



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**Diseño, desarrollo y evaluación de un nuevo
sistema basado en Realidad Virtual para el
tratamiento de la ambliopía**

Presentada por Luis Leal Vega para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Dr. Juan F. Arenillas Lara
Dra. M.^a Begoña Coco Martín
Dr. David P. Piñero Llorens

“Hope is a good thing, maybe the best of things, and no good thing ever dies”

– The Shawshank Redemption

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan F. Arenillas Lara y la Dra. M.^a Begoña Coco Martín, por su invaluable guía y apoyo durante el comienzo de mi carrera académica. Habéis sido fundamentales para hacer realidad esta tesis doctoral y para mi crecimiento como persona e investigador.

Gracias por confiar en mí desde el principio.

Al Dr. David P. Piñero Llorens y los miembros del Grupo de Óptica y Percepción Visual de la Universidad de Alicante, quienes jugaron un papel fundamental en el transcurso de la investigación y me proporcionaron orientación y consejo.

A los Dres. Rubén Cuadrado Asensio, Agustín Mayo Íscar, Ana I. Vallelado Álvarez y Hortensia T. Sánchez Tocino, profesionales vinculados a la Universidad de Valladolid sin cuya contribución no hubiese sido posible esta tesis.

A Cristina González Neila y Adrián Martín Gutiérrez, por su compañerismo y ayuda inestimable a lo largo de mi periodo como doctorando.

A mi madre, quien me dio la vida, y mi padre, quien dio su vida por mí.

Siempre os querré con toda mi alma.

A mis abuelos y el resto de mi familia, con quien me siento afortunado de poder contar y trato de hacer sentir orgullosos con todo lo que hago.

A Iñaki, Dani y Alexis, por estar siempre a mi lado y darme la fuerza necesaria para seguir adelante en este y todos los momentos difíciles.

A Manu, Rafa, Casta, Marta y demás amigos que tanto quiero, sin los que tampoco hubiese podido llegar tan lejos.

A mis enfermeros, por todos los momentos pasados y por venir juntos.

A todos mis amigos del colegio San Agustín, a quienes recuerdo con cariño. En especial, a Roman y Miguel, por continuar a mi lado.

A todo aquel que participó en los experimentos. Gracias.

ÍNDICE

RESUMEN	10
ABSTRACT	12
ÍNDICE DE TABLAS	14
ÍNDICE DE FIGURAS	15
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. Ambliopía	20
1.1.1. Concepto	20
1.1.2. Etiología	21
a) Periodo crítico	21
b) Bases neuronales	23
1.1.3. Déficits funcionales	26
1.1.4. Epidemiología	27
1.1.5. Clasificación	30
a) Ambliopía estrábica	30
b) Ambliopía anisométrica	31
c) Ambliopía por privación visual	32
1.1.6. Diagnóstico	33
1.1.7. Screening	35
1.1.8. Tratamiento	37
a) Fases iniciales	37
b) Terapia de oclusión	38
c) Penalización ocular	39
1.1.9. Terapias emergentes	40
a) Farmacoterapia neuromoduladora	40
b) Estimulación eléctrica transcraneal	41
c) Estimulación magnética transcraneal	43
d) Aprendizaje perceptivo	44
e) Entrenamiento dicóptico	47
f) Empleo de videojuegos	49
g) Realidad virtual	52
2. JUSTIFICACIÓN	57

3. HIPÓTESIS	60
4. OBJETIVOS	62
5. METODOLOGÍA	64
5.1. Diseño del estudio	65
5.1.1. Sistema NEIVATECH	65
5.1.2. Experimento I.....	70
5.1.3. Experimento II	70
5.2. Contexto del estudio.....	70
5.3. Ámbito de realización	70
5.4. Población de estudio	71
5.4.1. Experimento I.....	71
a) Criterios de inclusión	71
b) Criterios de exclusión	71
5.4.2. Experimento II	71
a) Criterios de inclusión	71
b) Criterios de exclusión	72
5.5. Protocolo del estudio.....	72
5.5.1. Experimento I.....	72
a) Variables primarias	72
b) Variables secundarias	72
5.5.2. Experimento II	74
a) Variables primarias	74
b) Variables secundarias	74
5.6. Aspectos ético-legales	75
5.7. Análisis estadístico.....	76
6. RESULTADOS	77
6.1. Sistema NEIVATECH	78
6.2. Experimento I	83
6.2.1. Variables primarias	83
6.2.2. Variables secundarias	84
6.2. Experimento II.....	88
6.2.1. Variables primarias	88
6.2.2. Variables secundarias	90
7. DISCUSIÓN	94

7.1. Sistema NEIVATECH	95
7.2. Hallazgos principales	96
7.2.1. Experimento I.....	96
7.2.2. Experimento II	98
a) Variables primarias	99
b) Variables secundarias	101
7.3. Fortalezas y limitaciones	102
7.4. Futuras líneas de investigación	103
8. CONCLUSIONES.....	104
9. BIBLIOGRAFÍA.....	106
10. ANEXOS.....	137
11. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	160
12. ARTÍCULOS DE DIVULGACIÓN	167
13. APORTACIONES A CONGRESOS.....	170
14. PREMIOS.....	172

RESUMEN

Introducción:

La ambliopía se define como un trastorno del neurodesarrollo del sistema visual que da lugar a una disminución de la agudeza visual (AV) mejor corregida de uno, o con menor frecuencia, ambos ojos, en ausencia de una causa orgánica que la justifique. Durante los últimos años, ha existido un creciente interés por el desarrollo de métodos de tratamiento alternativos para la ambliopía, dado que la terapia convencional de oclusión presenta una baja tasa de adherencia terapéutica y no resulta efectiva en una proporción importante de pacientes. El objetivo de esta tesis es evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo sistema de entrenamiento visual basado en realidad virtual (RV) como alternativa a la terapia de oclusión en pacientes ambliopes que no cumplen o responden a esta.

Material y métodos:

El sistema NEIVATECH ha sido diseñado como un serious game (SG) para proporcionar entrenamiento binocular a pacientes ambliopes combinando los conceptos de aprendizaje perceptivo y entrenamiento dicóptico en un entorno de RV interactivo e inmersivo. Antes de su uso con pacientes, se evaluaron los efectos producidos por 20 minutos de exposición al sistema sobre la función visual de una muestra de individuos adultos sanos (3 hombres, 7 mujeres, edad media: $31,80 \pm 6,49$ años), y se determinó su perfil de seguridad y grado de aceptación. Posteriormente, se realizó un segundo experimento en el que se reclutaron 12 niños ambliopes (6 niños, 6 niñas, edad media: $11,25 \pm 2,45$ años) incumplidores con la terapia convencional de oclusión o en los que esta había fracasado para la realización de un total de 9 horas de terapia con el sistema, distribuidas en 18 sesiones de 30 minutos de duración cada una, repartidas a lo largo de 1 mes. Como medida de resultado principal, se evaluaron los efectos producidos por la terapia sobre la función visual de los pacientes, y como medidas de resultado secundarias, se determinaron la seguridad y usabilidad del sistema, así como el grado de satisfacción obtenido con la terapia ([NCT04819386](#)). Todos los experimentos que forman parte de esta tesis doctoral fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Este (Ref.: CASVE-NM-21-516). La significación estadística se fijó en un p valor $< 0,05$ y los análisis se realizaron con el paquete estadístico R 4.3.2.

Resultados:

En el experimento I de esta tesis doctoral, el sistema NEIVATECH demostró un perfil de seguridad y un grado de aceptación adecuados en individuos adultos sanos. La exposición al sistema sólo dio lugar a diferencias estadísticamente significativas a nivel visual en el Cover Test (CT) de lejos ($p = 0,016$), pero estas no fueron clínicamente relevantes y los parámetros obtenidos se situaron dentro de la normalidad. Tras la terapia con el sistema NEIVATECH en niños ambliopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta había fracasado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la AV mejor corregida de cerca tanto del ojo ambliope ($p = 0,022$) como del ojo dominante ($p = 0,022$), los puntos de ruptura ($p = 0,012$) y recobro ($p = 0,009$) de las vergencias fusionales negativas (VFN) para la visión de lejos, y las puntuaciones obtenidas en el test de visión estereoscópica TNO tras aplicarse el factor Binocular Function Score para contabilizar aquellos casos con supresión completa y sin estereopsis medible ($p = 0,045$). La seguridad y usabilidad del sistema, así como el grado de satisfacción obtenido por los pacientes con la terapia, también demostraron ser adecuados.

Conclusión:

El sistema NEIVATECH demostró eficacia y fue bien tolerado por pacientes ambliopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta había fracasado, por lo que se perfila como una opción de tratamiento que debe ser validada en futuros estudios. Entre otros, podría investigarse qué régimen de entrenamiento es el más adecuado para este tipo de pacientes, o si la administración de la terapia por sí sola o en combinación con otros tratamientos emergentes o convencionales podría proporcionar una mayor mejora de la función visual en pacientes sin historial de tratamiento previo para la ambliopía. En este contexto, la línea de investigación más ambiciosa sería la realización de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) a gran escala que permita determinar el verdadero tamaño del efecto de la intervención en comparación con un grupo control.

Palabras clave:

Ambliopía, plasticidad neuronal, realidad virtual, aprendizaje perceptivo, entrenamiento dicóptico, gamificación.

ABSTRACT

Introduction:

Amblyopia is defined as a neurodevelopmental disorder of the visual system that results in a decrease in best-corrected visual acuity (BCVA) of one, or less frequently, both eyes, in the absence of an organic cause. In recent years, there has been a growing interest in the development of alternative methods for the treatment of amblyopia, as conventional occlusion therapy has a low adherence rate and is not effective in a significant proportion of patients. The aim of this doctoral thesis is to evaluate the efficacy and safety of a new virtual reality (VR)-based visual training system as an alternative to occlusion therapy in amblyopic patients with non-compliance or non-response to patching.

Material and methods:

The NEIVATECH system has been designed as a serious game (SG) for the provision of binocular training to amblyopic patients by combining the concepts of perceptual learning and dichoptic training in an interactive and immersive VR environment. Prior to its use with patients, the effects of 20 minutes of exposure to the system on the visual function of a sample of healthy adult individuals (3 men, 7 women, mean age: 31.80 ± 6.49 years) were evaluated and its safety and acceptability profile were determined. Subsequently, a second experiment was conducted in which 12 amblyopic children (6 boys, 6 girls, mean age: 11.25 ± 2.45 years) with non-compliance or non-response to conventional occlusion therapy were recruited for a total of 9 hours of therapy with the system in 18 sessions of 30 minutes each, spread over 1 month. As primary outcome measure, the effects of the therapy on patients' visual function were evaluated, and as secondary outcome measures, the safety and usability of the system, as well as patient satisfaction with the therapy were evaluated ([NCT04819386](#)). All the experiments that form part of this doctoral thesis were approved by the Drug Research Ethics Committee (CEIm) of the Valladolid East Health Care Area (Ref.: CASVE-NM-21-516). Statistical significance was set at a p-value < 0.05 and analyses were performed with the statistical package R 4.3.2.

Results:

In the experiment I of this doctoral thesis, the NEIVATECH system showed an adequate safety and acceptability profile in healthy adult individuals. Exposure to the system only resulted in statistically significant visual differences in the distance Cover Test (CT) ($p = 0.016$), but these were not clinically relevant and the parameters obtained were within normality. After therapy with the NEIVATECH system in amblyopic children with non-compliance or non-response to patching, statistically significant changes were observed in the near BCVA of both the amblyopic eye ($p = 0.022$) and the dominant eye ($p = 0.022$), the break ($p = 0.012$) and recovery ($p = 0.009$) points of the negative fusional vergence (NFV) for distance vision, and the scores obtained in the TNO stereo test after applying the Binocular Function Score factor to account for those cases with complete suppression and no measurable stereopsis ($p = 0.045$). The safety and usability of the system, as well as patient satisfaction with the therapy, also proved to be adequate.

Conclusion:

The NEIVATECH system demonstrated efficacy and was well tolerated by amblyopic patients with non-compliance or non-response to occlusion therapy, making it a treatment option to be validated in future studies. As future lines of research, it could be investigated which training regimen is most suitable for this type of patient, or whether administration of the therapy alone or in combination with other emerging or conventional treatment methods could provide further improvement of visual function in patients with no history of previous treatment for amblyopia. In this context, the most ambitious line of research would be to conduct a large-scale randomised clinical trial (RCT) to determine the true effect size of the intervention compared to a control group.

Keywords:

Amblyopia, neural plasticity, virtual reality, perceptual learning, dichoptic stimulation, gamification.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tasas de prevalencia de ambliopía reportadas por diversos estudios en distintos grupos de edad, regiones y comunidades	27
Tabla 2. Estudios realizados hasta la fecha que evalúan el uso de tecnologías basadas en RV para el tratamiento de la ambliopía.....	52
Tabla 3. Características del HMD HTC VIVE Pro Eye.....	69
Tabla 4. Protocolo del experimento I.....	73
Tabla 5. Protocolo del experimento II.....	75
Tabla 6. Comparación de las variables visuales medidas antes e inmediatamente después de 20 minutos de exposición al sistema NEIVATECH	83
Tabla 7. Proporción de participantes que reportaron síntomas leves, moderados, severos o ningún síntoma tras la exposición al sistema NEIVATECH.....	85
Tabla 8. Comparación de las variables visuales medidas antes e inmediatamente después de 9 horas de terapia con el sistema NEIVATECH.....	88
Tabla 9. Proporción de pacientes que reportaron síntomas leves, moderados, severos o ningún síntoma tras la terapia con el sistema NEIVATECH	91

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Procedimiento utilizado por Hubel y Wiesel para registrar la actividad neuronal de los gatos empleados como modelo animal para su experimento	21
Figura 2. Representación esquemática de las columnas de dominancia ocular	23
Figura 3. Prueba de tropía inducida	33
Figura 4. Morfología de la onda de la corriente eléctrica aplicada en la ETCC, ETCA y ETRA (tDCS, tACS y tRNS, por sus siglas en inglés)	41
Figura 5. Principales estímulos visuales empleados con fines de aprendizaje perceptivo para el tratamiento de la ambliopía	44
Figura 6. Videojuegos anaglifos diseñados para proporcionar entrenamiento dicóptico a niños ambliopes en el estudio realizado por Li et al.	49
Figura 7. Videojuego Dig Rush empleado para proporcionar entrenamiento dicóptico a niños ambliopes en el estudio realizado por Kelly et al.	51
Figura 8. Videojuego Diplopia ejecutado a través del dispositivo HMD Oculus Rift DK2 en el estudio realizado por Žiak et al.	55
Figura 9. Reglas que rigen el método PEST	65
Figura 10. Estímulos visuales presentados en el sistema NEIVATECH.....	67
Figura 11. Test inicial del sistema NEIVATECH	67
Figura 12. Fases del marco metodológico establecido por el grupo de trabajo VR-CORE para el desarrollo y validación de terapias basadas en RV	68
Figura 13. Menú de inicio de sesión del sistema NEIVATECH.....	78

Figura 14. Panel de control del sistema NEIVATECH	79
Figura 15. Menú de control de pacientes del sistema NEIVATECH	79
Figura 16. Menú de selección de escenarios del sistema NEIVATECH	80
Figura 17. Tarea destinada a entrenar la percepción de profundidad estereoscópica en el sistema NEIVATECH.....	81
Figura 18. Tarea destinada a entrenar el efecto de amontonamiento o “crowding” en el sistema NEIVATECH.....	82
Figura 19. Tarea destinada a entrenar los movimientos de coordinación ojo-mano en el sistema NEIVATECH.....	82
Figura 20. Puntuaciones obtenidas en el dominio “innovación personal” del TAM.....	86
Figura 21. Puntuaciones obtenidas en el dominio “disfrute percibido” del TAM	86
Figura 22. Puntuaciones obtenidas en el dominio “facilidad de uso” del TAM	87
Figura 23. Puntuaciones obtenidas en el dominio “intención de uso” del TAM	87
Figura 24. Comparación de la AV mejor corregida de cerca tanto del ojo ambliope como del ojo dominante antes y después de la intervención	90
Figura 25. Comparación de las puntuaciones obtenidas en el test TNO tras aplicarse el factor BFS antes y después de la intervención	90
Figura 26. Puntuaciones obtenidas en la escala SUS (I).....	92
Figura 27. Puntuaciones obtenidas en la escala SUS (II)	92
Figura 28. Puntuaciones obtenidas en el cuestionario USEQ	93

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AMM: Asociación Médica Mundial.

AV: Agudeza visual.

CT: Cover test.

BRAVO: Binocular treatment of amblyopia using videogames.

CA/A: Relación convergencia acomodativa / acomodación.

CDTI: Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial.

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.

DIP: Distancia interpupilar.

DLP: Depresión a largo plazo.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

EMT: Estimulación magnética transcraneal.

EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva.

ETCA: Estimulación transcraneal por corriente alterna.

ETCC: Estimulación transcraneal por corriente continua.

ETDRS: The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

ETRA: Estimulación transcraneal de ruido aleatorio.

FAB: Flexibilidad acomodativa binocular.

FAM: Flexibilidad acomodativa monocular.

FNDC: Factor neurotrófico derivado del cerebro.

GABA: Ácido γ -aminobutírico.

GOPV: Grupo de Óptica y Percepción Visual.

