència). El grau de recurrència va ser major en pacients tractats amb la teràpia d'oclusió i un règim de tractament de 6-8 hores/dia. Els tractaments que van seguir el mateix règim d'hores fins al final van presentar una recurrència major (42%) que aquells que es van reduir a 2 hores/dia abans d'acabar amb el tractament (14% de recurrència).

Conclouen que aproximadament una quarta part dels nens ambliops tractats amb èxit experimenten una recurrència dins del primer any sense tractament. Pels pacients tractats amb sis o més hores d'oclusió diàries, suggereixen que el risc de recurrència és major quan la teràpia d'oclusió es veu interrompuda sobtadament que quan es produeix una progressió abans d'acabar amb el tractament (reducció de 2 hores/dia).

Holmes et al (2003) comparen l'impacte psicosocial amb els tractaments d'oclusió convencional i penalització amb atropina en els nens tractats d'ambliopia moderada (menors de 7 anys) i en les seves famílies. L'assaig clínic es va fer amb 419 nens menors de 7 anys. Després de les primeres cinc setmanes de tractament, els pares havien de completar un qüestionari: *Amblyopia Treatment Index*. Les puntuacions més altes, és a dir, les pitjors, es van obtenir en el grup tractat amb l'oclusió convencional per als següents factors: efectes adversos del tractament, dificultat de compliment i estigma social.

Conclouen que, tot i que els resultats del qüestionari van indicar que tant el nen com la família van tolerar bé ambdós tipus de tractament, l'atropina va rebre puntuacions més favorables en els diferents punts analitzats.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2003) van realitzar un estudi aleatori comparant si l'efecte dels tractaments d'oclusió i de penalització d'atropina per l'ambliopia moderada varia segons l'edat del pacient, l'etiologia de l'ambliopia, el grau d'ambliopia i el nombre inicial d'hores de pegat prescrit. Es tracta d'un assaig a quatre-cents dinou nens menors de 7 anys amb

un seguiment de sis mesos. La millora en l'agudesa visual de l'ull ambliop va ser lleugerament major en el grup d'oclusió en tots els subgrups segons les característiques dels pacients.

L'efecte del tractament no va ser diferent per les diferents edats dels pacients. L'etiologia de l'ambliopia o l'agudesa visual inicial de l'ull ambliop, tampoc van mostrar diferències en els tractaments. Els pacients amb una prescripció de 10 hores o més al dia d'oclusió, van mostrar una millora més ràpida en l'agudesa visual dels pacients en comparació als que se'ls va prescriure una dosi menor o als tractats amb atropina. Les diferències trobades no van ser tant evidents després de sis mesos. Van trobar que els pacients amb agudeses visuals de 20/40 a 20/100 van millorar més ràpidament l'agudesa visual de l'ull ambliop quan se'ls va prescriure més hores al dia de tractament d'oclusió, però al cap de sis mesos no existeix relació entre la dosi de tractament i la millora obtinguda. Tant l'atropina com la teràpia d'oclusió van presentar millores en l'agudesa visual de nens d'entre 3 i 7 anys.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2003), van dur a terme un altre estudi, en el qual van participar 195 nens de 3 a menys de 7 anys amb ambliopia moderada. A l'inici de l'estudi es va prescriure atropina tòpica diària. Per aquells pacients amb els quals no es va obtenir èxit en el tractament només amb ambliopia també se'ls va prescriure ulleres per penalitzar l'ull sa. Després de 6 mesos l'agudesa visual en l'ull ambliop va millorar en tots els casos; 134 pacients van millorar 3 o més línies des de l'inici; 55 pacients que van haver de ser tractats amb atropina i ulleres havien obtingut una millora d'una línia només amb l'atropina i 1,6 línies en prescriure a més les ulleres. Es va observar una disminució de dues línies o més en l'agudesa visual de l'ull sa amb més freqüència en els casos de combinació d'ulleres i atropina que no pas amb l'atropina sola.

Conclouen que s'obtenen resultats beneficiosos amb l'atropina en el rang de 3 a 7 anys i que cal controlar l'agudesa visual de l'ull sa quan es prescriuen ulleres per augmentar l'efecte de l'atropina.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2003), en un tercer estudi, avaluen la resposta al tractament d'oclusió per l'ambliopia moderada en nens de 3 a 7 anys.

A l'assaig participen 209 nens tractats amb teràpia d'oclusió a l'ull sa des de 6 hores/dia fins a totes les hores del dia. En avaluar l'agudesesa visual comproven que hi ha una millora en tots els casos.

Conclouen que el tractament d'oclusió convencional és beneficiós en tots els casos de pacients amb ambliopia moderada de 3 a 7 anys. Al cap de sis mesos, el grau de millora de l'agudesesa visual de l'ull ambliop és molt similar tant si es prescriuen 6 hores/dia d'oclusió, com si es prescriuen més hores. En canvi, quan l'agudesesa visual de l'ull ambliop és de 20/80 a 20/100, una prescripció d'hores major pot millorar l'agudesesa visual més ràpidament.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2002), comparen el tractament d'oclusió convencional i la penalització amb atropina pel tractament de l'ambliopia moderada en nens menors de 7 anys. Duen a terme un assaig aleatori a 419 nens. Els resultats obtinguts al cap de sis mesos va ser una millora de l'agudesesa visual a l'ull ambliop en ambdós grups de tractament (3,16 línies en el grup d'oclusió i 2,84 línies en el grup d'atropina). La millora en l'agudesesa visual va ser més ràpida en el grup d'oclusió, però després de sis mesos, la diferència d'agudesesa visual entre els dos grups de tractament era petita i clínicament intrascendent ($0,034\log\text{MAR}$). Tots dos tractaments van ser ben tolerats, tot i que l'atropina va mostrar un grau d'acceptabilitat lleugerament superior en un qüestionari parental. Conclouen que ambdós tractaments presenten millores d'agudesesa visual de magnitud similar i a més, totes dues es consideren modalitats de tractament adequades per al tractament de l'ambliopia moderada en nens de 3 a menys de 7 anys.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2002), en un altre estudi en nens menors de 7 anys, que presentaven: ambliopia estràbica, anisometròpica o mixta, duen a terme un assaig aleatori que compara el tractament amb atropina i amb oclusió convencional. Van participar 419 nens, un 38% amb ambliopia estràbica, un 37% amb ambliopia anisometròpica i un 24% amb ambliopia mixta. L'agudesesa visual mitjana dels ulls ambliops va ser similar entre els diferents grups, en canvi, l'agudesesa visual de l'ull dominant, va ser pitjor en el grup d'ambliops estràbics en comparació amb el grup

d'ambliops anisometròpics. Conclouen que es va trobar un nivell similar de deteriorament visual independentment de la causa de l'ambliopia.