HMD: Head Mounted Display.

I-BiT™: Interactive Binocular Treatment.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

ITD: Imagen por tensor de difusión.

LogMAR: Logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución.

MACN: Moléculas de adhesión celular neurales.

MOTAS: Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study.

NGL: Núcleo geniculado lateral.

NMDA: Ácido N-metil-D-aspártico.

PA: Potencial de acción.

PEDIG: Pediatric Eye Disease Investigator Group.

PEST: Parameter Estimation by Sequential Testing.

PEVs: Potenciales Evocados Visuales.

PID: Proyectos de Investigación y Desarrollo.

PLP: Potenciación a largo plazo.

PPA: Punto próximo de acomodación.

PPC: Punto próximo de convergencia.

RMNf: Resonancia magnética nuclear funcional.

RV: Realidad virtual.

SC: Sensibilidad al contraste.

SG: Serious Game.

SNC: Sistema nervioso central.

SSQ: Simulator Sickness Questionnaire.

SUS: System Usability Scale.

USEQ: User Evaluation Satisfaction Questionnaire.

TAM: Technology Acceptance Model.

V1: Corteza visual primaria.

VFN: Vergencias Fusionales Negativas.

VFP: Vergencias Fusionales Positivas.

VR-CORE: Virtual Reality Clinical Outcomes Research Experts.

VRSQ: Virtual Reality Sickness Questionnaire.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Ambliopía

1.1.1. Concepto

El término “ambliopía” proviene de las palabras griegas ἀμβλύς [amblys], “débil”, y ὄψ [ops], “ojo”, las cuales dan lugar a su popular denominación de “ojo vago”.

Tradicionalmente, esta condición se ha definido como la existencia de una reducción de la Agudeza Visual (AV) mejor corregida de uno, o con menor frecuencia, ambos ojos, en ausencia de una causa orgánica que la justifique (1).

En la actualidad, este concepto se considera insuficiente, puesto que la ambliopía no sólo se caracteriza por una disminución de la AV mejor corregida, sino por el déficit de otra serie de funciones visuales como consecuencia de un problema de competencia binocular originado durante el periodo crítico de desarrollo del sistema visual, lo cual afecta a los mecanismos neuronales encargados de la visión.

Desde el punto de vista histórico, la primera descripción clínica de la ambliopía humana se le atribuye generalmente a Le Cat en el año 1713, aunque algunos autores señalan que ya en la Antigua Grecia Hipócrates de Cos hizo mención de la enfermedad en sus escritos citándola como aquella pérdida de visión existente en un ojo aparentemente sano (2).

Una definición más apropiada fue la propuesta por Marshall M. Parks, primer presidente de la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo, quien consideró la ambliopía un defecto adquirido de la visión monocular atribuible a una experiencia visual anómala en una etapa temprana de la vida (3).

Dicha experiencia visual anómala puede estar determinada por la existencia de un error refractivo elevado o distinto en cada ojo (anisometropía), la ausencia de una estimulación visual adecuada (como ocurre en el caso de las cataratas congénitas) o la presencia de una interacción binocular anormal (como sucede en el estrabismo). En la definición propuesta por Parks, además, está implícito el hecho de que existe un periodo de tiempo susceptible para el desarrollo de la ambliopía. Por lo tanto, existe un periodo de tiempo en el que esta enfermedad es reversible o susceptible de tratamiento.

1.1.2. Etiología

a) Periodo crítico

Al nacer, la capacidad de adaptación sensorial a una situación fisiológica o patológica es máxima, y disminuye conforme la edad. Un periodo crítico puede definirse como una fase del ciclo vital de un organismo en la que la acción de un estímulo o condición específica es requerida para el correcto desarrollo de una habilidad en concreto (4). Como resultado, si el organismo no recibe el estímulo adecuado durante este periodo de tiempo, las áreas corticales asociadas a esa función en particular no serán utilizadas, y las conexiones entre las neuronas que conforman las mismas se debilitarán.

En la corteza visual primaria de los mamíferos, este desarrollo dependiente de la actividad tiene lugar en las primeras etapas de la vida. Así lo demostraron David H. Hubel y Torsten N. Wiesel, primeros científicos en plantear la hipótesis de que existe un periodo de tiempo durante el cual las células nerviosas del sistema visual se desarrollan.

Para confirmar su hipótesis, Hubel y Wiesel llevaron a cabo un experimento histórico en el que privaron de visión monocular mediante sutura palpebral a una serie de gatos recién nacidos durante un periodo de tiempo de 3 meses, tras los cuales registraron su actividad neuronal en respuesta a distintos estímulos visuales mediante la inserción de un electrodo de tungsteno en la corteza visual del cerebro del animal sedado (Figura 1).

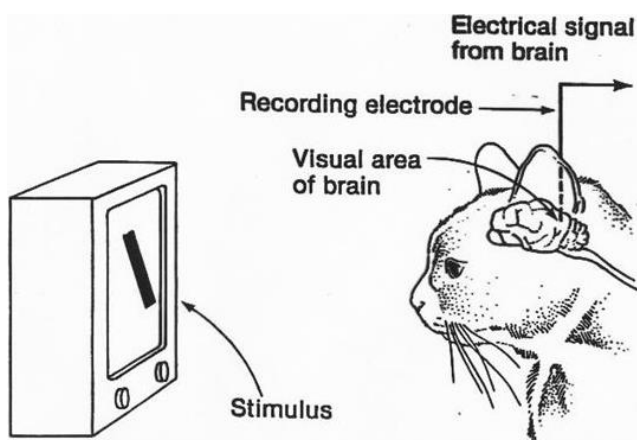


Figura 1. Procedimiento utilizado por Hubel y Wiesel para registrar la actividad neuronal de los gatos empleados como modelo animal para su experimento (5).

Tras retirar la sutura de los párpados y realizar una sencilla prueba de visión a los gatitos, los investigadores comprobaron que el ojo que había sido privado de visión había perdido su función visual y esta no era capaz de recuperarse.

Los estudios electrofisiológicos realizados a los animales tras el experimento mostraron un número inusualmente bajo de neuronas que reaccionaba a los estímulos percibidos por el ojo que fue privado de visión, mientras que un número inusualmente alto de neuronas reaccionaba a los estímulos percibidos por el ojo contralateral. También se observó que, en todos los gatos a los que se privó de visión monocular, hubo algunas células corticales incapaces de responder a ningún estímulo visual (5).

El principal déficit neuronal se situó a nivel de la corteza visual primaria (V1), donde se hallaron columnas de dominancia ocular anormalmente pequeñas correspondientes al ojo que fue privado de visión y anormalmente grandes correspondientes al ojo contralateral. En otras palabras, la privación monocular había causado una redistribución de las células corticales responsables de procesar la información visual a favor del ojo no afectado: los aferentes talamocorticales correspondientes al ojo privado habían perdido sus sinapsis y los correspondientes al ojo que conservó la visión habían invadido el espacio vacante y establecido sinapsis con las neuronas originalmente contactadas por los del ojo privado, asumiendo el control de casi todas las células corticales (6).

Estos resultados no se obtuvieron al repetir el procedimiento en gatos adultos, por lo que de este modo se demostró la existencia de un período crítico en el que se desarrollan las células nerviosas del sistema visual, llegándose a la conclusión de que cualquier deterioro o alteración que sufra dicho sistema durante este breve periodo de tiempo podrá afectar a la visión del individuo de por vida.

Estudios posteriores realizados en monos condujeron a Hubel y Wiesel a la obtención de las mismas conclusiones (7, 8), lo cual, junto con otros hallazgos, supuso para esta pareja de neurofisiólogos la consecución del Premio Nobel de Medicina en el año 1981.

A partir de la evidencia aportada por Hubel y Wiesel, distintos científicos comenzaron a interesarse por los mecanismos celulares y moleculares que subyacen la regulación de los periodos críticos de plasticidad en V1.

b) Bases neuronales

El cambio en la dominancia ocular de las neuronas binoculares producido en V1 a causa de la privación monocular es considerado por muchos científicos el modelo canónico de plasticidad sináptica confinada a un período crítico postnatal.

En muchas especies de mamíferos, entre las que se incluye el ser humano, la mayoría de axones de origen retiniano se dirigen al núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo, desde donde parten a V1. Las proyecciones procedentes del NGL que reciben las aportaciones de uno u otro ojo hacen sinapsis principalmente en la capa IV de V1, donde se disponen en un patrón de bandas alternantes. En un sistema visual normalmente desarrollado, estas franjas (denominadas columnas de dominancia ocular) ocupan un espacio similar de V1 (Figura 2). Sin embargo, en sus experimentos sobre los efectos de la privación monocular en gatos y en monos (5-8), Hubel y Wiesel observaron que los aferentes talamocorticales correspondientes al ojo que fue privado de visión habían sufrido un proceso de retracción, mientras que los aferentes talamocorticales correspondientes al ojo que no fue privado de visión se habían expandido y ocupado el espacio vacante.

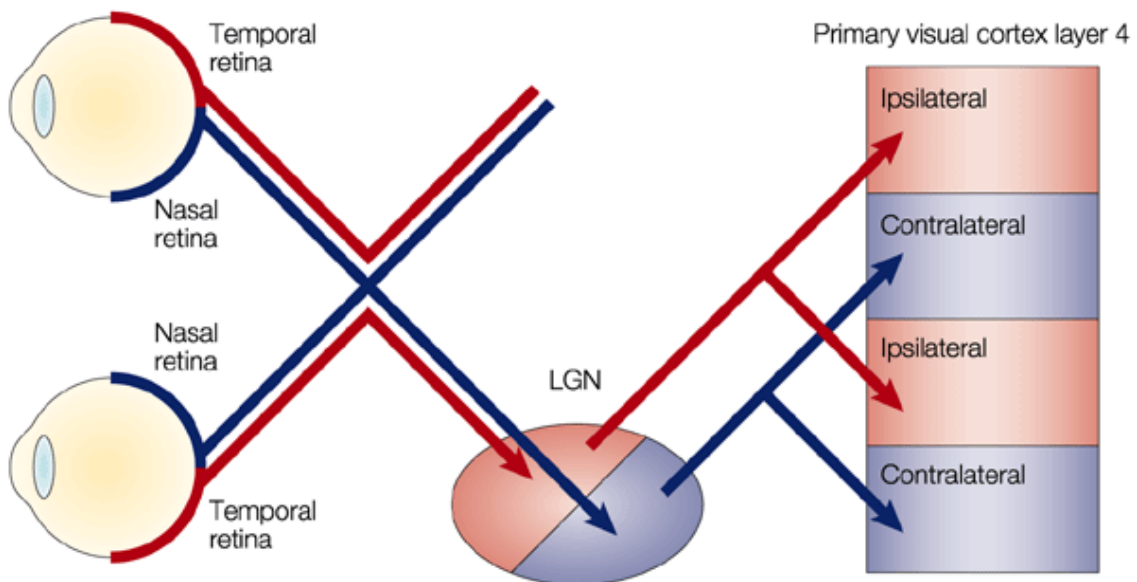


Figura 2. Representación esquemática de las columnas de dominancia ocular. *Los axones de la porción nasal de cada retina atraviesan el quiasma óptico y se proyectan al mismo NGL que los axones de la porción temporal del ojo contrario. Estas proyecciones forman capas diferenciadas y específicas para cada ojo que se mantienen en V1 (9).*

Estos cambios anatómicos en las terminales nerviosas de V1 están precedidos de cambios fisiológicos en la eficacia de sus sinapsis, de modo que la arquitectura de las columnas de dominancia ocular depende en primera instancia de la actividad neuronal.

Se ha observado que la proporción de aferentes talamocorticales con sinapsis con respecto a todos los aferentes de la capa IV de V1 se reduce a los 3 días de la privación monocular, pero se restaura tras unos 7 días, lo que indica que el reordenamiento axonal en V1 ocurre en dos etapas diferenciadas: retracción de los aferentes talamocorticales correspondientes al ojo privado (observable tras episodios de privación monocular breves) y expansión de los aferentes talamocorticales correspondientes al ojo no privado (para lo que se requieren periodos de privación monocular más prolongados) (10, 11).

La respuesta inicial a la privación monocular en el periodo crítico es una depresión de las respuestas corticales a la estimulación del ojo privado, acompañada de un fortalecimiento retardado de las respuestas corticales a la estimulación del ojo no privado (12, 13). Se ha propuesto que estos cambios se producen de la siguiente manera: primero, la degradación de la entrada visual normal debilita las respuestas corticales del ojo privado por medio de mecanismos de depresión a largo plazo (DLP) homosináptica, lo cual se acompaña de un cambio en el umbral que determina la dirección de la plasticidad sináptica (θ_m), de modo que se favorece el fortalecimiento sináptico sobre el debilitamiento sináptico. Por último, las respuestas corticales a la estimulación visual del ojo no privado se fortalecen a través de mecanismos de potenciación a largo plazo (PLP) homosináptica (14, 15).

Cabe destacar que estos fenómenos de plasticidad no sólo son el resultado de una entrada visual anómala, sino que se precisa una falta de correlación entre las entradas visuales de ambos ojos, puesto que la privación binocular, que reduce las entradas visuales de ambos ojos por igual, no da lugar a un cambio en la dominancia ocular (16). Por el contrario, la inducción de estrabismo genera un fuerte desplazamiento de las columnas de dominancia ocular y una disminución en el número de neuronas binoculares (17). Se ha demostrado, además, que la calidad de la entrada visual y no únicamente la reducción de la intensidad de la luz que llega a la retina es otro requerimiento para la inducción de la plasticidad, ya que la distorsión de las imágenes percibidas por uno de los dos ojos mediante el empleo de una lente de contacto sobre corregida produce un cambio de dominancia ocular similar al observado tras la sutura palpebral de uno de los dos ojos (18).

A nivel celular, la privación monocular ocasiona un aumento de la actividad proteolítica endógena y, en consecuencia, de la motilidad de las espinas dendríticas, a la que sigue su poda (primer correlato anatómico de los cambios fisiológicos inducidos por la privación monocular) y su posterior recrecimiento. Finalmente, la consolidación estructural de las entradas visuales se encuentra mediada por una reorganización de la matriz extracelular que sólo tiene lugar durante el período crítico (19).

Sorprendentemente, la maduración funcional de las conexiones inhibitorias locales es la que desencadena este desarrollo clásico dependiente de la actividad en V1. En concreto, un subtipo de interneuronas inhibitorias de desarrollo tardío que contienen GABA (ácido γ -aminobutírico) –células canasta que expresan parvalbúmina– fomentan la plasticidad in vivo antes de quedar envueltas, con el tiempo, por redes perineuronales cuya degradación mediante el tratamiento con condroitinasa reactiva la plasticidad de la dominancia ocular en el adulto (20). De este modo, el inicio del periodo crítico puede retrasarse, impidiendo la maduración de la transmisión mediada por GABA mediante la supresión del gen Gad-65 (21) o la cría en la oscuridad desde el nacimiento (22-24); o acelerarse, potenciando la transmisión mediada por GABA mediante la administración de benzodiazepinas (25-27) o promoviendo la maduración de las interneuronas que expresan parvalbúmina mediante la sobreexpresión transgénica del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) (28-30) o la infusión exógena de la homeoproteína OTX2 (31).

La actividad de las interneuronas positivas a parvalbúmina también puede ser modulada por los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico (cuyo inhibidor Lynx1 se ha asociado con la finalización normal del periodo crítico en el sistema visual) (32, 33), así como por los receptores cannabinoides de tipo 1 (34). También se ha observado que la eliminación prematura del ácido polisiálico de las moléculas de adhesión celular neurales (MACN) a través de la enzima endoneuraminidasa (EndoN) da lugar a una maduración precoz de las sinapsis inhibitorias y a un inicio más temprano de la plasticidad de la dominancia ocular (35). Otras proteínas, como aquellas implicadas en la inhibición del crecimiento mediado por mielina (principalmente, los receptores Nogo-66 y PirB) limitan la plasticidad de la dominancia ocular en el adulto (36, 37), del mismo modo que la regulación a la baja de la transcripción génica mediada por el factor de transcripción CREB. Por otro lado, se ha comprobado que la activación de esta vía por medio de la inhibición de la enzima histona deacetilasa conduce a una mejora de la plasticidad sináptica (38).

1.1.3. Déficits funcionales

Los déficits funcionales que produce la ambliopía son el resultado del deterioro neuronal que sucede cuando se altera el desarrollo normal del sistema visual.

Principalmente, la ambliopía se caracteriza por déficits en distintos aspectos de la visión espacial como la AV, la agudeza Vernier y la sensibilidad al contraste (SC), acompañados por una pérdida completa o parcial de la visión binocular.

Por norma general, los pacientes ambliopes sin función binocular residual obtienen peores resultados en las tareas de AV y de agudeza Vernier y mejores resultados en las tareas de SC, mientras que los observadores binoculares obtienen mejores resultados en las tareas de AV y de agudeza Vernier y peores resultados en las tareas de SC (39).

A parte de estos déficits, justificados por la existencia de alteraciones en las propiedades neuronales de V1, se ha observado que pueden verse afectadas funciones superiores del procesamiento visual como la percepción global de la forma (40, 41), la posición (42, 43), la orientación (44) o el movimiento (45), así como la interacción de los contornos (46) o el reconocimiento de los rostros (47), lo que sugiere que los déficits neuronales hallados en primera instancia en V1 podrían producirse en cascada y amplificarse a partir de ahí a las áreas visuales extraestriadas (V2, V3, V4 y V5 o MT) (48).

Como es de suponer, estas alteraciones tienen repercusiones importantes en el desarrollo psicomotor del individuo, ya que pueden comprometer una gran variedad de habilidades como la lectura (49, 50), la atención y búsqueda visual (51), las tareas de motricidad fina (52), los movimientos de coordinación ojo-mano (53), el alcance de los objetos (54, 55) o el control del equilibrio y la marcha (56, 57). En conjunto, todo ello hace que los niños ambliopes muestren un rendimiento académico limitado y presenten dificultades a la hora de interactuar con sus compañeros (58), y que, en consecuencia, reporten una autoestima y calidad de vida inferiores a las de su media poblacional (59, 60).

Por último, cabe destacar que esta enfermedad aproximadamente duplica el riesgo de que la persona termine desarrollando discapacidad visual binocular o ceguera a lo largo de su vida como consecuencia de la pérdida de visión en el ojo no afectado (61, 62).

1.1.4. Epidemiología

En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios poblacionales y de grandes cohortes que han informado de la tasa de prevalencia de la ambliopía en distintos grupos de edad, regiones y comunidades (Tabla 1).

Tabla 1. Tasas de prevalencia de ambliopía reportadas por diversos estudios en distintos grupos de edad, regiones y comunidades.

Estudio (año)	Región (país)	n	Rango de edad	Origen racial o étnico	Prevalencia de ambliopía
BPEDS (2009)	Baltimore (EE. UU.)	1546	2,5-6 años	Caucásicos: 673 Afroamericanos: 873	1,8% 0,8%
MEPEDS (2008)	California (EE. UU.)	3350	2,5-6 años	Hispanos: 1687 Afroamericanos: 1663	2,6% 1,5%
MEPEDS (2013)	California (EE. UU.)	1883	2,5-6 años	Asiáticos: 938 Caucásicos: 945	1,8% 1,8%
STARS (2010)	República de Singapur	1682	2,5-6 años	Asiáticos: 1682	1,2%
SPEDS (2012)	Sídney (Australia)	1422	2,5-6 años	Predominio caucásico: 669	1,9%
SCES (2008)	Sídney (Australia)	2353	11-14 años	Predominio caucásico: 1407	1,9%
SMS (2006)	Sídney (Australia)	1739	5,5-8 años	Asiáticos: n/a Caucásicos: n/a	1,7% 2,2%
RESC (2015)	India Chile Nepal China Malasia Sudáfrica	39321	5-15 años	Indios: 10770 Chinos: 11002 Malayos: 3250 Nepalíes: 4802 Hispanos: 5263 Africanos: 4234	0,6% 0,9% 0,5% 0,4% 1,4% 0,2%

MCS (2010)	Reino Unido	14981	3 años	Predominio caucásico: n/a	0,7%
ALSPAC (2001)	Reino Unido	3490	3 años	Predominio caucásico: 3332	2,5%
ALSPAC (2008)	Reino Unido	7538	7 años	Predominio caucásico: 6849	3,6%
RAMSES (2010)	Róterdam (Países Bajos)	2964	7 años	Predominio caucásico: n/a	3,4%
MEP (2012)	Mieroszów (Polonia)	420	3-11 años	Caucásicos: 420	3,1%
VIP (2014)	Boston, Berkeley, Filadelfia, Columbus, Tahlequah (EE. UU.)	3837	3-5 años	Asiáticos: 145 Hispanos: 796 Caucásicos: 481 Afroamericanos: 2072 Indoamericanos: 343	3,0% 5,0% 5,4% 3,3% 3,5%
HCES (2019)	Changsha, Zhangjiajie (China)	7356	2.5-7 años	Asiáticos: 7356	1,1%
SCES* (2013)	Condado de Guanxian, Weihai (China)	6026	4-18 años	Asiáticos: 6026	0,7%
ACES (2014)	Anyang (China)	2893	6-9 años	Asiáticos: 2893	1,0%
ACES (2014)	Anyang (China)	2260	10-16 años	Asiáticos: 2260	2,5%
NPVP (2016)	Nankín (China)	5667	3-6 años	Asiáticos: 5667	1,2%
YPEDS (2018)	Nankín (China)	1695	3-4 años	Asiáticos: 1695	1,5%

MMPS (2019)	Mojiang (China)	1656	7-8 años	Asiáticos: 1656	1,0%
MMPS (2019)	Mojiang (China)	1394	13-14 años	Asiáticos: 1394	0,6%

n = Tamaño muestral; n/a = No disponible; EE. UU. = Estados Unidos; BPEDS = The Baltimore Pediatric Eye Disease Study (63); MEPEDS = The Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study (64, 65); STARS = The Strabismus, Amblyopia and Refractive Error in Young Singaporean Children Study (66); SPEDS = The Sydney Paediatric Eye Disease Study (67); SCES = The Sydney Childhood Eye Study (68); SMS = The Sydney Myopia Study (69); RESC = The Refractive Error Study in Children (70); MCS = The Millennium Cohort Study (71); ALSPAC = The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (72, 73); RAMSES = The Rotterdam Amblyopia Screening Effectiveness Study (74); MEP = The Mieroszków Eye Project (75), VIP = The Vision in Preschoolers Study (76); HCES = The Hunan Childhood Eye Study (77); SCES = The Shandong Children Eye Study (78); ACES = The Anyang Childhood Eye Study (79, 80); NPVP = The Nanjing Pediatric Vision Project (81); YPEDS = The Yuhuatai Pediatric Eye Disease Study (82); MMPS = The Mojiang Myopia Progression Study (83).*

Los resultados de estos estudios, pese a los distintos criterios diagnósticos utilizados, son concluyentes, indicando una prevalencia global aproximada para la ambliopía del 1,75% (IC 95%: 1,62-1,88), siendo más alta en los países europeos (3,67%, IC 95%: 2,89-4,45) y más baja en los países africanos (0,51%, IC 95%: 0,24-0,78). Se ha observado, además, que la anisometropía es el principal factor ambliogénico considerándose todos los grupos de edad (61,64%), por delante del estrabismo, la privación visual ocasionada por cataratas congénitas y la presencia conjunta de estrabismo y anisometropía (84).

Con una incidencia estimada de 162-188 casos por cada 10000 habitantes (84), se calcula que en total unos 99,2 millones de personas padecían ambliopía en el año 2019 (IC 95%: 71,7-146,1), lo que hace de esta enfermedad la principal causa de discapacidad visual a nivel mundial en la infancia. Teniendo en cuenta, además, el crecimiento de la población observado durante los últimos años, se prevé que estas cifras asciendan a 175,2 millones de personas afectadas en el año 2030 (IC 95%: 81,3-307,8) y 221,9 millones de personas afectadas en el año 2040 (IC 95%: 83,7-429,2), respectivamente (85).

1.1.5. Clasificación

a) Ambliopía estrábica

El estrabismo es definido como la desviación de un eje visual en relación con la posición que debería adoptar cuando el otro ojo fija un objeto. Esta alteración de la visión binocular puede ser concomitante, si el ángulo de desviación se mantiene constante con la dirección de la mirada, o incoitante, si varía en función de la misma. A su vez, se puede clasificar en persistente, si la desviación está presente de forma permanente, o intermitente, si sólo aparece en ciertas circunstancias como estrés, fatiga ocular, etc.

En caso de que la pérdida de paralelismo de los ejes visuales sea manifiesta, la condición recibe el nombre de tropía, mientras que si solo se presenta cuando se impide la fusión de las imágenes procedentes de ambos ojos, recibe el nombre foria. Por otro lado, el sentido en el que se produce la desviación nos permite distinguir entre estrabismo convergente o endotropía (hacia la región temporal), estrabismo divergente o exotropía (hacia la región nasal), hipertropía (hacia arriba) o hipotropía (hacia abajo).

Cuando el sistema visual se encuentra completamente desarrollado (en la edad adulta), la percepción de imágenes no correspondientes entre ambos ojos produce diplopía o visión doble. Sin embargo, cuando el sistema visual está en su periodo crítico de desarrollo (en la infancia temprana), el cerebro es capaz de evitar la diplopía inhibiendo la activación de las vías retinocorticales procedentes del ojo estrábico. Este mecanismo adaptativo impide la visión doble, pero, a su vez, da lugar a una reestructuración de los circuitos neuronales en la corteza visual del paciente que resulta en ambliopía.

Se ha estimado que el estrabismo es la causa responsable de aproximadamente el 82% de los casos de ambliopía en menores de 3 años (86) y el 38% de los casos de ambliopía en menores de 7 años (87), edad a partir de la cual su prevalencia como factor ambliogénico disminuye en favor de la anisometropía.

En cuanto a su perfil clínico, la ambliopía estrábica se caracteriza por déficits de AV más pronunciados que los déficits de SC, mientras que estos parámetros se ven afectados de forma similar en los ambliopes anisométricos (88).

b) Ambliopía anisométrica

Se denomina anisometropía a aquella condición visual en la que el error refractivo de un ojo difiere del del otro.

En sentido estricto, cualquier diferencia interocular hallada en el error refractivo puede considerarse anisometropía. No obstante, esta sólo se considera clínicamente significativa cuando supera un cierto criterio preestablecido, como por ejemplo, $\pm 0,75$ D, al ser este el valor de diferencia interocular en el que pueden variar refracciones sucesivas del mismo ojo realizadas por distintos profesionales (89).

Un paciente puede presentar anisometropía cuando uno de sus ojos es emélope (es decir, enfoca de manera adecuada) y el otro amélope (es decir, presenta algún error refractivo, ya sea miopía, hipermetropía o astigmatismo), cuando presenta el mismo error refractivo en los dos ojos, pero con valores distintos, o cuando presenta un error refractivo diferente en cada ojo (generalmente, miopía en un ojo e hipermetropía en el otro).

Si esta diferencia de graduación no se compensa, el cerebro suprime la imagen procedente del ojo con mayor error refractivo, dando lugar a ambliopía.

Se calcula que la prevalencia global de la anisometropía es de alrededor del 15% para una diferencia interocular de ± 1 D, el 4-3% para una diferencia interocular de ± 2 D, el 3-2% para una diferencia interocular de ± 3 D, y en torno al 1% para una diferencia interocular de $\geq \pm 4$ D, suponiendo el 50%, 34% y 36% de las tasas de prevalencia reportadas para la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo, respectivamente (90). También cabe destacar que la anisometropía constituye el único factor ambliogénico identificable en el 37% de los pacientes, estando presente de forma conjunta con el estrabismo (ambliopía mixta) en un 24% adicional de las poblaciones clínicas (87).

Pese a que la corrección refractiva por sí sola es capaz de mejorar la AV y conducir a la resolución de la enfermedad en aproximadamente un tercio de los niños de 3 a 7 años con ambliopía anisométrica previamente no tratada (91, 92), por norma general se asume que la mayoría de los pacientes requerirán tratamiento adicional, en especial aquellos que presenten ambliopía severa o altos grados de anisometropía.

c) Ambliopía por privación visual

La ambliopía por privación visual o por privación de estímulo se produce debido a ciertas enfermedades oculares que impiden la formación de una imagen nítida en la retina durante el periodo crítico de desarrollo del sistema visual.

Entre las distintas afecciones que pueden dar lugar a esta patología, destacan las cataratas congénitas (93), la ptosis palpebral (94), trastornos del movimiento voluntario de los ojos (nistagmo congénito), opacidades de la córnea o el humor vítreo y déficits anatómicos de la retina o el nervio óptico, principalmente.

En general, se trata de una condición poco frecuente, representativa de menos del 10% de los casos de ambliopía (64-66, 74, 77, 79, 81, 82, 95).

Desde el punto de vista clínico, la ambliopía por privación visual comienza a edades más tempranas, ofrece una mayor resistencia al tratamiento y está asociada con déficits de SC, visión binocular y percepción global del movimiento mayores que los observados en otros tipos de ambliopía como la estrábica o la anisométrica (96).

Además, mientras que la ambliopía estrábica y anisométrica suelen ser unilaterales, la ambliopía por privación visual puede ser tanto unilateral como bilateral. De hecho, se han reportado diferencias significativas entre ambos subtipos en cuanto a su perfil clínico. En general, los déficits de AV y SC en los ojos ambliopes por privación visual tienden a ser más pronunciados en los casos unilaterales que en los bilaterales (97, 98), mientras que estos últimos cursan con déficits más pronunciados en ciertas tareas de integración como, por ejemplo, la percepción global del movimiento (99).

Dada su severidad y mal pronóstico, se recomienda que todos los niños sean examinados anualmente y remitidos a un profesional para la realización de un examen oftalmológico completo en caso de detectarse alguna afección predisponente a la aparición de este tipo de ambliopía, ya que si estos impedimentos no se tratan a una edad temprana, el cerebro puede no desarrollarse normalmente en lo que al procesamiento de la información visual procedente del ojo afectado se refiere, y el déficit visual persistir pese a la corrección de la causa ocular que dio lugar a su origen (100).

1.1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de ambliopía se realiza cuando se registra una disminución de AV asociada a un factor de riesgo ambliogénico, con una corrección refractiva adecuada y en ausencia de cualquier patología ocular que la justifique. Por tanto, un componente fundamental del diagnóstico es la evaluación de la AV, la cual suele realizarse mediante el reconocimiento de optotipos (letras, números o símbolos) (100).

En niños preverbales en los que esta tarea no puede realizarse, el diagnóstico se basa en métodos conductuales como las pruebas de preferencia de fijación, las cuales difieren en función de si el paciente es estrábico o no. Si el niño presenta un estrabismo evidente, la preferencia de fijación sobre una fuente de luz u objeto que le resulte atractivo (muñeco, juguete, etc.) puede determinarse con relativa facilidad en el ojo no desviado, pero en el caso de niños sin estrabismo manifiesto o con desviaciones angulares pequeñas se deben disociar ópticamente los ejes visuales de ambos ojos mediante la denominada prueba de tropía inducida para poder realizar esta valoración (101). Esta prueba consiste en inducir una desviación mediante la interposición de un prisma para permitir la observación del patrón de fijación binocular del paciente (Figura 3).



Figura 3. Prueba de tropía inducida. *En ella, se interpone entre uno de los ojos del niño y un objeto de fijación cercano un prisma de base 10 Δ con el fin de inducir una diplopía vertical que permita observar la calidad y el mantenimiento de la fijación de ambos ojos simultáneamente. La alternancia de la mirada indica que no existe preferencia de fijación y que, por tanto, la AV es similar en ambos ojos. Por el contrario, si el niño sólo fija con un ojo existe una preferencia de fijación que puede indicar la presencia de una diferencia interocular de AV posiblemente debida a ambliopía (102).*

Otros métodos que han sido empleados para evaluar la AV de forma más cuantitativa en niños menores de 3 años incluyen las imágenes de Kay (103), las tarjetas de AV de Cardiff (104), el test de mirada preferencial de Teller (105) o el registro de Potenciales Evocados Visuales (PEVs) en respuesta a distintos estímulos (106).

En los niños en edad preescolar, la AV ya puede evaluarse de forma monocular mediante la identificación o el emparejamiento de optotipos como los símbolos de Lea (107) o los conjuntos de letras “X”, “V”, “O”, “H”, “U”, “Y” (108) y “H”, “O”, “T”, “V” (109-111) en tablas optométricas estándar situadas a una distancia de 1,5 o 3 m. En este sentido, lo ideal es que estas pruebas cuenten con el mismo número de optotipos para cada nivel de AV y la misma disminución proporcional de tamaño de un nivel de AV al siguiente en progresión logMAR (logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución) (112). Los resultados obtenidos, por su parte, deben ser comparados con datos normativos de niños de la misma edad que hayan sido examinados con el mismo método, y no con los resultados de adultos, dado que la AV no se desarrolla por completo hasta los 5-6 años (113).

A partir de esta edad, la mayoría de niños pueden identificar verbalmente letras en tablas optométricas estándar diseñadas para adultos, como las de Snellen, las de la E tumbada o las empleadas en los protocolos del Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética o Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (114-116).

Hoy en día, muchos test de AV para el diagnóstico de ambliopía incorporan letras aisladas rodeadas por cuatro barras rectangulares de apiñamiento o presentadas en una línea de 4 o 5 letras. Estas pruebas tienen una mayor sensibilidad debido a la existencia de un déficit espacial característico de los pacientes ambliopes denominado efecto de amontonamiento o “crowding”, por el cual se producen dificultades en la detección de un optotipo cuando este se encuentra flanqueado por distractores (117, 118). En estos test, una línea de letras constituye 0,1 unidades logMAR, lo que equivale a 1 línea de AV en la tabla de Snellen, aunque este factor de conversión es inexacto y sólo es utilizado con fines interpretativos. Dada la variabilidad interindividual en el rendimiento de la prueba, a menudo se considera clínicamente significativa una diferencia de AV entre ambos ojos superior a 0,2 unidades logMAR. Una diferencia interocular superior a 0,1 unidades logMAR podría considerarse clínicamente más marginal, mientras que una diferencia inferior a 0,1 unidades logMAR podría explicarse por la confiabilidad test-retest de la prueba (119).