Repka et al (2005), estudien el canvi en l'alineació ocular dos anys després del tractament de l'ambliopia en nens menors de 7 anys en el moment de la inscripció al tractament. Es tracta d'un assaig clínic aleatori a 357 nens amb ambliopia anisometròpica, estràbica o mixta d'entre 3 a 7 anys tractats amb atropina o amb oclusió convencional. El tractament tenia una durada de 6 mesos i el seguiment posterior 18 mesos. L'alineació ocular va ser avaluada a l'inici del tractament i dos anys després. En l'avaluació inicial 161 nens no presentaven tropia (45%), 91 tenien una microtropia i 105 (29%) tenien una heterotropia >8 diòptries prismàtiques. Dels 161 pacients sense estrabisme 18% dels tractats amb oclusió i 16% tractats amb atropina van desenvolupar un estrabisme als dos anys. D'aquests pacients, la majoria van desenvolupar una microtropia, només 2 pacients del grup d'occlusió i 3 del grup d'atropina van desenvolupar una desviació superior a les 8 diòptries prismàtiques. Els pacients amb microtropia inicial van desenvolupar una desviació superior a les vuit diòptries prismàtiques amb una freqüència similar en ambdós grups. Dels 105 pacients estràbics inicials, el 13% del grup d'occlusió i el 16% del grup d'atropina van millorar a ortotropia sense cirurgia d'estrabisme. La cirurgia d'estrabisme es va dur a terme en 32 pacients durant els dos anys.

Conclouen que els pacients que van rebre tractament per l'ambliopia amb pegat o atropina durant sis mesos seguit d'atenció clínica estàndard presentaven tasses similars de deteriorament i millora de l'alineació ocular. Quan els pares comencen el tractament de l'ambliopia en nens sense estrabisme, se'ls ha d'advertir de la possibilitat de desenvolupar estrabisme, tot i que, amb major freqüència es tracta d'una petita desviació. L'estrabisme es va resoldre després de la teràpia d'ambliopia en alguns casos.

Repka et al (2008), avaluen l'agudesesa visual obtinguda en l'ull ambliop en nens de 10 anys que van començar el tractament amb una ambliopia moderada i van rebre aleatòriament, tractament d'occlusió convencional o penalització amb atropina. 419 nens van participar en l'assaig i van ser tractats durant sis mesos, després d'aquest temps, un 89% van continuar amb el tractament (a criteri de l'investigador). Conclouen que ambdós

tractaments ofereixen millores comparables en l'agudeses visual que es mantenen fins a l'edat de 10 anys. La millora de l'agudeses visual en l'ull ambliop va ser semblant amb els dos tractaments a l'edat de 10 anys. Els pacients que van iniciar l'assaig amb menys de 5 anys, van ser associats a un millor resultat en la millora de l'agudeses visual de l'ull ambliop. Afirment que als 10 anys es manté la millora de l'agudeses visual de l'ull ambliop i els resultats són semblants en els dos tipus de tractaments. També és comú l'ambliopia residual un cop finalitzat el tractament iniciat dels 3 als 7 anys.

Repka et al (2014), fan un estudi en el qual participen 419 nens de 15 anys, els quals, van iniciar el tractament de l'ambliopia moderada abans dels 7 anys amb oclusió convencional o penalització farmacològica de forma aleatòria.

Als 15 anys, l'agudeses visual de l'ull ambliop en el 59,9% dels casos era de 20/25 o millor i en el 33% dels casos de 20/20 o millor. La diferència d'agudeses visual inter-ocular mitjana va ser de 2,1 línies o més en el 48,3% dels casos i d'una línia o més en el 71,4% dels casos.

La mesura de l'agudeses visual als 10 anys va ser molt similar a l'obtinguda als 15 anys, tot i que els nens que van començar el tractament abans dels 5 anys van obtenir millors resultats als 15 anys que els que van iniciar el tractament amb edats de 5 a 6 anys.

En comparar els casos tractats amb atropina amb els tractats amb oclusió convencional, no es van observar diferències significatives en l'agudeses visual de l'ull ambliop.

Conclouen que, als 15 anys, la majoria dels nens tractats d'ambliopia moderada quan són menors de 7 anys, tenen una bona agudeses visual, però l'ambliopia residual és comú. A més, el resultat és similar independentment del tractament inicial.

També informen que, els resultats obtinguts, indiquen que la millora de l'agudeses visual es manté almenys fins als 15 anys.

Repka et al (2005), comparen l'occlusió convencional i la penalització amb atropina per tractar l'ambliopia moderada en nens en un assaig dut a terme durant sis mesos. Als cap de dos anys, l'agudeses visual en l'ull ambliop, va millorar una mitjana de 3,7 línies al grup d'occlusió i 3,6 línies en el grup de l'atropina. La diferència d'agudeses visual entre els dos grups va ser petita: 0,01logMAR. En ambdós grups, l'agudeses visual de l'ull ambliop va ser aproximadament 1,8 línies pitjor que l'agudeses visual en l'ull dominant. En l'ull dominant l'agudeses visual va ser



aproximadament de 20/20 en els dos grups. Conclouen que amb els dos tipus de tractaments durant 6 mesos, fins als dos anys van produir una millora similar de l'ambliopia moderada en nens d'entre 3 i 7 anys. La mitjana de l'agudesia visual de l'ull ambliop va ser aproximadament dues línies pitjor que la de l'ull dominant.