1.1.7. Screening

Algunas formas de ambliopía pueden ser fácilmente reconocidas por los padres, como las causadas por estrabismos evidentes o ametropías bilaterales importantes que pueden dar lugar a un comportamiento visual anómalo por parte del niño (no identifica los objetos o personas a distancias lejanas, entrecierra los ojos o inclina la cabeza para poder ver bien, se cae o tropieza con frecuencia, etc.). Sin embargo, otras formas pueden no ser tan obvias y pasar desapercibidas hasta que se somete al niño a una revisión visual rutinaria, como las ocasionadas por microestrabismos o anisometropías en las que el niño se desenvuelve con normalidad al ver bien con uno de los ojos.

Por este motivo, y ya que la respuesta al tratamiento para la ambliopía es mayor cuando este se inicia a una edad temprana (120), los programas de cribado o screening nacen con el fin de evaluar la visión de los niños de forma monocular para detectar la presencia de la enfermedad o sus causas en un momento en el que pueda iniciarse una terapia efectiva, preservando así su función visual y calidad de vida.

Puesto que la determinación de la AV mejor corregida constituye una parte fundamental del diagnóstico para la ambliopía, muchos programas de screening emplean la medición de este parámetro como único método de cribado o como parte de una batería de métodos entre los que se incluye la evaluación de otro tipo de funciones visuales que pueden estar afectadas en mayor o menor grado en la ambliopía, como la estereopsis (121). Asimismo, otros métodos de cribado para la ambliopía se basan en la detección instrumental de los factores de riesgo ambliogénico, como el estrabismo (mediante técnicas de fotodetección) o los errores refractivos (mediante refractómetros automáticos).

En un estudio realizado por Schmidt et al. (122) en el que se compararon varios métodos de cribado para la ambliopía entre sí y con las pruebas consideradas “gold standard” en niños de 3 a 5 años, los métodos de autorefracción mostraron tener una mayor sensibilidad que los métodos de evaluación de la AV basados en la identificación de símbolos de Lea o el conjunto de letras “H”, “O”, “T” “V”, mientras que estos últimos mostraron ser más sensibles que los métodos de fotodetección y evaluación de la estereopsis. Por otro lado, una mayor cualificación por parte del personal que realiza la prueba parece no influir de forma significativa en su sensibilidad a la hora de detectar la enfermedad (123).

Existe evidencia que indica que los programas de cribado visual son útiles para mejorar las tasas de prevalencia y severidad de la ambliopía (124-126). Este hecho ha llevado a recomendar la realización del screening tan pronto como el niño pueda someterse a una prueba de evaluación de la AV, normalmente a partir de los 3 años (127).

Según el Centro Nacional para la Visión y la Salud Ocular del Niño, el screening para la ambliopía en niños de 3 a 5 años debe realizarse de forma anual (práctica recomendada) o, por lo menos, una única vez (norma mínima aceptada) utilizando uno de los siguientes métodos: detección de errores refractivos a través de autorefractómetros validados como los de la serie Retinomax® o SureSight® o evaluación de la AV de cada ojo por separado mediante la identificación o emparejamiento de letras “H”, “O”, “T”, “V” individuales o símbolos de Lea rodeados por barras rectangulares de apiñamiento a una distancia de 1.5 m. Como norma general, se considera adecuada la identificación correcta de tres de tres o tres de cuatro optotipos con cada ojo en el nivel 20/50 para los niños de 36 a 47 meses y en el nivel 20/40 para los niños de 48 a 72 meses (112).

Los niños en edad preescolar cuya AV no se ajuste a estos criterios deberán ser referidos cuanto antes a un profesional para la realización de un examen oftalmológico completo que permita confirmar o descartar este hallazgo. No obstante, se deberán seguir realizando evaluaciones visuales periódicas durante la etapa escolar, dado que los errores refractivos y otro tipo de trastornos visuales pueden aparecer a lo largo de esta época de la vida. La derivación al especialista también se encontraría indicada en el caso de niños que no sean capaces de realizar las pruebas de cribado, dado que estos presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos visuales en comparación con los niños que sí superan tales pruebas (128). Otros colectivos que deben ser derivados de forma directa al especialista incluyen niños con trastornos del neurodesarrollo, con antecedentes familiares de primer grado de ambliopía y/o estrabismo, nacidos prematuramente antes de la 32ª semana de gestación o cuyos padres refieran un comportamiento visual anormal (112).

A día de hoy, no existe evidencia suficiente como para recomendar la implementación de estrategias de cribado para la ambliopía en niños menores de los 3 años de edad, las cuales comprenderían la realización de pruebas de preferencia de fijación para la evaluación de la AV, el test de Hirschberg para la detección de estrabismo y el test de Bruckner para la identificación de opacidades en los medios transparentes del ojo (127).

1.1.8. Tratamiento

El objetivo del tratamiento para la ambliopía es maximizar la recuperación funcional del ojo ambliope sin perjudicar la visión del ojo no afectado.

La finalidad que persigue el tratamiento por tanto es doble: proporcionar un buen segundo ojo en caso de que el ojo dominante pueda verse comprometido visualmente debido a una enfermedad o traumatismo y potenciar al máximo la cooperación entre ambos ojos.

a) Fases iniciales

La primera fase del tratamiento para la ambliopía consiste en la corrección de todo factor que pueda degradar la calidad de la entrada visual que recibe el ojo ambliope (extracción de cataratas congénitas, reparación de ptosis palpebral, etc.). Particularmente, en los casos de ambliopía ocasionada por privación visual, se recomienda que dicha corrección tenga lugar en las primeras 8-12 semanas de vida (129).

En segundo lugar, se debe proporcionar al paciente la corrección refractiva necesaria para maximizar la calidad del estímulo visual (130).

En adultos, la mejor corrección refractiva se evalúa a través de la refracción manifiesta, en la que el paciente juzga qué lentes producen una capacidad de visión óptima para leer una determinada tabla optométrica. Sin embargo, en el caso de niños pequeños en los que este método no puede aplicarse, la mejor corrección refractiva debe evaluarse por medio de técnicas objetivas como la autorefracción o la retinoscopia.

La corrección refractiva óptima permite recibir una imagen nítida a la fovea y conduce a una mejora de la AV en el ojo ambliope que es mayor durante las primeras 8-12 semanas del uso de gafas o lentes de contacto, tras lo cual se estabiliza (131).

Por último, si tras la implementación de estas medidas siguen existiendo déficits visuales importantes, se procedería a la instauración de terapias de oclusión o penalización ocular, las cuales tienen por objeto forzar el uso del ojo ambliope para estimular de esta manera la formación de conexiones neuronales funcionales a nivel de V1.

b) Terapia de oclusión

Durante los últimos 250 años, la oclusión del ojo no ambliope mediante un parche ocular opaco ha sido la principal opción de tratamiento para la ambliopía (132). No obstante, los regímenes terapéuticos prescritos han carecido de estandarización, pudiendo variar desde unos minutos al día hasta prácticamente todas las horas de vigilia (133).

Por esta razón, a lo largo de los últimos años se han realizado numerosos estudios con el fin de adaptar la terapia para lograr el mejor resultado visual posible con el menor impacto negativo tanto en el paciente como en familia, llegándose a la conclusión de que menores cantidades de oclusión resultan tan efectivas como las mayores.

En este contexto, destacan los estudios llevados a cabo por el Grupo de Investigadores en Enfermedades Oculares Pediátricas o Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG), en los que se comprobó que 2 horas diarias de oclusión conducen a una mejora de AV en el ojo ambliope de magnitud similar a la obtenida con 6 horas diarias de oclusión en niños de 3 a 7 años con ambliopía moderada (134), o que 6 horas diarias de oclusión conducen a una mejora de AV en el ojo ambliope de magnitud similar a la obtenida con la oclusión a tiempo completo en niños de 3 a 7 años con ambliopía severa (135).

Del mismo modo, en otro estudio en el que se aleatorizó a un grupo de niños de 4 a 5 años con ambliopía previamente no tratada a recibir corrección refractiva junto con ≥ 8 horas diarias de oclusión durante 6 días a la semana o corrección refractiva junto con ≥ 8 horas diarias de oclusión en días alternos, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mejora de AV producida en ambos grupos al año de seguimiento (136).

Recientemente, otros estudios que han evaluado el cumplimiento de la terapia de oclusión prescrita de forma objetiva mediante el uso de dispositivos electrónicos, como el Estudio para el Tratamiento de la Ambliopía con Oclusión Monitorizada o Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS), han encontrado una asociación positiva entre la dosis de oclusión acumulada y la respuesta al tratamiento, la cual se encuentra a su vez condicionada por la edad (137, 138). Asimismo, se ha comprobado que el aumento de la tasa de dosis de oclusión por encima de las 2 horas diarias parece acelerar la respuesta al tratamiento, pero no conducir a un mejor resultado funcional final (137).

c) Penalización ocular

Otros métodos alternativos a la terapia de oclusión para el tratamiento de la ambliopía se basan en degradar la calidad de la imagen visual que recibe el ojo no ambliope mediante la prescripción de una corrección refractiva inexacta (penalización óptica) o la instilación de un agente ciclopléjico de acción prolongada (penalización farmacológica).

Entre ambas técnicas, la penalización farmacológica ha demostrado ser más eficaz que la óptica para el tratamiento de la ambliopía estrábica y anisométrica en niños de 2 a 10 años de edad (139). A su vez, cuando ambos procedimientos han sido aplicados de forma conjunta, tampoco se ha logrado inducir un efecto terapéutico superior al producido por la mera penalización farmacológica del ojo dominante (140).

En un ensayo clínico multicéntrico llevado a cabo por el PEDIG en el que se comparó la eficacia de 6 horas diarias de oclusión con la administración de una gota al día de sulfato de atropina al 1% en niños con ambliopía moderada menores de 7 años, se observó que ambos tratamientos dieron lugar a una mejora aproximada de 3 líneas logMAR en la AV del ojo ambliope a los 6 meses del inicio del estudio (141). A los 2 años de seguimiento, por su parte, se registró un incremento adicional de 0,7 líneas logMAR en ambos grupos de estudio (142), mientras que en otras dos reevaluaciones posteriores se observó que las mejoras proporcionadas por ambas terapias se mantuvieron estables cuando los pacientes alcanzaron los 10 y 15 años de edad, respectivamente (143, 144).

El mismo grupo de investigación también publicó un trabajo en el que se informó de que la administración de atropina dos veces a la semana (sábados y domingos) resultó igual de efectiva que su administración diaria para el tratamiento de la ambliopía moderada en niños menores de 7 años (145). Esto dio pie a la realización de otro estudio en el que se observó que la administración de atropina durante el fin de semana produjo una mejora de AV en el ojo ambliope similar a la proporcionada por 2 horas diarias de oclusión en niños con ambliopía moderada y severa de 7 a 12 años (146, 147).

En general, se acepta que mientras que la terapia de oclusión produce una mejora de AV más rápida, la penalización ocular con atropina constituye un método de tratamiento más aceptable en términos de cumplimiento y estigma social (148, 149).

1.1.9. Terapias emergentes

a) Farmacoterapia neuromoduladora

Dado que la ambliopía es fundamentalmente un trastorno del neurodesarrollo del sistema visual y la eficacia de los tratamientos convencionales en ocasiones es incompleta (150), ha existido un interés continuo en combinar estos con terapias farmacológicas sistémicas basándose en la hipótesis de que la manipulación de los frenos moleculares que impiden la plasticidad sináptica facilitará una respuesta más sólida al tratamiento.

Una de las primeras medicaciones utilizadas con este fin fue la levodopa, la cual atraviesa la barrera hematoencefálica convirtiéndose en dopamina, un neurotransmisor que parece desempeñar un papel importante en la función retiniana y el procesamiento visual (151). La levodopa se suele comercializar en combinación con otro fármaco, la carbidopa, que impide su conversión prematura en dopamina fuera del sistema nervioso central (SNC). A día de hoy, se han registrado mejoras en la AV, la SC y/o la amplitud de los PEVs de pacientes ambliopes tras la administración de una dosis única de levodopa (152, 153), un curso de 1 semana (154, 155) o un curso de 3 semanas (156), aunque se ha observado que el efecto logrado desaparece en su mayor parte tras el cese del tratamiento. Por otra parte, cuando se ha evaluado su eficacia como terapia complementaria a la oclusión completa o parcial del ojo dominante, la levodopa no ha logrado inducir mejoras de AV clínicamente significativas en comparación con un placebo (157, 158).

Se ha informado de que otro agente, la citicolina, tiene un efecto similar al de la levodopa en pacientes con ambliopía que han superado el periodo crítico de desarrollo del sistema visual (159, 160). Sin embargo, esta tampoco ha logrado potenciar el efecto de la terapia de oclusión cuando ambas han sido aplicadas de forma conjunta (161).

Otros fármacos auxiliares que actualmente se encuentran bajo estudio para el tratamiento de la ambliopía incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (162), los inhibidores de la colinesterasa (32), los inhibidores de la histona deacetilasa (38) y los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje (163), si bien es cierto que estos medicamentos tienen importantes perfiles de efectos secundarios en adultos que aún no han sido cuidadosamente evaluados en niños (164).

b) Estimulación eléctrica transcraneal

La estimulación eléctrica transcraneal es una técnica de estimulación cerebral no invasiva que permite alterar de manera transitoria la excitabilidad cortical de regiones cerebrales específicas mediante la aplicación de corriente de baja intensidad (0,5-2 mA) a través de dos o más electrodos localizados en el cuero cabelludo del paciente. En función del tipo de onda que se empleé, se puede distinguir entre estimulación transcraneal por corriente continua (ETCC), estimulación transcraneal por corriente alterna (ETCA) y estimulación transcraneal de ruido aleatorio (ETRA), principalmente (Figura 4).

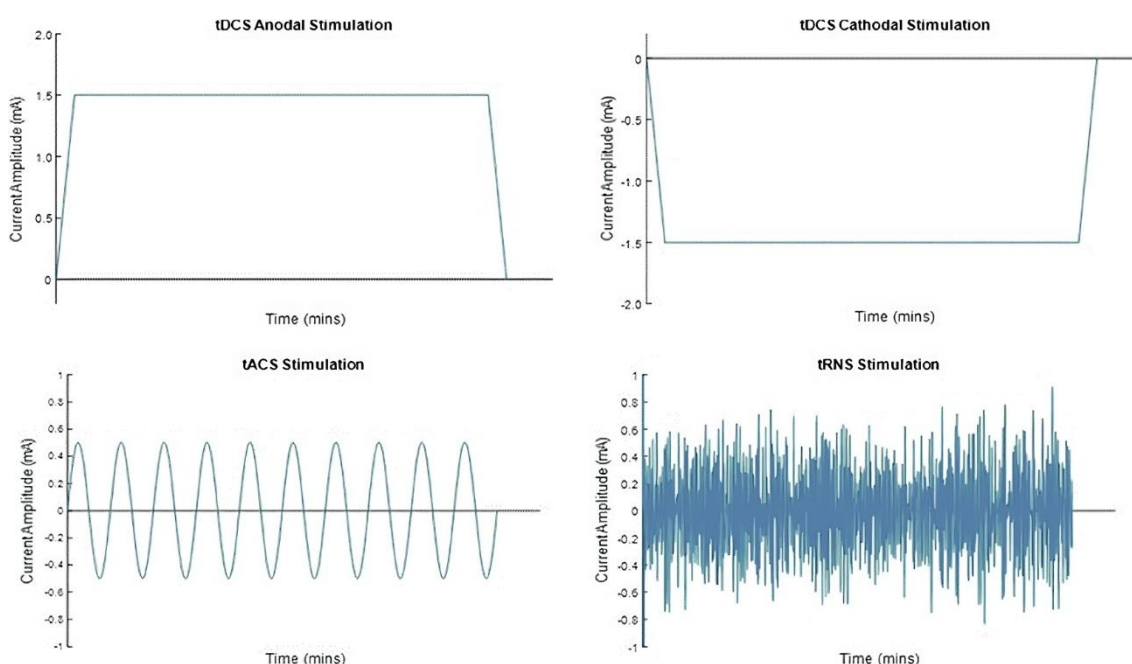


Figura 4. Morfología de la onda de la corriente eléctrica aplicada en la ETCC, ETCA y ETRA (tDCS, tACS y tRNS, por sus siglas en inglés) (165).

Hasta el momento, la ETCC ha sido la técnica de estimulación eléctrica transcraneal más comúnmente utilizada. La ETCC anódica aumenta la excitabilidad cortical, mientras que la ETCC catódica produce el efecto contrario. Entre los distintos mecanismos que se han propuesto para dar explicación a este fenómeno, se incluyen la alteración del potencial de membrana en reposo de las neuronas (166) y mecanismos de DLP y PLP dependientes de los receptores del ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) (167). Cabe destacar, además, que la ETCC se ha asociado a una reducción de la inhibición cortical mediada por GABA, lo que resulta de especial interés en el tratamiento de la ambliopía (168, 169).

En un estudio realizado por Spiegel et al. (170) en el que se evaluó la SC monocular de 13 adultos amblíopes antes, durante y después de una única sesión de ETCC anódica de 15 minutos de duración a una intensidad de 2 mA, 8 pacientes mostraron un aumento en la SC del ojo amblíope durante al menos 30 minutos después de la intervención. Además, a un subgrupo de 5 pacientes respondedores se le sometió de forma complementaria a un estudio de imagen por resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) que indicó que la asimetría de respuesta cortical a favor del ojo dominante característica de la ambliopía se redujo tras una segunda sesión de ETCC anódica en comparación con una sesión “sham” o placebo, lo que explicaría las mejoras funcionales obtenidas.

Otro estudio realizado por el mismo grupo de investigación reveló que el uso de la ETCC anódica es capaz de potenciar el efecto terapéutico derivado del entrenamiento dicóptico implementado en un videojuego de bloques (171). Para ello, se diseñó un ensayo cruzado en el que se aleatorizó a 16 jóvenes con ambliopía a recibir un régimen de entrenamiento dicóptico idéntico repartido en 10 sesiones de 65 minutos de duración cada una. Durante los primeros 15 minutos de las primeras 5 sesiones, un grupo de pacientes recibió ETCC anódica en la corteza visual y otro en la corteza motora a modo de placebo, mientras que en las 5 sesiones posteriores, las condiciones para ambos grupos de estudio se invirtieron. Las medidas de resultado visual se evaluaron antes de la intervención, tras las 5 primeras sesiones, y tras las últimas 5 sesiones, encontrándose finalmente que el efecto combinado del entrenamiento dicóptico y la ETCC anódica produjo una mejora de estereopsis mayor que la obtenida con el régimen de entrenamiento dicóptico por sí solo (172).

Siguiendo esta línea de investigación, Ding et al. (173) demostraron que una única sesión de ETCC anódica de 20 minutos de duración a una intensidad de 2 mA mejoraba la SC y la amplitud de los PEVs en pacientes adultos amblíopes, mientras que la ETCC catódica causaba el efecto contrario. Asimismo, se ha informado de que una única sesión de ETCC catódica bajo las mismas condiciones es capaz de mejorar la AV y facilitar las respuestas visuales en el hemisferio cerebral ipsilateral al ojo amblíope, lo que posiblemente se deba a la disminución de las influencias inhibitorias transcallosas (174).

Recientemente, también se ha comprobado que la ETRA puede producir mejoras a corto plazo en la SC del ojo amblíope en pacientes adultos (175). Sin embargo, el aumento del número de sesiones no parece conducir a efectos superiores o más duraderos.

c) Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es otra técnica de estimulación cerebral no invasiva que, a diferencia de la estimulación eléctrica transcraneal, es capaz de alterar la excitabilidad cortical mediante la inducción de pulsos electromagnéticos de intensidad específica, pudiendo llegar a generar potenciales de acción (PA). Estos pulsos pueden ser únicos en el caso de la EMT o regulares repetitivos en el caso de una modalidad de EMT denominada estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr).

Generalmente, frecuencias de estimulación ≤ 1 Hz disminuyen la excitabilidad cortical y frecuencias superiores (≥ 5 Hz) aumentan la excitabilidad cortical (176).

Los mecanismos exactos por los cuales la EMTr interfiere en el procesamiento neuronal no están claros hoy en día. Sin embargo, existe evidencia que indica que la excitabilidad de las regiones cerebrales diana permanece alterada tras un periodo de tiempo posterior al cese de la EMTr, lo que probablemente se deba a mecanismos de DLP en el caso de la EMTr de baja frecuencia y PLP en el caso de la EMTr de alta frecuencia (177).

Puesto que se ha observado que el ojo ambliope evoca niveles más bajos de actividad en V1 y las áreas visuales extraestriadas (V3, V4 y V5 o MT) que el ojo contralateral (178), la EMTr puede influir de forma diferencial en las poblaciones neuronales que sirven tanto al ojo ambliope como al ojo dominante. Además, se ha demostrado que la EMTr es capaz de reducir la inhibición intracortical presente en la corteza cerebral motora (179, 180); si bien es cierto que este efecto aún no se ha constatado a nivel de V1.

En pacientes adultos, una única sesión de EMTr de baja o alta frecuencia puede mejorar de forma temporal la SC del ojo ambliope (181). Esto se ha conseguido administrando la EMTr de baja frecuencia (1 Hz) al 100% del umbral del área estimulada durante un total de 10 minutos (600 pulsos) y la EMTr de alta frecuencia (10 Hz) al 100% del umbral del área estimulada en pulsos de 5 segundos separados entre sí por intervalos de 45 segundos (900 pulsos). Similarmente, en otro estudio se observó que la modalidad de EMTr theta-burst continua podía aumentar la SC del ojo ambliope para altas frecuencias espaciales, siendo esta mejora acumulativa a lo largo de las distintas sesiones (5 en total) y resultando estable hasta 78 días tras el transcurso de la intervención (182).

d) Aprendizaje perceptivo

De acuerdo con la teoría Hebbiana, la fuerza de una conexión sináptica se incrementa si las neuronas que conforman dicha sinapsis se activan repetidas veces de forma simultánea (183). Esto implica que el rendimiento en las tareas sensoriales puede mejorarse a través de la práctica repetida y exhaustiva (184, 185).

Eleanor Gibson definió el aprendizaje perceptivo como el proceso por el cual se produce cualquier cambio relativamente permanente y consistente en la percepción de un estímulo tras la exposición reiterada a ese estímulo (186). Por lo tanto, al igual que la estimulación eléctrica o magnética, la retroalimentación visual también puede inducir mejoras a largo plazo en el rendimiento de ciertas tareas visuales (187).

En este contexto, a lo largo de las últimas décadas se han evaluado numerosos estímulos visuales como medio para proporcionar tareas de aprendizaje perceptivo en la ambliopía, entre los que se encuentran los optotipos de letras, los filtros de Gabor, los estereogramas de puntos aleatorios y los estímulos de Vernier, principalmente (Figura 5).

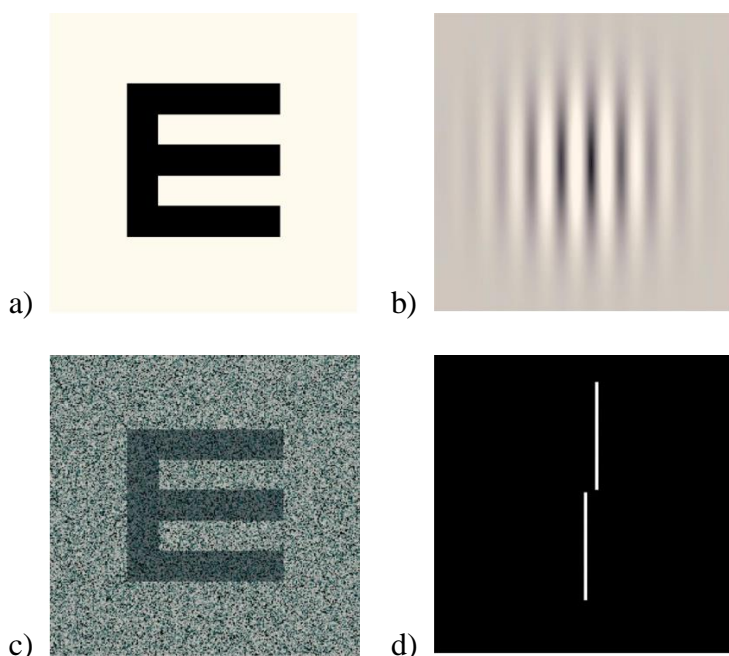


Figura 5. Principales estímulos visuales empleados con fines de aprendizaje perceptivo para el tratamiento de la ambliopía. a) “E” de Snellen, b) filtro de Gabor, c) estereograma de puntos aleatorios, d) estímulo de Vernier. Adaptada de: Hernández et al. (188).

A día de hoy, diversos estudios han explorado la eficacia del aprendizaje perceptivo en la ambliopía mediante la realización de una amplia gama de tareas destinadas a entrenar la agudeza Vernier (189, 190), la identificación de letras (191-195), la detección de contraste (196-204) o la discriminación de la posición (205-208), entre otras.

La mayoría de estos estudios han reportado que los pacientes ambliopes mejoraron con la práctica en el rendimiento de la tarea entrenada, aunque el grado de mejora observado varía entre las distintas tareas e individuos. Además, muchos estudios indicaron que estas mejoras se transfirieron, al menos en parte, a mejoras en la AV y SC, pudiendo producirse mejoras en otras funciones visuales afectadas en mayor o menor grado en la ambliopía, como la estereopsis. Cabe destacar que estas mejoras tuvieron lugar independientemente de la edad del paciente, el tipo de ambliopía, la tarea utilizada en el entrenamiento o de si este se realizó en condiciones monoculares o binoculares (209-211). Por último, también se observó que, en algunos pacientes, existió una transferencia parcial de los efectos del aprendizaje del ojo ambliope al ojo no entrenado (189, 190, 198, 203, 208).

Cabe destacar que todos los estudios de aprendizaje perceptivo realizados en adultos han informado de una mejora de AV superior a la esperada por la duración proporcional de la terapia de oclusión en niños. En concreto, mientras que la AV de los niños de entre 6 y 8 años mejora en un factor de aproximadamente 1,6 tras unas 240 horas de oclusión (139), el aprendizaje perceptivo puede ser eficaz hasta en un factor de 8, dando lugar a mejoras de AV de 1-2 líneas logMAR en un menor periodo de tiempo (210).

En un estudio realizado por Chen et al. en el que se comparó la eficacia del aprendizaje perceptivo con 2 o 6 horas diarias de oclusión, según el grado de severidad de ambliopía de los participantes, la mejora de AV obtenida con el uso del parche fue 1 línea logMAR superior a la proporcionada por la práctica regular de una tarea de detección del contraste, si bien es cierto que la duración de la oclusión fue en total unas 10 veces superior (212). A su vez, el aprendizaje perceptivo también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de niños ambliopes que no responden a la terapia de oclusión o en los que esta ha fracasado (213, 214). No obstante, aún se requiere la realización de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) a gran escala en el que se compare la eficacia conjunta del aprendizaje perceptivo y la terapia de oclusión frente a la terapia de oclusión aplicada de forma aislada en base a los buenos resultados obtenidos en algunos estudios preliminares (215).

La longevidad de los efectos del aprendizaje perceptivo es otro tópico de especial interés en el tratamiento de la ambliopía. En el primer estudio que abordó esta cuestión, Levi et al. (190) informaron de un adulto con ambliopía anisométrica que conservó el 40% de la mejora obtenida en el rendimiento de la tarea visual entrenada (agudeza Vernier) a los 10 meses del término del estudio. Tras este periodo de tiempo, su AV sufrió una regresión hasta ser ligeramente mejor que la de su nivel inicial. No obstante, tanto su AV como su agudeza Vernier volvieron a mejorar notablemente tras practicar nuevamente la tarea de entrenamiento durante 1 semana. En otro estudio posterior, las mejoras de AV producidas por la práctica regular de una tarea de discriminación de la posición resultaron estables durante un periodo de tiempo de 3 a 12 meses (205). Polat et al. (196) también reportaron un elevado nivel de retención en las mejoras de AV obtenidas en su población de estudio a los 12 meses del cese del entrenamiento. Igualmente, Zhou et al. (198) informaron de que, en los pocos casos que reevaluaron, las mejoras de AV producidas por la práctica de una tarea de detección del contraste mostraron una retención de aproximadamente el 90% al año de seguimiento, por lo que los efectos terapéuticos producidos por el aprendizaje perceptivo en la ambliopía parecen ser duraderos.

Pese a que el aprendizaje perceptivo ha sido duramente criticado debido a su naturaleza tediosa y la necesidad, en la mayoría de los casos, de realizar las tareas de entrenamiento en un entorno de laboratorio, se ha observado que implica modificaciones neuronales en las etapas tempranas y posteriores del procesamiento de la información visual (216). Los estudios electrofisiológicos y de imagen realizados hasta ahora han demostrado que esta modalidad de tratamiento es capaz de alterar las propiedades de respuesta neuronal de V1 (217, 218) y las áreas visuales extraestriadas, incluyendo V2 (219), V3A (220), V4 (221) y V5 o MT (222), además de áreas localizadas en la corteza temporal inferior implicadas en el reconocimiento de objetos (223, 224). Sin embargo, todavía existe debate en cuanto a si estos cambios se deben a un fenómeno de plasticidad local o están mediados por áreas corticales posteriores responsables de la atención visual o la toma de decisiones, como el surco intraparietal o la corteza cingulada anterior (225, 226).

Por ejemplo, en un estudio que evaluó los efectos producidos por 30 días de aprendizaje perceptivo en pacientes ambliopes anisométricos mediante técnicas de RMNf e imagen por tensor de difusión (ITD), se encontró un aumento de la activación cortical en V1, los lóbulos temporales y el giro cingulado derecho tras el tratamiento (227).

e) Entrenamiento dicóptico

Existe evidencia que indica que la supresión de los inputs corticales del ojo ambliope en favor de los del ojo dominante en condiciones de visión binocular puede desempeñar un papel esencial en los déficits visuales asociados a la ambliopía (228).

Esto ha promovido el desarrollo de intervenciones terapéuticas alternativas centradas en reducir los mecanismos de supresión presentes en la corteza visual humana. Uno de estos enfoques, basado en modelos psicofísicos de la visión binocular y respaldado por estudios clínicos iniciales en niños y en adultos, implica la presentación de imágenes modificadas de forma selectiva para cada ojo. Este tipo de entrenamiento, conocido como dicóptico, equilibra las entradas visuales que reciben ambos ojos y permite la fusión binocular, de modo que la exposición repetida a estos estímulos da lugar a una reducción duradera de la supresión y mejoras en la función visual monocular y binocular.

Los primeros estudios de entrenamiento dicóptico en la ambliopía utilizaron una tarea de discriminación del movimiento en la que el paciente tenía que distinguir entre estímulos que se movían en una dirección coherente o aleatoria, presentándose cada uno de estos a cada ojo. Tras 1-3 horas diarias de terapia, repartidas a lo largo de varias semanas (20-60 horas en total), el grado de supresión mostrado por los participantes se redujo hasta poder ser capaces de combinar imágenes de igual contraste, algo que no era posible al comienzo de la intervención. A su vez, se observó que la AV del ojo ambliope mejoró 0,36 unidades logMAR de media y la estereopsis se estableció en la mayoría de los participantes pese a que su edad media se situó en torno a los 40 años (229-231).

En la siguiente fase de la investigación, la tarea de entrenamiento anterior se adaptó a una más adecuada para mantener la atención de los pacientes jóvenes, una versión del popular videojuego Tetris en la que el ojo ambliope sólo ve los bloques que caen (alto contraste) y el ojo dominante sólo ve los bloques del plano del suelo en el que los bloques que caen deben ser encajados (contraste reducido). Mientras el juego avanzaba, el contraste de las imágenes presentadas al ojo dominante se incrementaba gradualmente hasta ser igual que el de las imágenes presentadas al ojo ambliope. En ese momento, el paciente era capaz de combinar la información procedente de ambos ojos cuando el contraste percibido por cada uno era el mismo, lo que indica una reducción de la supresión (172).

Posteriormente, dicho juego fue implementado en un dispositivo Head Mounted Display (HMD) para poder ser visualizado en un entorno de laboratorio. En un primer estudio de validación clínica, se observó que la práctica del videojuego durante 5 sesiones de 1 hora de duración cada una repartidas a lo largo de 1 semana condujo a una mejora significativa de la AV del ojo ambliope en niños de 5 a 14 años (de $0,51 \pm 0,27$ unidades logMAR a $0,42 \pm 0,28$ unidades logMAR tras el entrenamiento) (232). En otro estudio posterior que evaluó los efectos de la terapia en pacientes adultos, la práctica del juego durante 1 hora al día a lo largo de 2 semanas produjo mejoras significativas en la AV del ojo ambliope que resultaron estables a los 3 meses del cese del entrenamiento. Además, se observó que las mejoras obtenidas fueron mayores cuando el videojuego se visualizó en condiciones dicópticas en comparación con el ojo dominante ocluido (233).

La práctica del videojuego antes mencionado en un dispositivo iPod Touch equipado con una pantalla lenticular superpuesta (para permitir la presentación de imágenes distintas a cada ojo de forma simultánea) durante 1-2 horas al día a lo largo de 1-3 semanas también produjo una mejora significativa en la estereopsis y la AV del ojo ambliope en pacientes adultos (234). Otro método evaluado para poder visualizar el juego incluyó el empleo de gafas anaglíficas, las cuales, en comparación con el enfoque lenticular original, no precisan una correcta alineación de la cabeza. De forma semejante, tras la práctica del videojuego durante un total de 10-30 horas, la percepción binocular se restauró en la mayoría de los pacientes, encontrándose mejoras significativas en la AV del ojo ambliope (0,11 unidades logMAR de media) y la estereopsis (235). De este modo, se comprobó que tanto la versión anaglifa como lenticular del juego resultaron igualmente eficaces.

Otra estrategia comprendida dentro de esta línea de tratamiento implica la visualización pasiva de películas dicópticas. En este sentido, Li et al. (236) demostraron que 9 horas de visualización de contenido dicóptico en una pantalla 3D repartidas en 6 sesiones durante un periodo de tiempo de 2 semanas dieron lugar a una mejora media de 2 líneas logMAR en la AV del ojo ambliope de niños de 4 a 10 años, mientras que se requieren unas 120 horas de oclusión para lograr 1 línea logMAR de mejora en niños ambliopes que ya han sido tratados con gafas durante 12-16 semanas (137). Asimismo, en un estudio posterior se comprobó que el grado de mejora obtenido con este método en la AV del ojo ambliope de niños de la misma edad fue similar al proporcionado por 2 semanas de entrenamiento dicóptico con videojuegos o 3-4 meses de terapia de oclusión (237).

f) Empleo de videojuegos

Desde hace tiempo, se sabe que el hecho de jugar a videojuegos produce mejoras visuales en personas con visión normal (238, 239) y ambliopía (240). En base a esto, durante los últimos años se han desarrollado numerosos videojuegos con el objetivo de proporcionar un entrenamiento visual más adaptado a los pacientes ambliopes.