Simon (2008), du a terme un estudi per avaluar el resultat de l'agudesia visual als 10 anys d'edat, per nens que van iniciar el tractament de l'ambliopia moderada amb una edat inferior als 7 anys. 419 nens van ser assignats de forma aleatòria als tractaments d'oclusió o penalització amb atropina durant sis mesos. Dos anys després, 188 nens van continuar el seguiment a llarg termini. En el 89% dels casos d'aquest segon grup, els nens van ser tractats. L'agudesia visual mitjana de l'ull ambliop als 10 anys d'edat, era de 0,17logMAR i en el 46% dels ulls ambliops, l'agudesia visual era de 20/25 o millor. Els nens que van començar el tractament a una edat inferior als cinc anys, van obtenir un millor resultat d'agudesia visual. L'agudesia visual mitjana als 10 anys d'edat, tant de l'ull ambliop, com de l'ull dominant, era similar en ambdós grups de tractament. Conclouen que als 10 anys d'edat es manté la millora de l'ull ambliop, tot i que l'ambliopia residual és comú després del tractament iniciat als 3 anys fins abans dels 7 anys. El resultat és similar independentment del tractament inicial amb atropina o oclusió.

Feliu et al (2010) analitzen les propietats psicomètriques de l'índex del tractament de l'ambliopia en pares i nens mitjançant uns qüestionaris que avaluen la càrrega del tractament en l'ambliopia i comparen les puntuacions entre nens tractats amb atropina i amb oclusió convencional.

Com a resultat, es va obtenir, tant en els pares com en els nens, millors puntuacions en el tractament d'atropina, tant en la puntuació general com en les subescales que avaluaven l'adherència i l'estigma social.

Conclouen que en nens de 7 a menys 13 anys, el tractament amb atropina té un impacte menys negatiu que l'oclusió convencional.

O'Connor (2009), en el seu estudi, té com a objectiu comparar el tractament de l'ambliopia moderada mitjançant l'oclusió convencional o la penalització amb atropina en nens de 7 a 12 anys. 193 nens són assignats de forma aleatòria per rebre el tractament de cap de setmana amb atropina, o bé, l'oclusió de l'ull dominant durant dues hores al dia. Al cap de 17 setmanes, l'agudesa visual va millorar 7,6 lletres en el grup d'atropina i 8,6 lletres en el grup d'oclusió. La diferència de millors entre els dos grups va ser d'1,2 lletres. L'agudesa visual en l'ull ambliop va ser de 20/25 o millor en el 17% dels participants tractats amb atropina, i en el 24% dels participants del grup d'oclusió l'agudesa visual de l'ull ambliop va ser també de 20/25. Conclouen que els resultats de millora en l'agudesa visual pels dos tipus de tractament és similar en nens de 7 a 12 anys amb ambliopia moderada. A més, 1 de cada 5 pacients aconseguixen una agudesa visual de l'ull ambliop de 20/25 o superior. L'atropina i l'oclusió convencional aconseguixen resultats similars també en nens més grans.

Repka et al (2009), pretenen determinar l'eficàcia de l'atropina instil·lada en el cap de setmana, per ambliopies severes estràbiques, anisometròpiques o mixtes en nens d'entre 3 i 12 anys. Van fer dos assajos: en el primer, 60 nens d'entre 3 i 6 anys van ser tractats amb l'atropina el cap de setmana a més d'una lent per augmentar la penalització o bé, amb l'atropina de cap de setmana i la correcció amb ulleres de l'ull dominant; en el segon, 40 nens de 7 a 12 anys van ser tractats de forma aleatòria amb l'atropina el cap de setmana o amb dues hores d'oclusió diària. Al cap de 18 setmanes, l'agudesa visual del grup del primer assaig, va millorar una mitjana de 4,5 línies en el grup de correcció amb atropina, i 5,1 línies en el grup d'atropina junt amb la lent plana. Al cap de 17 setmanes, en el grup del segon assaig, l'agudesa visual va millorar una mitja d'1,5 línies en el grup d'atropina i 1,8 línies en el grup d'oclusió. Conclouen que l'atropina de cap de setmana pot millorar l'agudesa visual en nens de 3 a 12 anys amb ambliopia severa i que la millora pot ser major en els nens més petits.

Scheiman et al (2008), van comparar el tractament d'atropina i l'oclusió convencional en el tractament d'ambliopies moderades en nens de 7 a 12 anys. Es tracta d'un assaig clínic aleatori a 193 nens que reben el tractament d'atropina els caps de setmana o un pegat en l'ull sa 2

hores/dia. Al cap de 17 setmanes, l'agudesa visual havia millorat des de l'inici una mitjana de 7,9 lletres en el grup d'atropina i 8,6 lletres en el grup d'oclusió. L'agudesa visual en l'ull ambliop va ser de 20/25 o millor en 15 participants en el grup d'atropina (15%) i 20 en el grup d'oclusió (24%). Conclouen que amb ambdós tractaments s'obtenen graus de millora molt similars per nens de 7 a 12 anys amb ambliopia moderada. Aproximadament 1 de cada 5 va aconseguir una agudesa visual de 20/25 o millor en l'ull ambliop. L'atropina i el pegat aconseguen resultats similars entre els nens més grans amb ambliopia unilateral.

Tejedor, Ogallar, (2008), tenen com a objectiu en el seu estudi, comparar l'eficàcia i el resultat sensorial de la penalització amb atropina i de la penalització òptica en el tractament de l'ambliopia moderada-lleu. Fan l'estudi amb nens de 2 a 10 anys amb ambliopia estràbica o anisometròpica, tractats aleatòriament amb atropina o amb lents positives. La millora mitjana de l'ull ambliop va ser major en el grup de penalització amb atropina. La millora mitjana de la diferència d'agudesa visual inter-ocular també va obtenir una millora mitjana superior en el grup tractat amb atropina. Es va detectar una millora d'estereoagudesa, però no significativament diferent en el grup de l'atropina. Conclouen que la penalització amb atropina es pot considerar més eficaç que la penalització òptica amb lents positives.