Un ejemplo de ello son los videojuegos anaglifos para iPad diseñados por Li et al. (Figura 6), cuya práctica durante 4 horas a la semana a lo largo de 1 mes dio lugar a una mejora media de AV en el ojo ambliope de aproximadamente 1 línea logMAR en niños de 4 a 12 años, la cual se mantuvo estable al año del tratamiento (241, 242).

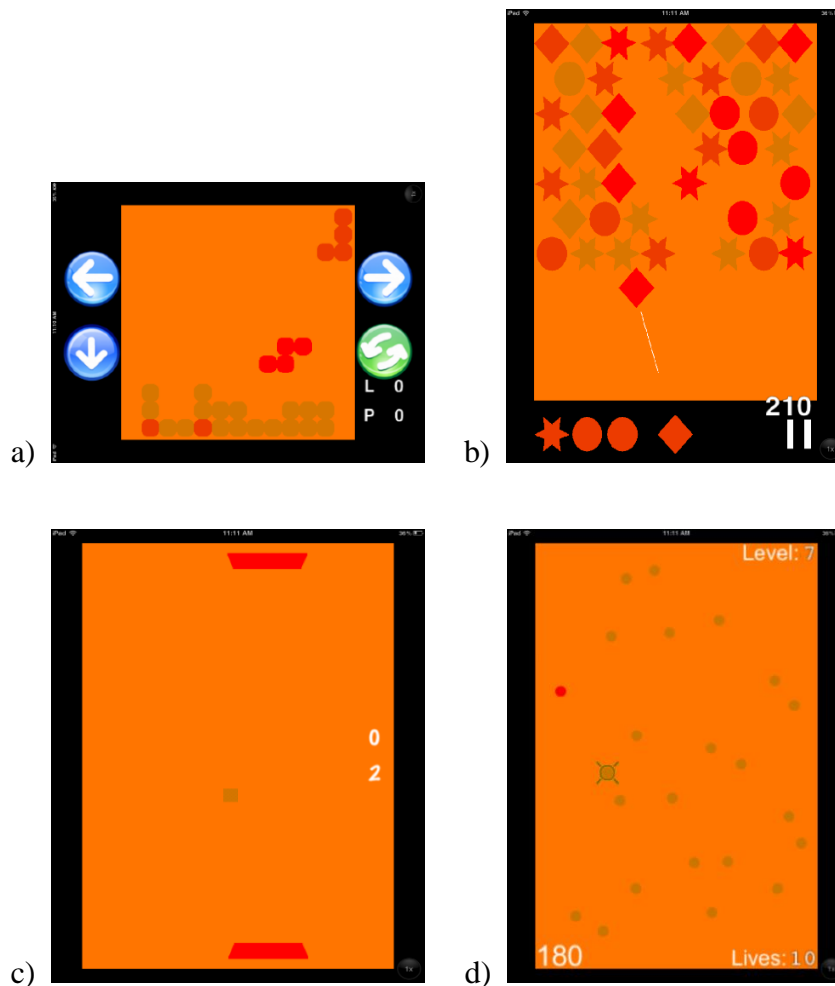


Figura 6. Videojuegos anaglifos diseñados para proporcionar entrenamiento dicóptico a niños ambliopes en el estudio realizado por Li et al. (241). a) *Falling Blocks*, b) *Balloon*, c) *Pong*, d) *Labyrinth*. Adaptada de: Li et al. (241).

A pesar de ello, en un ECA multicéntrico realizado por el PEDIG en niños amblíopes de 5 a 12 años (243), se comprobó que la mejora media de AV proporcionada por la práctica de uno de los videojuegos anteriormente mencionados (Falling blocks) durante 1 hora al día a lo largo de 16 semanas resultó ligeramente inferior a la proporcionada por 2 horas diarias de terapia de oclusión durante el mismo periodo de tiempo (1,05 líneas logMAR frente a 1,35 líneas logMAR, respectivamente).

Estos resultados coinciden con los reportados por Manh et al. (244), quienes encontraron que la práctica del mismo videojuego (Falling Blocks) durante 1 hora al día a lo largo de 16 semanas no proporcionó una mejora de AV en el ojo amblíope superior a la producida por 2 horas diarias de terapia de oclusión en niños amblíopes de 13 a 16 años (0,74 líneas logMAR frente a 1,26 líneas logMAR, respectivamente).

Otro videojuego anaglifo disponible para iPad fue el juego Dig Rush, en el que el usuario debía dirigir a una serie de mineros en busca de oro, cavando y devolviendo el oro a un carro lo más rápido posible al tiempo que evitaba obstáculos como fuego, monstruos, etc. (Figura 7). En un ECA de diseño cruzado realizado en 28 niños amblíopes de 4 a 10 años, se observó que la práctica de 1 hora diaria de juego durante 5 días a la semana a lo largo de 2 semanas produjo una mejora media de AV en el ojo amblíope de 1,5 líneas logMAR frente a las 0,7 líneas obtenidas con 2 horas diarias de oclusión (245).

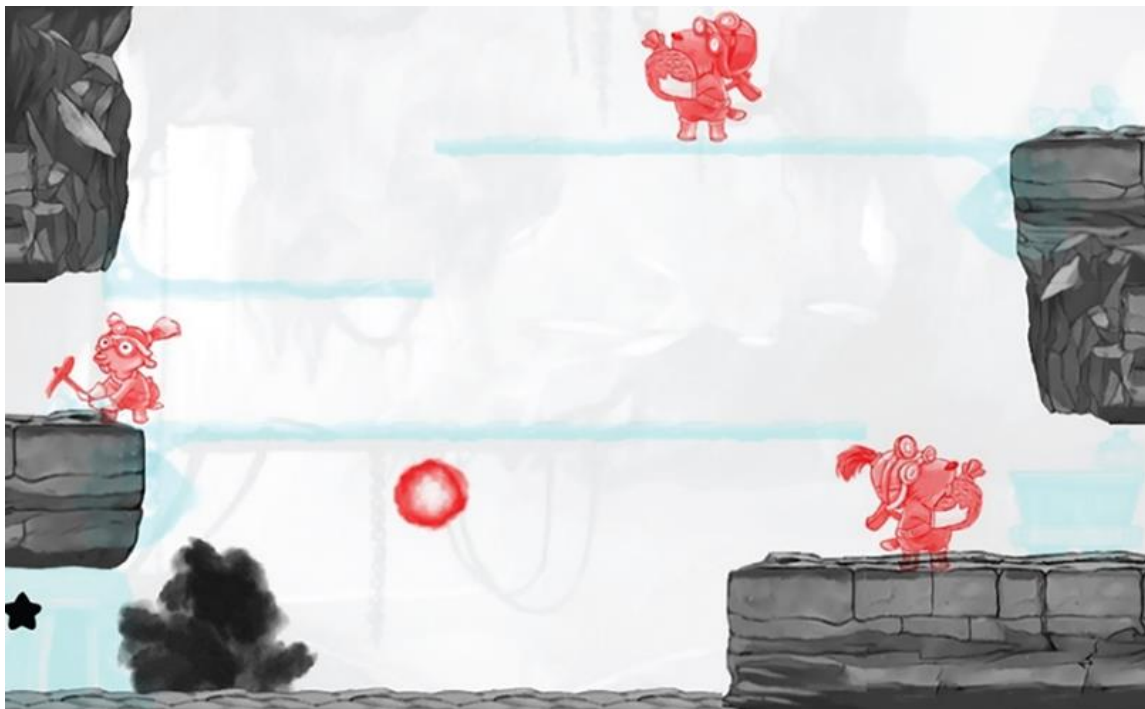


Figura 7. Videojuego Dig Rush empleado para proporcionar entrenamiento dicóptico a niños ambliopes en el estudio realizado por Kelly et al. (245). *Durante el juego, los niños utilizaron gafas anaglifas, de forma que los elementos de bajo contraste (como el oro y el fuego) se presentaban al ojo dominante, mientras que los elementos de alto contraste (como los mineros y los monstruos) se presentaban al ojo ambliope.*

No obstante, en otro ECA multicéntrico llevado a cabo en niños de 7 a 12 años que habían recibido tratamiento previo para la ambliopía (suspendido 2 semanas antes de su inclusión en el estudio), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejora de AV proporcionada por 1 hora diaria de práctica con el juego Dig Rush durante 5 días a la semana a lo largo de 8 semanas y el empleo de la mejor corrección refractiva posible por sí sola durante el mismo periodo de tiempo (246).

Recientemente, un ECA que siguió la misma metodología en niños de 4 a 6 años reportó una mayor mejora de AV en el ojo ambliope con la práctica del juego Dig Rush que con el uso de gafas a las 4 semanas de tratamiento (1,1 frente a 0,6 líneas logMAR), pero no tras el transcurso de otras 4 semanas (1,3 frente a 1,0 líneas logMAR) (247).

Asimismo, en el estudio BRAVO (Binocular treatment of amblyopia using videogames) (248), la práctica de 1 hora diaria de un videojuego de bloques a lo largo de 6 semanas no produjo una mejora de AV en el ojo ambliope superior a la obtenida con la práctica de la versión placebo del mismo videojuego (presentación de imágenes idénticas a ambos ojos) durante el mismo periodo de tiempo en pacientes ambliopes mayores de 7 años.

Dado que los videojuegos de bloques y plataformas en ocasiones pueden resultar tediosos, otros autores han optado por el desarrollo de juegos de acción, que presentan entornos de entrenamiento más complejos e incorporan dinámicas de juego más entretenidas. Este es el caso de Gambacorta et al. (249), quienes desarrollaron un videojuego de acción para el tratamiento de la ambliopía basado en discriminar la orientación de filtros de Gabor que sólo eran presentados al ojo ambliope. En un estudio piloto realizado en niños de 7 a 17 años en el que se compararon los efectos producidos por 20 horas de juego repartidas en sesiones de 1 hora de duración en condiciones dicópticas o de monocularidad, la AV del ojo ambliope mejoró una media de 0,14 unidades logMAR en el grupo de entrenamiento dicóptico y 0,06 unidades logMAR en el grupo de entrenamiento monocular (250).

g) Realidad virtual

Entre los productos más recientes resultantes de la evolución de la tecnología, la realidad virtual (RV) se ha afianzado cada vez más en el campo de la medicina, emergiendo como una herramienta segura y eficaz para la rehabilitación de distintas afecciones.

Se ha observado que las terapias basadas en RV pueden inducir reorganización cortical y promover la activación de distintas conexiones neuronales en un amplio rango de edades, pudiendo dar lugar a mejoras contrastadas en determinadas habilidades funcionales como las motoras (251-253). En este sentido, cada vez son más los autores que exploran el uso de esta tecnología como medio de tratamiento para la ambliopía (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios realizados hasta la fecha que evalúan el uso de tecnologías basadas en RV para el tratamiento de la ambliopía.

Autor (año)	Diseño del estudio	Sistema evaluado	n	Rango de edad	Tipo de ambliopía
Waddingham et al. (2006)	Estudio piloto	I-BiT™ system	6	5-7 años	Anisométrica: 2 Estrábica: 2 Mixta: 2
Cleary et al. (2009)	Estudio piloto	I-BiT™ system	12	6-12 años	Estrábica: 5 Mixta: 7
Herbison et al. (2013)	Estudio piloto	I-BiT™ system	9	4-8 años	Anisométrica: 4 Estrábica: 2 Mixta: 3
Herbison et al. (2016)	ECA	I-BiT™ system	75	4-8 años	Anisométrica: 5 Estrábica: 24 Mixta: 46
Rajavi et al. (2016)	ECA	I-BiT™ system	50	3-10 años	Anisométrica
Rajavi et al. (2019)	ECA	I-BiT™ system	38	3-10 años	Anisométrica: n/a Estrábica: n/a Mixta: n/a

Vedamurthy et al. (2016)	Estudio piloto	Bug squashing game	11	19-56 años	Anisométrica: 2 Estrábica: 4 Mixta: 5
Žiak et al. (2017)	Estudio piloto	Diplopia game	17	17-69 años	Anisométrica
Halička et al. (2021)	Informe de caso	Diplopia game	1	22 años	Anisométrica
Rajavi et al. (2021)	ECA	Juegos de RV varios	50	4-10 años	Anisométrica: n/a Estrábica: n/a Mixta: n/a
Xiao et al. (2020)	Estudio piloto	Luminopia One™	10	4-7 años	Anisométrica: n/a Estrábica: n/a Mixta: n/a
Xiao et al. (2021)	Estudio piloto	Luminopia One™	90	4-12 años	Anisométrica: n/a Estrábica: n/a Mixta: n/a
Elhusseiny et al. (2021)	ECA	Luminopia One™	20	7-38 años	Anisométrica: 10 Estrábica: 3 Mixta: 7
Xiao et al. (2022)	ECA	Luminopia One™	104	4-7 años	Anisométrica: 59 Estrábica: 17 Mixta: 28

ECA = Ensayo Clínico Aleatorizado; I-BiT™ = Interactive Binocular Treatment system; n = Tamaño muestral; n/a = No disponible, RV = Realidad Virtual.

El primer prototipo concebido para proporcionar entrenamiento dicóptico en un entorno 3D a pacientes amblíopes fue el sistema I-BiT™ (Interactive Binocular Treatment), en el que mediante un dispositivo denominado ciperscopio (que permite utilizar el monitor de un ordenador de sobremesa como una pantalla estereoscópica) se presentaban al paciente fragmentos de películas en los que el ojo amblíope percibía la imagen en movimiento de la pantalla mientras que al ojo dominante sólo se le mostraba la escena visual circundante, o juegos interactivos en los que algunos elementos se presentaban en común a ambos ojos pero los elementos clave sólo eran visibles para el ojo amblíope (254).

Dicho sistema fue evaluado por primera vez en un estudio de serie de casos que incluyó 3 pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la ambliopía y 3 pacientes en los que la terapia convencional de oclusión había fracasado (edad media: 6,25 años). Tras un periodo de 4 semanas en el que los pacientes acudieron a 1 o 2 sesiones semanales de entrenamiento de 20 minutos de duración cada una, se observó un aumento medio de 13 letras en la AV del ojo ambliope de 5 de los 6 participantes, llegándose a producir mejoras en la función visual de algunos niños tras sólo 1 hora de tratamiento (255).

Un estudio piloto realizado después en 12 niños ambliopes de 6 a 12 años que no habían cumplido o respondido a la terapia de oclusión demostró que el uso del sistema I-BiT™ a través del HMD Virtual Research V8 durante 8 sesiones de 25 minutos de duración cada una produjo una mejora significativa de la AV del ojo ambliope en el 58% de los casos, incluyendo dos pacientes en los que la ambliopía remitió por completo (256).

Siguiendo esta línea de investigación, otro estudio piloto demostró que el uso del sistema I-BiT™ por medio de gafas de obturación dio lugar a una mejora media de 0,18 unidades logMAR en la AV del ojo ambliope de 6 de los 9 pacientes que completaron el protocolo del mismo (3 horas de entrenamiento repartidas en sesiones semanales de 30 minutos de duración a lo largo de 6 semanas) (257). Posteriormente, en un ECA que siguió el mismo procedimiento en 75 niños ambliopes de 4 a 8 años de edad se observó una mejora media de 0,07 unidades logMAR en la AV del ojo ambliope en todos los grupos de estudio, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre la visualización pasiva de películas dicópticas y la práctica de videojuegos dicópticos y no dicópticos (258).

En otro ECA que evaluó el efecto combinado del uso del sistema I-BiT™ y la terapia de oclusión frente a la terapia de oclusión aplicada de forma aislada en niños ambliopes de 3 a 10 años, la práctica de 20 minutos al día de videojuegos dicópticos durante 5 días a la semana a lo largo de 4 semanas junto con 2-4 horas diarias de terapia de oclusión produjo una mejora media de AV en el ojo ambliope 1 línea logMAR superior a la obtenida con la oclusión del ojo dominante por sí sola durante 2-4 horas al día (259). No obstante, un ECA realizado posteriormente que siguió el mismo procedimiento en niños ambliopes de la misma edad no encontró diferencias significativas en cuanto a la mejora media de AV proporcionada por el uso de videojuegos dicópticos y el efecto combinado de la práctica de videojuegos placebo junto con 2-4 horas diarias de terapia de oclusión (260).

La práctica de tareas visomotoras en un entorno 3D también ha demostrado proporcionar mejoras en la función visual de pacientes amblíopes adultos. Por ejemplo, Vedamurthy et al. (261) propusieron a 11 adultos con ambliopía participar en una tarea de entrenamiento dicóptico consistente en aplastar un insecto virtual golpeándolo para ello con un cilindro de plexiglás que sostenían en la mano. Para poder percibir el estímulo presentado en tres dimensiones, se proporcionó a los pacientes las gafas de obturación CrystalEyes. Tras un total de 35 sesiones de entrenamiento de 1 hora de duración, repartidas a lo largo de 8-11 semanas, en todos los pacientes (salvo uno) se observó una reducción significativa de la supresión, la cual se acompañó de mejoras significativas en la estereopsis y la AV del ojo amblíope ($\geq 0,04$ unidades logMAR) en 6 de los 11 participantes.