Yan et al (2008), comparen les característiques clíniques de la penalització amb atropina i de l'oclusió convencional pel tractament de l'ambliopia. Duen a terme un assaig clínic aleatoritzat a 276 nens amb ambliopia monocular. En cap dels dos grups es va trobar una ambliopia en l'ull dominant posterior al tractament. L'eficàcia amb els dos tractaments no va presentar diferències significatives. Els canvis en la posició ocular es van produir en un 31,3% dels pacients tractats amb oclusió i en un 40,1% dels pacients tractats amb atropina. L'adherència al tractament va ser del 83,1% en el grup d'oclusió, i del 95,2% en el grup d'atropina. Conclouen que els dos mètodes de tractament són efectius pel tractament de l'ambliopia i que no existeixen diferències significatives en les característiques clíniques com la velocitat efectiva i la posició ocular entre els dos. D'altra banda, el compliment del tractament és major pels pacients tractats amb atropina.

Flynn et al (1998), tracta de determinar el resultat de la teràpia d'oclusió en pacients amb ambliopia anisomètrica, estràbica i mixta, emprant les dades de 961 pacients de 23 estudis diferents entre 1965 i 1994. L'èxit de la teràpia d'oclusió es va definir com l'agudeses visual de 20/40 al final del tractament. Amb els resultats obtinguts no es va trobar relació amb la durada de la teràpia, el tipus d'oclusió utilitzada, l'error refractiu, el sexe del pacient o l'ull. En l'anàlisi elaborat es va determinar que l'èxit de la teràpia estava relacionat amb l'edat en la qual es va iniciar aquesta, el tipus d'ambliopia, el grau d'afectació de l'agudeses visual inicial previ al tractament.

Hiscox et al (1992) van dur a terme un estudi a 368 pacients que van iniciar el tractament d'oclusió amb una edat mitjana de 4 anys i 7 mesos, amb una quantitat mitjana d'oclusió diària d'1,5 hores i una durada mitjana del seguiment de trenta-un mesos. Com a resultat van obtenir que la taxa d'èxit del tractament d'oclusió va variar poc amb l'edat d'inici del tractament. També van comprovar que els pacients amb ambliopia mixta van respondre menys bé al tractament.

Flynn et al (1998) analitzen 23 estudis realitzats entre 1965 i 1994 amb 961 pacients per determinar els resultats de la teràpia d'oclusió en pacients amb ambliopia anisomètrica, estràbica i mixta.

En el conjunt de dades obtingudes, l'èxit de la teràpia d'oclusió va estar definit per una agudeses visual de 20/40 al final del tractament. Segons aquest criteri, es va aconseguir l'èxit en el 74,3% dels pacients: un 77,6% d'ells amb ambliopia estràbica, un 58,7% d'ells amb ambliopia mixta i un 66,7% d'ells amb ambliopia anisomètrica. En aquest cas, no es va relacionar la duració de la teràpia, el tipus d'oclusió, l'error refractiu, el sexe del pacient o l'ull amb l'èxit obtingut com a resultat. Les anàlisis realitzades mostraven que l'èxit estava relacionat amb l'edat en la qual es va iniciar la teràpia, el tipus d'ambliopia, el grau de pèrdua visual abans del tractament en els pacients anisomètrics i estràbics (però no pels pacients mixtos) i la diferència d'equivalents esfèrics entre ambdós ulls pels pacients anisomètrics.



Conclouen que els factors que es troben més estretament relacionats amb un resultat exitós segons els criteris, són l'edat, el tipus d'ambliopia i el grau d'agudesa visual inicial prèvia al tractament.

4. Conclusió

- L'ambliopia és un desordre del neurodesenvolupament que, no només afecta l'agudesa visual, sinó que també afecta altres funcions visuals importants en la visió binocular, doncs es pot dir que es tracta d'un problema binocular.
- Amb ambliopies unilaterals, el risc de pèrdua de visió greu que afecta l'ull dominant (no ambliop), és major de l'esperat, per tant, a més dels beneficis d'una millor visió de l'ull ambliop, el tractament de l'ambliopia durant la infància és una estratègia molt important per prevenir la visió incapacitant en el futur.
- La correcció òptica i posterior oclusió i/o penalització de l'ull dominant, és avui dia, el tractament de referència en l'ambliopia.
- La penalització amb atropina sembla ser tan eficaç com l'occlusió convencional per millorar l'agudesa visual en l'ull ambliop i a més, amb els dos tractaments es produeix una millora en l'agudesa visual de l'ull ambliop.
- Ambdós tractaments són ben tolerats. En canvi, l'atropina s'associa amb una millor adherència i una millor qualitat de vida envers l'occlusió convencional.
- Els pacients tractats amb atropina, informen d'una major sensibilitat a la llum que no es dona en el grup tractat amb oclusió.
- La proporció de pacients que experimenten una lleu reducció de l'agudesa visual en l'ull dominant, és major en els que han estat tractats amb atropina.
- Pel que fa a la visió binocular, no es troba una diferència evident entre l'occlusió convencional i la penalització amb atropina en l'alineació ocular i l'agudesa estereoscòpica. En el 13-16% dels casos, amb el tractament de l'ambliopia s'aconsegueix resoldre l'estrabisme. Dels pacients sense estrabisme a l'inici del tractament, un 16-18%, desenvolupa un estrabisme posttractament.

- És més freqüent la irritació de la pell per al grup d'oclusió que la de la conjuntiva per al grup d'atropina.
- L'ambliopia residual és comú un cop finalitzat el tractament, sigui d'oclusió o amb atropina, en nens que han iniciat la teràpia amb menys de 7 anys d'edat.
- Aproximadament una quarta part dels nens ambliops tractats amb èxit amb teràpia d'oclusió o penalització farmacològica, presenten recurrència dins del primer any sense tractament. En el cas de la teràpia d'oclusió s'ha observat que, quan aquesta és de sis hores al dia o més, la recurrència és major quan el tractament es veu interromput sobtadament que no pas quan es produeix una progressió abans de finalitzar-lo (reducció a dues hores diàries).
- L'èxit dels tractaments està relacionat amb l'edat d'inici d'aquest, el tipus d'ambliopia i el grau d'agudesia visual inicial prèvia al mateix. En casos d'ambliopies greus encara falten estudis per poder comparar amb arguments sòlids les diferències entre el tractament d'oclusió i el tractament amb el fàrmac.
- Aproximadament en un 15-20% de les ambliopies tractades amb oclusió no es resolen, és a dir, no arriben a nivells d'agudesia visual acceptables inclús després de llargs períodes d'oclusió. Tot i això, l'oclusió convencional segueix sent el tractament estàndard si es compara amb altres tractaments per l'ambliopia.
- L'oclusió és l'opció de referència en el tractament de l'ambliopia, mentre que el tractament amb penalització farmacològica (diària o només de cap de setmana), és també una bona alternativa, ja que ambdues presenten resultats similars.
- Els dos mètodes de tractament per l'ambliopia analitzats en aquest treball tracten l'ambliopia de forma monocular i en canvi, actualment, s'han desenvolupat nous enfocaments de tractament que es basen en l'estimulació visual binocular simultània i tenen com a objectiu, no només millorar l'agudesia visual de l'ull ambliop, sinó també promoure la binocularitat. A la vegada s'està tractant d'aconseguir que els tractaments siguin més atractius pels nens.

5. Bibliografia

Ahmed N, Fashner J. Eye Conditions in infants and children: Amblyopia and Strabismus. FP Essent, 2019. 484: 18-22.

American Academy of Ophthalmology. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. San-Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2012.

Ansons A, Davis H. Diagnosis and Management of Ocular Motility Disorders. Blackwell Sciene, 2001.

Antonio-Santos A, Vedula SS, Hatt SR, Powell C. Occlusion for stimulus deprivation amblyopia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2.

Atkinson J, Braddick O, Nardini M, Anker S, 2007. Infant hyperopia: detection, distribution, changes and correlates-outcomes from the Cambridge infant screening programs. Optometry and vision science, 84(2), 84-96.

Attebo K, Mitchell P, Cumming R, Smith W, Jolly N, Sparkes R. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. Ophthalmology. 1998 Jan; 105(1): 154-9.

Bames GR, Hess RF, Dumoulin SO, Achtman RL, Pike GB, 2001. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. Journal of Physiology 533, 281-297.

Barollo M, Contemori G, Battaglini L, Pavan A, Casco C, 2017. Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. Retroactive neurology and neuroscience, 35(5), 483-496.

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.

Barry S.O. Fixing my gaze: A scientist's journey into seeing in three dimensions. Basic books; New York, NY: 2009.



Bavelier D, Levi D.M., Li R.W., Dan Y, Hensch T.K. Removing brakes on adult brain plasticity: From molecular to behavioral interventions. *The Journal of Neuroscience*, 2010; 30(45): 14964-14971.

Beazley LD, Illingworth DJ, Jahn A, Greer DV, 1980. Contrast sensitivity in children and adults. *Br J Ophthalmol*, 64, 863-866.

Birch EE. Amblyopia and Binocular Vision. *Prog Retin Eye Res*, 2013; 33: 67-84.

Birch EE, 2012. Amblyopia and binocular vision. *Progress in Retinal and Eye Research* 33, 67-84.

Birch EE, Stager Sr, D.R., Berry P, Leffter J, 2004. Stereopsis and long-term stability of alignment in esotropia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 8(2), 146-150.

Birch E.E., Jost R, Wang Y-Z, Kelly K, Giaschi D. Impaired fellow eye motion perception and abnormal binocular function in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019; in press.

Birch E.E., Stager D.R., Berry P, Everett M.E. Prospective assessment of acuity and stereopsis in amblyopic infantile esotropes following early surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990; 31:758-765.

Birch E.E., Stager D.R., Berry P, Leffler J. Stereopsis and long-term stability of alignment in esotropia. *J AAPOS*, 2004; 8(2): 146-150.

Bocci, T., Caleo, M., Restani, L., Barloscio, D., Ferrucci, R., Priori, A, Sartucci, F., 2018. F142. Corpus callosum and amblyopia: New evidence for and old debate. *Clinical Neurophysiology*, 129, e120-e121.



Boot W.R., Kramer A.F., Simons D.J., Fabiani M, Gratton G. The effects of video game playing on attention, memory, and executive control. *Acta psychological* 2008, 129(3), 387-398.

Bridgeman, B. (2014). Restoring adult stereopsis: a vision researcher's personal experience. *Optometry and Vision Science*, 91(6), e135-e139.

Brown S.A., Weih L.M., Fu C.L., Dimitrov P, Taylor H.R., McCarty C.A. Prevalence of amblyopia and associated refractive errors in an adult population in Victoria, Australia. *Ophthalmic Epidemiology*, 2000; 7:249-258.

Bui Quoc E, Ribot J, Quenech'du N, Doutremer S, Lebas N, Grantyn A, Aushana Y, Milleret C. Asymmetrical interhemispheric connections develop in cat visual cortex after early unilateral convergent strabismus: anatomy, physiology, and mechanisms. *Front Neuroanat*, 2012; 11: 5-68.

Chen PL, Chen JT, Tai MC, Fu JJ, Chang CC, Lu DW, 2007. Anisometropic amblyopia treated with spectacle correction alone: possible factors predicting success and time to start patching. *American Journal of ophthalmology*, 143(1), 54-60.

Ciuffreda KJ, Levi DM, Selenow A, 1991. Amblyopia. Basic and clinical aspects. Ed Butterworth-Heinemann, 16, 1750-1758.

Cole SR, Beck RW, Moke PS, Celano MP, Drews CD, Repka MX, et al. The Amblyopia Treatment Index. *Journal of AAPOS* 2001, 5(4), 250-4.

Cotter S.A., Foster N.C., Holmes J.M. et al. Optical treatment of strabismic and combined strabismic-anisometropic amblyopia. *Ophthalmology*, 2012; 119: 150-158.

Edwards KH, 2009. *Optometry: science, techniques and clinical management*. Elsevier Health Sciences.



Felius J, Chandler DL, Holmes JM, Chu RH, Cole SR, Hill M, et al. Evaluating the burden of amblyopia treatment from the parent and child's perspective. *Journal of AAPOS* 2010, 14(5), 389-95.

Fells P. Richardson Cross Lecture 1989 amblyopia — an historical perspective. *Eye* 1990, 4(Pt 6), 775-86.

Flom M.C., Bedell H.E. Identifying using associated conditions, acuity, and nonacuity features. *American Journal of Optometry & Physiological Optics*, 1985; 62:153-160.