Otro ejemplo de proporción de entrenamiento visual en RV a pacientes amblíopes adultos lo constituye el estudio realizado por Žiak et al. (262), en el que se determinó la eficacia de la práctica del videojuego dicóptico Diplopia ejecutado a través del HMD Oculus Rift DK2 (Figura 8). Tras 8 sesiones de entrenamiento de 40 minutos de duración, repartidas a lo largo de 1 mes, se observó una mejora media de 0,15 unidades logMAR en la AV del ojo amblíope de 13 de los 17 participantes. También cabe destacar que, mientras que en 8 de estos pacientes la AV estereoscópica no podía determinarse antes del comienzo de la intervención, esto sólo ocurrió en 2 pacientes tras el tratamiento.

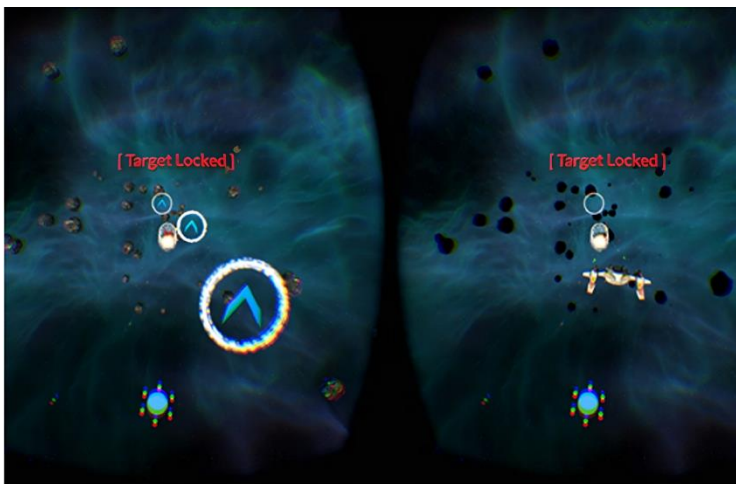


Figura 8. Videojuego Diplopia ejecutado a través del dispositivo HMD Oculus Rift DK2 en el estudio realizado por Žiak et al. (262). Algunos elementos del juego, como la nave, sólo se presentan al ojo dominante, mientras que otros, como los asteroides y las pistas que sirven de ruta a la nave, sólo se presentan al ojo amblíope.

La misma intervención también resultó efectiva en el caso de un varón de 22 años que no siguió las recomendaciones terapéuticas establecidas tras ser diagnosticado de ambliopía anisométrica a los 8 años de edad. Después de 44 horas de entrenamiento con el juego dicóptico Diploia ejecutado a través del dispositivo HMD Oculus Rift DK2, repartidas a lo largo de 18 meses, se observaron mejoras significativas tanto en la estereopsis como en la AV de su ojo ambliope. Además, los estudios de RMNf realizados al paciente antes y después de la intervención mostraron una reducción general de la actividad neuronal en el córtex visual a la hora de reconocer estímulos en 2D y 3D tras la terapia, lo cual puede interpretarse como la necesidad de una menor actividad cerebral para poder percibir los estímulos cuya visualización antes conllevaba un mayor esfuerzo (263).

A pesar de toda esta evidencia, en un ECA realizado recientemente no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la mejora de AV en el ojo ambliope proporcionada por la práctica diaria de 1 hora de videojuegos dicópticos en un dispositivo HMD durante 5 días a la semana a lo largo de 4 semanas y 2, 4 o 6 horas diarias de terapia de oclusión (dependiendo del grado de severidad de ambliopía de los participantes) durante el mismo periodo de tiempo en niños ambliopes de 4 a 10 años (264).

A parte de los videojuegos, otro enfoque terapéutico compatible con el uso de tecnologías de RV es el de la visualización pasiva de películas dicópticas. Este fue el método seguido por Xiao et al., quienes diseñaron una plataforma online (Luminopia One™) que modifica el contenido cinematográfico seleccionado por el paciente en tiempo real para convertirlo en una entrada visual terapéutica que se le proporciona en su propio domicilio a través de un dispositivo HMD. En la primera prueba de concepto de este sistema, la visualización de 1 hora diaria de contenido todos los días a la semana a lo largo de 12 semanas condujo a una mejora media de aproximadamente 3 líneas logMAR en la AV del ojo ambliope de niños de 3 a 7 años (265). Otro estudio posterior también encontró mejoras significativas en la AV del ojo ambliope de niños de 4 a 12 años tras la proporción de 1 hora diaria de acceso al sistema durante 6 días a la semana a lo largo de 12 semanas (266). No obstante, estas mejoras no llegaron a producirse con 8 semanas de uso en pacientes de 7 a 38 años (267). Por otro lado, se ha informado de que el uso de la plataforma durante 6 horas a la semana a lo largo de 12 semanas junto con la mejor corrección refractiva posible dio lugar a mejoras de AV superiores a las obtenidas con la mejor corrección refractiva posible por sí sola durante el mismo periodo de tiempo en niños de 4 a 7 años (268).

2. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento convencional para la ambliopía enfatiza la oclusión o penalización del ojo dominante para forzar el uso del ojo afectado, y si bien estos métodos pueden ser eficaces para mejorar la AV del ojo ambliope, presentan importantes limitaciones.

Una de ellas es que las ganancias de AV que producen se suceden muy lentamente. Se ha calculado que se requieren unas 170 horas de oclusión para lograr una mejora de 2 líneas logMAR en la AV de niños ambliopes de 4 años y más de 200 para conseguir una mejora similar en niños de 6 años (138), mientras que para alcanzar esta mejora en niños mayores de 7 años se pueden requerir hasta 400 horas (269). Otra limitación importante propia de estos métodos es que periodos de tratamiento prolongados pueden no dar lugar a una AV normal en una proporción considerable de pacientes (15-50%) (135, 143, 146). Además, se ha observado que, cuando se logra restablecer la AV con éxito, esta disminuye durante el primer año del tratamiento en un 25% de los pacientes (270).

Por otro lado, los métodos de tratamiento monocular en sí mismos pueden conducir a una reducción de la visión binocular y la estereopsis y, en el caso de la terapia de oclusión, a problemas psicosociales que dificultan la adherencia terapéutica (59, 271).

Pese a que la penalización del ojo no ambliope con atropina puede parecer una alternativa terapéutica más atractiva que la terapia de oclusión debido al cumplimiento forzado una vez instilado el fármaco y una mejor aceptación estética por parte del paciente, esta puede conllevar la aparición de efectos secundarios. Por ejemplo, en un ECA llevado a cabo por el PEDIG en el que se comparó la eficacia de la penalización con atropina y la terapia de oclusión en niños con ambliopía moderada (143), se notificó al menos un efecto adverso en el 26% de los participantes, entre los que se incluyeron fotofobia (18%), irritación del párpado o la conjuntiva (4%), dolor ocular (2%) y cefalea (2%), entre otros.

Aunque es poco frecuente, con estos métodos también se han descrito casos de ambliopía inversa, una complicación en la que la visión del ojo penalizado (no afectado) se reduce como consecuencia de la privación visual a la que es sometido (272).

Debido a estos inconvenientes, durante los últimos años se han realizado varios intentos por desarrollar enfoques de tratamiento más efectivos para la ambliopía, principalmente mediante técnicas de aprendizaje perceptivo y entrenamiento dicóptico (273).

Durante las tareas de aprendizaje perceptivo, se proporciona al paciente una experiencia visual activa que requiere atención y acción utilizando el ojo ambliope. No obstante, este enfoque de tratamiento tampoco se encuentra exento de limitaciones. La principal es que, debido a su naturaleza tediosa, puede llevar al aburrimiento, ya que se expone al paciente a los mismos estímulos repetidamente, lo que limita la adherencia terapéutica y hace que su aplicación no sea factible en la práctica clínica diaria.

Para eludir este inconveniente, distintos autores han combinado las tareas de aprendizaje perceptivo que han demostrado su utilidad en el tratamiento de la ambliopía con técnicas, elementos y dinámicas propias de los juegos con el fin de implicar a los pacientes en su realización y motivarles a progresar. Esto, sumado a la presentación de estímulos visuales distintos a cada ojo de modo que se favorezca lo suficiente al ojo ambliope (entrenamiento dicóptico), constituye una modalidad de tratamiento prometedora que ha sido objeto de investigación a lo largo de los últimos años (232-235, 241-249).

Recientemente, la RV se ha erigido como una herramienta de utilidad complementaria a esta línea de tratamiento dada la posibilidad de presentar contenido distinto a cada ojo de forma simultánea (274). En este contexto, cabe destacar que un ordenador de sobremesa por sí solo no es capaz de proporcionar una experiencia 3D a menos que se conecte a un dispositivo HMD o una pantalla alternativa que genere tal efecto. Estos sistemas son en su mayoría bien tolerados por los pacientes durante exposiciones cortas de tiempo y por lo general no producen efectos adversos significativos a largo plazo, aunque su uso se ha asociado en ocasiones con mareo, malestar general y otro tipo de complicaciones a nivel visual (275-277). Además, se ha comprobado que este tipo de terapias pueden promover la activación de distintas conexiones neuronales en un amplio rango de edades (251-253). Por último, de esta forma se evita el estigma social que conlleva el empleo del parche, los efectos adversos de la atropina y el riesgo de aparición de ambliopía inversa, dado que el ojo dominante no se ocluye ni se degrada su visión durante la terapia.

En base a toda esta evidencia, se encuentra justificado el diseño, desarrollo y evaluación de un nuevo software de entrenamiento visual que, a diferencia de la mayoría de terapias basadas en RV para el tratamiento de la ambliopía existentes hasta la fecha, combine los conceptos de aprendizaje perceptivo y entrenamiento dicóptico con técnicas, elementos y dinámicas de juego en un entorno de RV interactivo e inmersivo.

3. HIPÓTESIS

En la presente tesis doctoral, se plantea la hipótesis de que la terapia con el software de entrenamiento visual basado en RV NEIVATECH constituye una alternativa terapéutica segura y eficaz para la mejora de la función visual de niños ambliopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta ha fracasado. Con el fin de confirmar o descartar la validez de esta hipótesis, se han llevado a cabo dos experimentos.

4. OBJETIVOS

- Diseñar y desarrollar un novedoso sistema basado en RV (NEIVATECH) para la proporción de entrenamiento visual a niños amblíopes.
- Evaluar los efectos sobre la función visual producidos por la exposición al sistema NEIVATECH en una muestra de individuos adultos sanos, y determinar el perfil de seguridad y grado de aceptación al sistema.
- Evaluar los efectos sobre la función visual producidos por la terapia con el sistema NEIVATECH en una muestra de niños amblíopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta ha fracasado y determinar su seguridad y usabilidad, así como el grado de satisfacción obtenido con la terapia.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

5.1.1. Sistema NEIVATECH

El sistema NEIVATECH ha sido diseñado por el Grupo de Óptica y Percepción Visual (GOPV) de la Universidad de Alicante, la Universidad de Valladolid y la empresa TRC como un Serious Game (SG) para la proporción de entrenamiento binocular a pacientes amblíopes en un entorno de RV interactivo e inmersivo.

La tarea de aprendizaje perceptivo implementada en el sistema consiste en discriminar la orientación de filtros de Gabor que sólo se presentan al ojo amblíope, siendo su principal novedad la modificación del contraste de estos estímulos mediante el método psicofísico Best PEST (Parameter Estimation by Sequential Testing) (278). Este se encuentra basado en el procedimiento descrito por Taylor y Creelman (279), y controla el rendimiento del usuario en la prueba dividiendo el número de ensayos a los que responde correctamente entre el número total de ensayos para así obtener una puntuación numérica entre 0 (todos erróneos) y 1 (todos correctos). Después, esta puntuación se compara con una precisión objetivo con el fin de modificar el nivel de dificultad de la tarea, de tal manera que si el rendimiento del usuario en la prueba es demasiado alto, se dificulta la tarea, y viceversa. La eficacia del método PEST a la hora de obtener un determinado nivel de rendimiento del usuario en la prueba con el menor número de ensayos posible se debe a las reglas que rigen el nivel elegido en cada cambio (Figura 9).

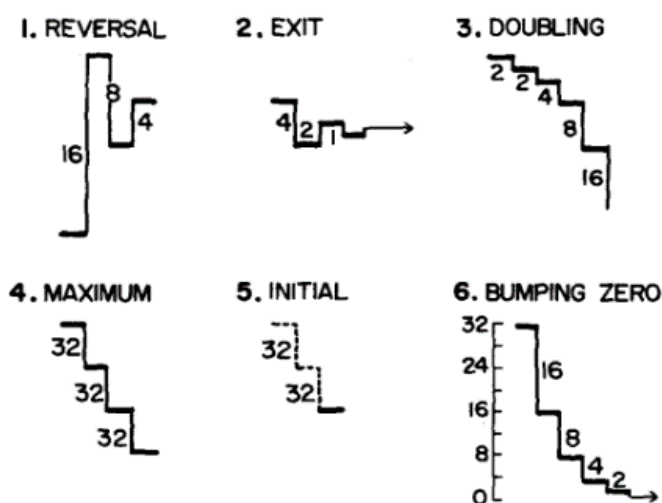


Figura 9. Reglas que rigen el método PEST (280).

A continuación, se detalla cada una de las reglas del método PEST:

1. Regla de la inversión: la magnitud del cambio en la propiedad del estímulo entre presentaciones sucesivas de estímulos (tamaño del paso) se reduce a la mitad tras cada “reversal” o inversión producida en la respuesta del paciente (al obtener una respuesta correcta tras una errónea, o viceversa).
2. Regla de salida: si el tamaño del paso en la siguiente presentación es inferior a un criterio de salida preestablecido, la prueba finaliza. Se considera que el valor del estímulo en la próxima presentación es el umbral. En nuestro caso, se considerará como criterio de salida un cambio de contraste del 1%.
3. Regla de duplicación: el tamaño del paso se duplica al producirse tres respuestas consecutivas correctas o tres respuestas consecutivas erróneas. En caso contrario, el tamaño del paso es el mismo que el anterior.
4. Regla máxima: el tamaño del paso máximo se limita a una constante multiplicada por el criterio de salida. En nuestro caso, $32 \times SC$ (32%).
5. Regla inicial: el tamaño del paso inicial se establece en una constante multiplicada por el criterio de salida, y se determina a partir de dos presentaciones imaginarias anteriores a la primera presentación real del estímulo. En nuestro caso, estas dos presentaciones previas tendrán un tamaño del paso de $31 \times SC$ (31%).
6. Regla del “salto a cero”: si fuera necesario que el tamaño del paso se modificara a una diferencia inferior a cero, el tamaño del paso se reduce sucesivamente a la mitad hasta que la diferencia sea mayor que cero.

Teniendo esto en cuenta, el máximo contraste de los estímulos presentados en el sistema es 100%, mientras que el mínimo se corresponde con el umbral de contraste del paciente, determinado en un test inicial que deberá realizar antes de acceder a cada juego. Este test se muestra frente al área de RV configurada, y en él se presentan de forma secuencial una serie de filtros de Gabor cuyas franjas podrán disponerse en vertical (0°), horizontal (90°), inclinadas a la derecha (45°) o inclinadas a la izquierda (135°) (Figura 10).

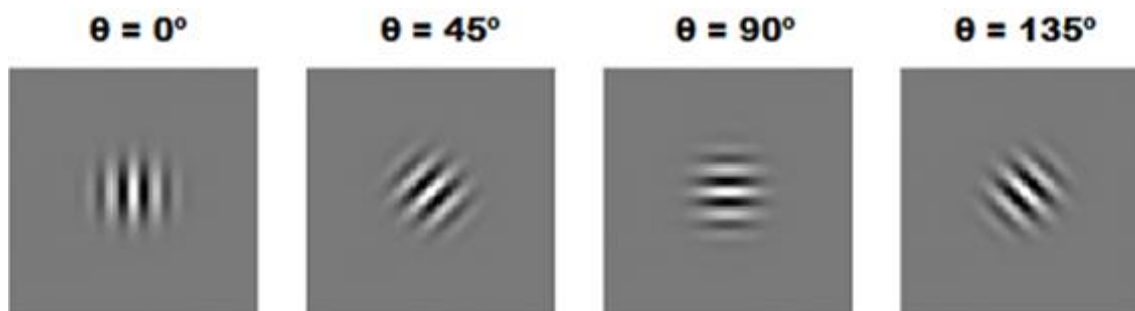


Figura 10. Estímulos visuales presentados en el sistema NEIVATECH. *El símbolo “ θ ” indica el ángulo de inclinación del estímulo.* Elaboración propia.