Flynn J.T. An International Classification of Retinopathy of Prematurity: development of the classification of the late stages of retinopathy of prematurity. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1988; 24(1): 175-83, C2-3.

Flynn JT, Schiffman J, Feuer W, Corona A. The therapy of amblyopia: an analysis of the results of amblyopia therapy utilizing the pooled data of published studies. *Transactions of American Ophthalmological Society* 1998, 96, 431-50.

Foley-Nolan A, McCann A, O'Keefe M. Atropine penalization versus occlusion as the primary treatment for amblyopia. *British Journal of Ophthalmology* 1997, 81(1), 54-7.

Fronius M, Cirina L, Ackermann H, Kohnen T, Diehl C.M., 2014. Efficiency of electronically monitored amblyopia treatment between 5 and 16 years of age: New insight into declining susceptibility of the visual system. *Vision research*, 103, 11-19.

Gambacorta C, Nahum M, Vedamurthy I, Bayliss J, Jordan J, Bavelier D, Levi D.M. An action video game for the treatment of amblyopia in children: A feasibility study. *Vision Research*. Volume 148, July 2018, Pages 1-14.

Gilbert CD, Li W, Piech V, 2009. Perceptual learning and adult cortical plasticity. *Journal of Physiology*, 587, 2743-2751.



Green C.S., Bavelier D, 2003. Action video game modifies visual selective attention. *Nature*, 423(6939), 534-537.

Gregerson C. Pseudoesotropia. MSIV University of Utah, 2019.

Haeng L.J., Seong K.J. Effectiveness of binocular-stimulating treatment in children with residual amblyopia following occlusion. *BMC Ophthalmol*, 2018; 18: 253.

HammL, Chen Z, Li J, Black J, Dai S, Yuan J, Thompson B, 2017. Interocular suppression in children with deprivation amblyopia. *Vision Research*, 133, 112-120.

Hennein L, Koo E, Robbins J, de Alba Campomanes AG. Amblyopia Risk Factors in Premature Children in the First 3 Years of Life. *J PediatrOphthalmolStrabismus*. 2019 Mar 19; 56(2): 88-94.

Hensch TK, 2005. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature reviews*, 6, 877-888.

Hertle R.W., Scheiman M.M., Beck R.W., Chandler D.L., Bacal D.A., 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.

Hess R.F. The site and nature of suppression in squint amblyopia. *Vision Research*, 1991; 31(1): 111-117.

Hess R.F., Thompson B, Baker. Binocular vision in amblyopia: structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014; 34:146-62.

Hiscox F, Strong N, Thompson JR, Minshull C, Woodruff G. Occlusion for amblyopia: a comprehensive survey of outcome. *Eye* 1992, 6(3), 300-4.

Ho C.S., Paul P.S., Asirvatham A, Cavanagh P, Cline R, Giaschi D.E., 2006. Abnormal spatial selection and tracking in children with amblyopia. *Vision Res*, 46(19): 3274-83.



Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, Astle WF, Birch EE, Cole SR, et al. Risk of amblyopia recurrence after cessation of treatment. *Journal of AAPOS* 2004, 8(5), 420-8.

Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, Cole SR, Repka MX, Birch EE, et al. Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study. *Archives of Ophthalmology* 2003, 121(11), 1625-32.

Holmes J.M., Manh V.M., Lazar E.L., Beck R.W., Birch E.E., Kraker R.T., Wallace D.K., 2016. Effect of binocular iPad game vs part-time patching in children aged 5 to 12 years with amblyopia: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*, 134(12), 1391-1400.

Holmes, J.M., Levi D.M., 2018. Treatment of amblyopia as a function of age. *Visual neuroscience*, 35.

Holmes J.M., Edwards A.R., Beck R.W., Arnold R.W., Johnson D.A., Klimek D.L. A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *J AAPOS*, 2005; 9:129-136.

Holmes J.M., Melia M, Pediatric Eye Disease Investigator Group. Factors associated with recurrence of amblyopia on cessation of patching. *Ophthalmology*, 2007; 114(8): 1427-1432.

Holpigan, Blake I Greenwald, 1986. Selective losses in binocular vision in anisometric amblyopes. *Vision Res*; 26(4): 621-30.

Hooks BM, Chen C, 2007. Critical periods in the visual system: Changing views for model of experience-dependent plasticity. *Neuron*, 56, 10.003.

Huang Y, Yang J, Zhang D, Shen P. Comparison between blinkers eyeshade occlusion and atropine therapy for the treatment of ametropic amblyopia. *International Journal of Ophthalmology* 2009, 9(8), 1615-7.

Joly, O; Franco E, 2014; Neuroimaging of amblyopia and binocular vision. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8, 62.



Kaye S.B., Chen S.I., Price G, Kaye L.C., Noonan C, Tripathi A, Ashwin P, Cota N, Clark D, Butcher J. Combined optical and atropine penalization for the treatment of strabismic and anisometropic amblyopia. *J AAPOS*, 2002.

Kelly K.R., Jost R.M., Wang Y-Z, Dao L, Beauchamp C.L., Leffler J.N., Birch E.E. Improved Binocular Outcomes Following Binocular Treatment for Childhood Amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* March 2018, Vol.59, 1221-1228.

Kiorpes L, Tang C, Movshon J.A., 1999. Factors limiting contrast sensitivity in experimentally amblyopic macaque monkeys. *Vision research*, 39(25), 4152-4160.

Kraus CL, Culican SM, 2018. New advances in amblyopia therapy I: binocular therapies and pharmacologic augmentation. *British Journal of Ophthalmology*, 2018.

Land M.F., 2009. Biological optics: deep reflections. *Curr Biol*; Jan 27; 19(2): R78-80.

Leat SJ, 2011. To prescribe or not to prescribe? Guidelines for spectacle prescribing in infants and children. *Clinical and experimental Optometry*, 94(6), 514-527.

Lee SY, Isenberg SJ. The relationship between stereopsis and visual acuity after occlusion therapy for amblyopia. *Ophthalmology* 2003 Nov; 110(11), 2088-92.

Levi DM, 2012. Prentice award lecture 2011: Removing the brakes on plasticity in the amblyopic brain. *Optometry and Vision Science*; 89(6): 827-838.

Levi DM, 2006. Visual processing in amblyopia: Human studies. *Strabismus*; 14(1): 11-19.

Levi DM, 2005. Perceptual learning in adults with amblyopia: a reevaluation of critical periods in human vision. *Dev. Psychobiol*, 46(3), 222-232.

Levi D.M., 2013. Linking assumptions in amblyopia. *Visual neuroscience*, 30(5-6), 277-287.



Levi D.M., Knill DC, Bavelier D, 2015. Stereopsis and amblyopia: a mini review. *Vision research*, 114, 17-30.

Levi D.M., Li R.W. Perceptual learning as a potencial treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision Res* 2009; 49:2535-49.

Levi D.M., Mckee S.P., Movshon J.A. Visual deficits in anisometropia. *Vision Research*, 2011; 51:48-57.

Levi D.M., Polat U. Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996; 93: 6830-4.

Liao MY, Gao J, He Y. Effect of atropine combined with short-time occlusion for treating anisometropia ampmyopia. *International Journal of Ophthalmology* 2009, 9(7), 1394-5.

Li T, Shotton K. Conventional occlusion versus pharmacologic penalization for amblyopia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.

Li X, Dumolin S.O., Mansouri B, Hess R.F., 2007. Cortical dèficits in human ambylopa: their regional Distribution and their relationship to the contrast detection dèficit. *Investigative ophtalmology & visual science*, 48(4), 1575-1591.

Manh V.M., Holmes J.M., Pediatric Eye Disease Investigator Group. Randomized Trial of a Binocular iPad game versus part-time patching in children aged 13 to 16 years with amblyopia. *Am J Ophthalmol*, 2018; 186: 104-115.

McKee S.P., Levi D.M., Movshon J.A., 2003. The pattern of visual dèficits in amblyopia. *Journal of vision*, 3(5), 5-5.

Medghalchi A, Dalili S. A randomized trial of atropine versus patching for treatment of moderate amblyopia. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2011, 13(8), 7-9.

Mehboob M.A., Shoaib M, Farooq M.A. Full time occlusion vs part time occlusion in treatment of monocular amblyopia. *Pak J Med Sci*, 2019. Nov-Dec; 35(6): 1647-1651.



Menon V, Shailesh G, Sharma P, Saxena R. Clinical trial of patching versus atropine penalization for the treatment of anisometropic amblyopia in older children. *Journal of AAPOS* 2008, 12(5), 493-7.

Morishita H, Hensch T.K., 2008. Critical period revisited: impact on vision. *Current opinion in neurobiology*, 18(1), 101-107.

Moseley MJ, Neufield M, McCarry B, Charnock A, McNamara R, Rice T, et al. Remediation of refractive amblyopia by optical correction alone. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2002, 22(4), 296-9.

Newman D.K., Hitchcock A, McCarthy H, Keast-Butler J, Moore A.T. Preschool vision screening: outcome of children referred to the hospital eye service. *British Journal of Ophthalmology* 1996; 80(12): 1077-82.

Newsham D. Parental non-concordance with occlusion therapy. *British Journal of Ophthalmology* 2000, 84(9), 957-62.

Nipa R, Doshi, María Lourdes F. Rodriguez, 2007. Amblyopia. *Am Fam Physician*; Feb 1; 75(3): 361-7.

O'Connor MD. Patching vs atropine to treat amblyopia in children aged 7 to 12 years. *Evidence-Based Ophthalmology* 2009, 10(2), 82-3.

Packwood E.A., Cruz O.A., Rychwalski P.J., Keech R.V., 1999. The psychosocial effects of amblyopia study. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and strabismus*, 3(1), 15-17.

Pediatric Eye Disease Investigator Group Writing Committee, 2010. A randomized trial comparing Bangerter filters and patching for the treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*, 117(5), 998-1004.



Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2008. A randomized trial of near versus distance activities while patching for amblyopia in children aged 3 to less than 7 years. *Ophthalmology*; 115:2071-2078.

Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2008. Patching vs atropine to treat amblyopia in children aged 7 to 12 years: a randomized trial. *Arch Ophtalmol*; 126: 904-912.

Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2006. Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology*, 113(6), 895-903.

Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2005. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 123(4), 437-447.

Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2004. A randomized trial of atropine regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*; 111:2076-85.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patient age, cause of amblyopia, depth of amblyopia, and other factors. *Ophthalmology* 2003, 110(8), 1632-7.

Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2003. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Archives of Ophtalmology*, 121, 603-611.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. The course of moderate amblyopia treated with atropine in children: experience of the amblyopia treatment study. *American Journal of Ophthalmology* 2003, 136(4), 630-9.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. The course of moderate amblyopia treated with patching in children: experience of the amblyopia treatment study. *American Journal of Ophthalmology* 2003, 136(4), 620-9.



Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Archives of Ophthalmology* 2002, 120(3), 268-78.

Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2013. Wallace D.K., Lazar E.L., et al. A randomized trial of increasing patching for amblyopia. *Ophthalmology*; 120: 2270-2277.

Pinaud R, Tremere LA, Weer PD, 2006. *Plasticity in the visual system: From genes to circuits.* Springer.

Rahi J, Logan S, Timms C, Russell-Eggitt I, Taylor D. Risks, causes and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. *Lancet* 2002, 360(9333), 597-602.

Read J.C., 2015. Stereo vision and strabismus. *Eye (London)*, Feb; 29(2): 214-24.

Repka M.X., Holmes J.M. Lessons from the amblyopia treatment studies. *Ophthalmology*, 2012; 119(4): 657-658.

Repka MX, Holmes JM, Melia BM, Beck RW, Gearinger MD, Tamkins SM, et al. Pediatric Eye Disease Investigator Group. The effect of amblyopia therapy on ocular alignment. *Journal of AAPOS* 2005, 9(6), 542-5.

Repka MX, Kraker RT, Holmes JM, Summers AI, Glaser SR, Barnhardt CN, Pediatric Eye Disease Investigator Group. Atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia follow-up at 15 years of age of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology* 2014, 132(7), 799-805.

Repka MX, Kraker RT, Holmes JM, Summers AI, Barnhardt CN, Tien DR, Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine versus patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at 15 years of age. *Journal of AAPOS* 2014, 18(4), 9.



Repka MX, Kraker RT, Beck RW, Holmes JM, Cotter SA, Birch EE, et al. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at age 10 years. *Archives of Ophthalmology* 2008, 126(8), 1039-44.

Repka MX, Melia M, Eibschitz-Tsimhoni M, London R, Magoon E, Pediatric Eye Disease Investigator Group. The effect on refractive error of unilateral atropine as compared with patching for the treatment of amblyopia. *Journal of AAPOS* 2007, 11(3), 300-2.

Repka MX, Wallace DK, Beck RW, Kraker RT, Birch EE, Cotter SA, et al. Two-year follow-up of a 6-month randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Archives of Ophthalmology* 2005, 123(2), 149-57.

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.

Repka M.X., Beck R.W., Holmes J.M., Birch E.E., Chandler D.L., Cotter S.A. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol*, 2003; 121:603-611.

Repka MX, Ray JM. The efficacy of optical and pharmacological penalization. *Ophthalmology* 1993, 100(5), 769-75.

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.

Scheiman MM, Hertle RW, Kraker RT, Beck RW, Birch EE, Felius J, et al. Patching vs atropine to treat amblyopia in children aged 7 to 12 years: a randomized trial. *Archives of Ophthalmology* 2008, 126(12), 1634-42



Schor C.M., Hallmark D. Slow control of eye position in strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 1978; 17: 577-581.

Saxena R, Puranik S, Singh D, Menon V, Sharma P, Phuljhele S. Factors predicting recurrence in successfully treated cases of anisometropic amblyopia. *Indian J Ophthalmol*, 2013; 61(11): 630-633.

Simon J.W. A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia follow-up at age 10 years. *Evidence-Based Ophthalmology*, 2008; 10(1): 22.

Simmons K, 2005. Amblyopia characterization, treatment and prophylaxis. *Survey of Ophthalmology* 50: 123-66.

Simmons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Surv Ophthalmol*, 2005; 50:123-66.

Simons K, Gotzler K, Vitale S. Penalization versus part-time occlusion and binocular outcome in treatment of strabismic amblyopia. *Ophthalmology*, 1997; 104:2156-2160.

Sjöstrand J, 1981. Contrast Sensitivity in children with strabismic and anisometropic amblyopia. A study of the effect of treatment. *Acta ophthalmologica*, 59(1), 25-34.

Stewart C.E., Wallace M.P., Stephens D.A. Fielder A.R., Moseley. MJMOTAS, Cooperative The effect of amblyopia treatment on stereoacuity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2013; 17: 166-173.

Stewart C.E., Stephens D.A., Fielder A.R., Moseley M.J., ROTAS Cooperative. Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: randomized trial. *BMJ*, 2007; 335:707.

Swann A.P., Hunter C.D. A survey of amblyopia treated by atropine occlusion. *British Orthoptic Journal*, 1974; 31:65-9.



Taylor V, Bossi M, Greenwood JA, Dahlmann-Noor A. Childhood amblyopia: current management and new trends. *Br Med Bull* 2016; 119(1): 75-86.

Taylor K, Powell C, Hatt SR, et al. Interventions for unilateral and bilateral refractive amblyopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4: CD005137.

Tejedor J, Ogallar C. Comparative efficacy of penalization methods in moderate to mild amblyopia. *American Journal of Ophthalmology* 2008, 145(3), 562-9.

Tommila V, Tarkkannen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. *British Journal of Ophthalmology* 1981, 65(8), 575-7.

Tsirlin L, Colpa L, Goltz H.C., Wong A.M.F., Behavioral Training as New Treatment for Adult Amblyopia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015; 56: 4061-40755.

Wallace D.K., Lazar E.L., Pediatric Eye Disease Investigator Group. Stereoacuity in children with anisometric amblyopia. *J AAPOS*, 2011; 15(5): 455-461.

Wallace D.K., Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2006. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometric amblyopia in children. *Ophthalmology*, 113(6), 904-912.

Wallace D.K., Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2006. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometric amblyopia in children. *Ophthalmology*, 113(6), 904-912.

Wallace DK, Kraker RT, Beck RW, Cotter SA, Davis PL, Holmes JM, et al. Randomized trial to evaluate combined patching and atropine for residual amblyopia. *Archives of Ophthalmology* 2011, 129(7), 960-2.

Wang J. Compliance and patching and atropine amblyopia treatments. *Vision Res*, 2015.



Wang G, Zhao C, Ding Q, Wang P, 2017. An Assessment of the Contrast Sensitivity in Patients with Ametropic and Anisometric Amblyopia in Achieving the Corrected Visual Acuity of 1.0 Scientific Reports, 7, 42043.

Weakley D.R. The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity. *Ophthalmology*, 2008; 108:163–171.

Webber A.L., Wood J. Amblyopia: prevalence, natural history, functional effects and treatment. *Clin Exp Optom*, 2005.

Webber, A.L., Wood J.M., Thompson B, 2016. Fine motor skills of children with amblyopia improve following binocular treatment. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(11), 4713-4720.

Williams C, Northstone K, Harrad R.A., Sparrow J.M., Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: Follow up from randomized trial. *BMJ*, 2002; 324:1549.

Wong A.M. New concepts concerning the neural mechanisms of amblyopia and their clinical implications. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 2012; 47: 399-409.

Woodruff G, Hiscox R, Thompson J.R., Smith L.K. The presentation of children with amblyopia. *Eye (London)*, 1994; 8:623-626.

Worth C.A., Chevasse F.B., editors. *Squint: Its causes, pathology and treatment*. Blakiston; Philadelphia: 1950.

Wu C, Hunter DG. Amblyopia: diagnostic and therapeutic options. *American Journal of Ophthalmology* 2006, 141(1), 175-84.

Yan J.J., Peng H.C., Wu C.X., Liu Z.Y., Wang Y.F. A clinical trial of atropine penalization for treatment of monocular amblyopia. *International Journal of Ophthalmology*, 2008; 8(4): 777-8.