El diámetro de los filtros de Gabor presentados es de 3,5 cm, subtendiendo un ángulo de 3° a una distancia de 40 cm, y su frecuencia espacial puede variar entre los 0,5, 1, 1,5 y 3 cpg. La luminancia media del motivo y del fondo se fijó en 50 cd/m^2 . La orientación de las franjas se establece al azar y se modifica con cada respuesta, teniendo el paciente que detectarla. Para ello, debe indicar, mediante el controlador del equipo de RV, qué flecha se corresponde con la orientación de las franjas del estímulo presentado (Figura 11). Con cada respuesta correcta proporcionada, el contraste del estímulo se reduce hasta alcanzar el valor mínimo necesario para poder ser percibido (umbral de contraste del paciente). En este punto, es posible acceder de forma individual a cada juego.

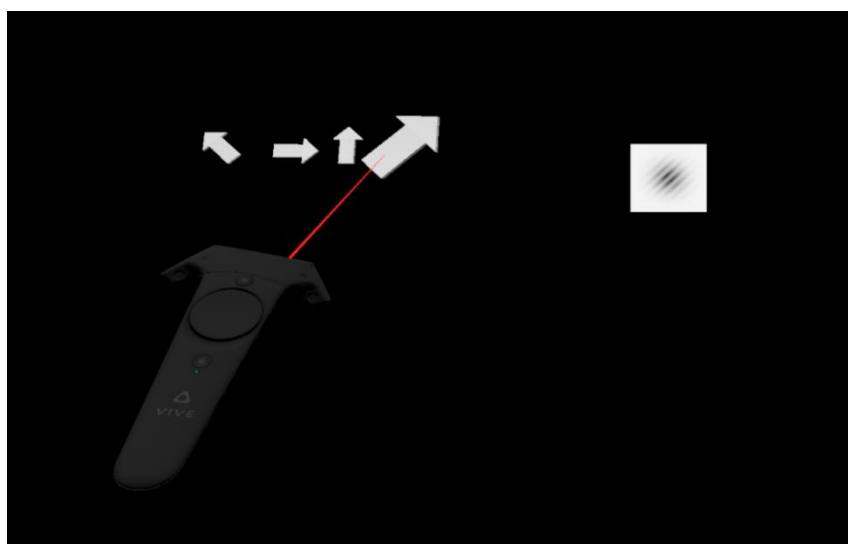


Figura 11. Test inicial del sistema NEIVATECH. *En él, el paciente debe determinar la orientación de los filtros de Gabor presentados seleccionando por medio del controlador del equipo de RV adquirido una de las cuatro opciones disponibles.*

Cada uno de los juegos que conforma el software de entrenamiento visual NEIVATECH ha sido desarrollado con Godot Engine, un motor de videojuegos libre, multiplataforma y de código abierto que permite exportar los videojuegos creados a PC (Windows, macOS y Linux), teléfonos móviles (Android e iOS) y HTML5. Los juegos se diseñaron pensando en que se utilizarán de dos formas distintas. La primera es una experiencia de juego donde el paciente puede navegar de forma libre por los distintos escenarios que constituyen el sistema NEIVATECH ("modo libre"), mientras que la segunda es la de los minijuegos o desafíos (ejercicios correspondientes a la terapia), donde las distracciones se encuentran más controladas para no influir en el rendimiento de los ejercicios.

Los distintos escenarios de los que se compone el sistema NEIVATECH son: Snow Isle (Anexo 1), Space Isle (Anexo 2), Desert Isle (Anexo 3), Beach Isle (Anexo 4), Tropical Isle (Anexo 5) y Volcano Isle (Anexo 6).

Para la elaboración de los escenarios integrados en el sistema, se ha tenido en cuenta el feedback proporcionado por un total de 22 niños (14 niños, 8 niñas, edad media: $10,36 \pm 1,76$ años) de acuerdo con la primera fase del marco metodológico establecido en el año 2019 por el Comité Internacional de Expertos en Investigación de Resultados Clínicos en Realidad Virtual (VR-CORE) para el desarrollo y validación de terapias basadas en RV (281) (Figura 12). El cuestionario administrado a los niños para valorar los prototipos de los escenarios desarrollados se encuentra disponible en el Anexo 7.

Virtual Reality Clinical Outcomes Research Experts Model

Three Phases for VR* Therapy Development and Validation

VR 1

VR1 studies focus on content development by working with patient and provider end-users through principles of human-centered design.

VR 2

VR2 trials conduct early testing with a focus on feasibility, acceptability, tolerability, and initial clinical efficacy.

VR 3

VR3 trials are randomized controlled trials that compare clinically important outcomes between intervention and control condition.

Figura 12. Fases del marco metodológico establecido por el grupo de trabajo VR-CORE para el desarrollo y validación de terapias basadas en RV (281).

El dispositivo HMD adquirido para la realización de la terapia fue el HTC VIVE Pro Eye, cuyas especificaciones técnicas se resumen en la Tabla 3. Las principales limitaciones de este equipo incluyen su peso (≈ 800 g con arnés), la necesidad de uso de estaciones base (pequeños transmisores que deben situarse enfrentados a una altura de 2 m del perímetro del área de RV configurada) y que su funcionamiento requiere cableado al PC encargado de ejecutar el software NEIVATECH (mediante el programa SteamVR™). Junto con el HMD, el fabricante proporciona una Link Box (adaptador que une el HMD y el PC) con sus correspondientes cables (de conexión al HMD, de alimentación, DisplayPort y USB); dos controladores (HTC Controller 2.0) con su correspondiente correa de seguridad, cable de alimentación y cable Micro USB; y dos estaciones base (SteamVR Base Station 2.0) con su correspondiente cable de alimentación y kit de montaje. El uso de dos estaciones base permite configurar un área de juego de 5 m x 5 m.

Tabla 3. Características del HMD HTC VIVE Pro Eye.

Característica	Descripción
Tipo de pantalla	Dual OLED 3,5" diagonal
Resolución de pantalla	1440 x 1600 píxeles por ojo (2880 x 1600 en total)
Frecuencia de actualización	90 Hz
Campo de visión	110°
Densidad de píxeles	615 PPPs
DIP (ajustable)	61-72 mm
Calidad de sonido	Hi-Res Audio
Conexiones	USB 3.0, DisplayPort 1.2, Bluetooth
Sensores	SteamVR Tracking, giroscopio, sensor de proximidad, sensor G, Eye tracking (Tobii)

DIP = Distancia interpupilar; Hi-Res = High resolution; OLED = Organic light-emitting diode; PPPs = Píxeles por pulgada; USB = Universal Serial Bus.

Antes de su empleo con pacientes, el dispositivo HMD fue calibrado en luminancia para garantizar la correcta reproducción del contraste. La caracterización fue realizada por el GOPV de la Universidad de Alicante de forma experimental utilizando el analizador de color CA-410 y dos tablas LUTs 3D, una para cada ojo/pantalla (282).

5.1.2. Experimento I

En el experimento I de esta tesis doctoral se pretendió evaluar los efectos sobre la función visual producidos por la exposición al sistema desarrollado en una muestra de individuos adultos sanos, así como determinar su perfil de seguridad y grado de aceptación, antes de su empleo en pacientes ambliópes. Para ello, se diseñó un estudio piloto prospectivo en el que cada individuo actuó como su propio control, siendo la intervención a estudio 20 minutos de exposición al sistema NEIVATECH en "modo libre".

5.1.3. Experimento II

El experimento II trató de evaluar los efectos sobre la función visual producidos por la terapia con el sistema desarrollado en una muestra de niños ambliópes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta había fracasado, así como determinar la seguridad y usabilidad del sistema y el grado de satisfacción obtenido con la terapia. Para ello, se diseñó un estudio piloto multicéntrico, prospectivo, abierto y de un único brazo en el que la intervención a estudio fue 9 horas de terapia con el sistema NEIVATECH, distribuidas en 18 sesiones de 30 minutos de duración repartidas a lo largo de 1 mes.

5.2. Contexto del estudio

El proyecto de investigación que da vida a esta tesis doctoral forma parte de un contrato de investigación Artículo 83 suscrito entre la Universidad de Valladolid, la Universidad de Alicante y la empresa de telecomunicaciones TRC, y ha sido financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a través del programa PID (Proyectos de Investigación y Desarrollo) con una dotación económica de 389431,75 € (Ref.: IDI-20181232).

5.3. Ámbito de realización

Los individuos que participaron en el experimento I fueron reclutados por los miembros del equipo investigador del GOPV de la Universidad de Alicante. A su vez, las sesiones de exposición al sistema NEIVATECH y las evaluaciones propias de este experimento se sucedieron en la Clínica Optométrica de la Universidad de Alicante.

Por otra parte, el reclutamiento de pacientes y las evaluaciones propias del experimento II tuvieron lugar en las consultas de los servicios de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, el Hospital Universitario Río Hortega y el Hospital Vithas Medimar de Alicante, mientras que las sesiones de terapia con el sistema transcurrieron en espacios habilitados para ello de la Clínica Optométrica de la Universidad de Alicante y la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

5.4. Población de estudio

5.4.1. Experimento I

a) Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- AV mejor corregida $\geq 0,9$ decimal.

b) Criterios de exclusión

- Presencia de patología ocular o sistémica.
- Sobrerrefracción $> 0,75$ D en caso de hipermetropía.

5.4.2. Experimento II

a) Criterios de inclusión

- Edad entre 7 y 15 años.
- AV del ojo ambliope $\leq 0,1$ unidades logMAR.
- Diferencia interocular de AV ≥ 1 línea logMAR.
- Diferencia interocular de equivalente esférico ≥ 1 D o diferencia de astigmatismo entre los meridianos principales de los dos ojos $\geq 1,5$ D.
- Antecedentes de incumplimiento o falta de respuesta con la terapia convencional de oclusión a criterio del facultativo.
- Empleo de la mejor corrección refractiva durante al menos los 2 meses previos a la inclusión del paciente en el estudio.

b) Criterios de exclusión

- Enfermedad ocular activa.
- Antecedentes de cirugía ocular.
- Distancia interpupilar (DIP) < 56 mm.
- Estrabismo persistente o con ángulo de desviación $\geq 10 \Delta$.
- Antecedentes de epilepsia fotosensible o trastornos del neurodesarrollo.
- Antecedentes de tratamiento para la ambliopía (exceptuando la mejor corrección refractiva) durante los 2 meses previos a la inclusión del paciente en el estudio.

5.5. Protocolo del estudio

5.5.1. Experimento I

a) Variables primarias

Como variables o medidas de resultado primarias del experimento I de esta tesis doctoral, se evaluaron antes e inmediatamente después de la exposición al sistema NEIVATECH los siguientes parámetros visuales: cover test (CT) para la visión de cerca (40 cm) y lejos (6 m), estereopsis (determinada con el test de visión estereoscópica TNO), flexibilidad acomodativa binocular (FAB) (determinada con un "flipper" de ± 2 D), punto próximo de acomodación (PPA), punto próximo de convergencia (PPC), relación entre convergencia acomodativa y acomodación (ratio CA/A) y puntos de ruptura y recobro de las vergencias fusionales positivas (VFP) y las vergencias fusionales negativas (VFN) para la visión de cerca (40 cm) y lejos (4 m) (determinados mediante barra de prismas).

Antes de realizar la evaluación optométrica pre-exposición, se determinaron la AV mejor corregida de cerca (40 cm) y lejos (4 m) y la sobrerrefracción de todos los individuos que participaron en el experimento para garantizar su correcta inclusión.

b) Variables secundarias

Como variables o medidas de resultado secundarias de este experimento, se evaluaron el perfil de seguridad y grado de aceptación al sistema NEIVATECH.

Para evaluar el perfil de seguridad del sistema, se empleó el cuestionario Virtual Reality Sickness Questionnaire (VRSQ) (283) (Anexo 8). Este consta de 9 ítems agrupados en 2 categorías: desorientación y oculomotricidad. Cada ítem corresponde a un síntoma cuya intensidad se puntúa por medio de una escala de tipo Likert: 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa. Como resultado, se obtienen dos puntuaciones parciales (una para cada categoría) y una puntuación total, que es la suma de las dos puntuaciones parciales dividida entre dos. Entre los síntomas comprendidos en el VRSQ se encuentran malestar general, cansancio, vista cansada, dificultad para enfocar, dolor de cabeza, pesadez de cabeza, visión borrosa, mareo (con ojos cerrados) y vértigo.

Por otra parte, con el objetivo de evaluar el grado de aceptación al sistema se empleó el cuestionario Technology Acceptance Model (TAM) (284) (Anexo 9). Este consta de 22 ítems agrupados en 5 categorías: innovación personal, disfrute percibido, facilidad de uso percibida, utilidad percibida e intención de uso. Los ítems de cada categoría se valoran a través de una escala de tipo Likert: 1 = totalmente en desacuerdo, 2 = en desacuerdo, 3 = ni de acuerdo ni en desacuerdo, 4 = de acuerdo, 5 = totalmente de acuerdo. El VRSQ se administró a los participantes antes e inmediatamente después de la exposición al sistema, mientras que el TAM sólo se administró inmediatamente después, con la peculiaridad de que el dominio de utilidad percibida no fue valorado puesto que para este experimento se contó con la participación de individuos sanos (Tabla 4).

Tabla 4. Protocolo del experimento I.

	Screening	Pre-intervención	Post-intervención
Consentimiento informado	×		
Historia clínica	×		
AVMC / SRx	×		
Evaluación optométrica		×	×
VRSQ			×
TAM			×

AVMC = Agudeza visual mejor corregida; SRx = Sobrerrefracción; TAM = Technology Acceptance Model; VRSQ = Virtual Reality Sickness Questionnaire.

5.5.2. Experimento II

a) Variables primarias

Como variables o medidas de resultado primarias del experimento II de esta tesis doctoral, se evaluaron antes e inmediatamente después de la terapia con el sistema NEIVATECH los siguientes parámetros visuales: refracción bajo cicloplejia, AV mejor corregida para la visión de cerca (40 cm) y lejos (4 m) (determinada con una tabla optométrica estándar basada en optotipos C de Landolt), SC (determinada con el test CSV-1000E), estereopsis (determinada con el test TNO), visión binocular (determinada con el test de 4 puntos de Worth), flexibilidad acomodativa monocular (FAM) (determinada con un "flipper" de ± 2 D), los puntos de ruptura y recobro del PPC (determinados con un estímulo acomodativo de un tamaño 2 líneas logMAR superior al de la AV mejor corregida del ojo ambliope) y los puntos de ruptura y recobro de las VFP y VFN para la visión de cerca (40 cm) y lejos (6 m) (determinados mediante barra de prismas). Cabe destacar que, en todos los casos, las medidas binoculares se obtuvieron de forma previa a las monoculares.

b) Variables secundarias

Como variables o medidas de resultado secundarias de este experimento, se evaluaron la seguridad y usabilidad del sistema NEIVATECH y el grado de satisfacción obtenido por parte de los pacientes con la terapia.

Para evaluar la seguridad del sistema, se empleó el cuestionario SSQ (285) (Anexo 10), al ser el más ampliamente utilizado para la valoración de los efectos adversos asociados al uso de tecnologías de RV en poblaciones clínicas. Este consta de 16 ítems, agrupados en 3 categorías: náuseas, desorientación y oculomotricidad. Cada ítem corresponde a un síntoma cuya intensidad se puntúa a través de una escala de tipo Likert: 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa. Como resultado, se obtienen tres puntuaciones parciales (una para cada categoría) y una puntuación total, que es la suma de las tres puntuaciones parciales dividida entre tres. Los síntomas que figuran en el SSQ comprenden: malestar general, cansancio, dolor de cabeza, vista cansada, dificultad para enfocar, aumento de salivación, sudoración, náuseas, dificultad para concentrarse, pesadez de cabeza, visión borrosa, mareo, vértigo, estómago revuelto y eructación.

Por otro lado, para la evaluación de la usabilidad del sistema se empleó la escala System Usability Scale (SUS) (286) (Anexo 11). Esta consta de 10 ítems que se valoran siguiendo de nuevo una escala de tipo Likert: 1 = totalmente en desacuerdo, 2 = en desacuerdo, 3 = ni de acuerdo ni en desacuerdo, 4 = de acuerdo, 5 = totalmente de acuerdo.

Por último, para la evaluación del grado de satisfacción obtenido con la terapia se utilizó el cuestionario User Satisfaction Evaluation Questionnaire (287) (Anexo 12). Este consta de 6 ítems que también son valorados mediante una escala de tipo Likert: 1 = totalmente en desacuerdo, 2 = en desacuerdo, 3 = ni de acuerdo ni en desacuerdo, 4 = de acuerdo, 5 = totalmente de acuerdo. En este experimento, todos los cuestionarios se administraron a los pacientes inmediatamente después de la intervención (Tabla 5).

Tabla 5. Protocolo del experimento II.

	Screening	Pre-intervención	Post-intervención
Consentimiento informado	×		
Historia clínica	×		
Evaluación optométrica		×	×
SSQ			×
SUS			×
USEQ			×

SSQ = Simulator Sickness Questionnaire; SUS = System Usability Scale; USEQ = User Evaluation Satisfaction Questionnaire.

5.6. Aspectos ético-legales

Los experimentos que forman parte de esta tesis doctoral siguen los principios éticos para la investigación médica en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y han sido aprobados por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Este en su reunión celebrada a fecha 20/12/2021 (Ref.: CASVE-NM-21-516) (Anexo 13). El protocolo del experimento II se encuentra disponible en Clinicaltrials.gov ([NCT04819386](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04819386)).

Antes de realizar cualquier prueba y tras explicar la naturaleza y posibles consecuencias de los experimentos, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los individuos que participaron en el experimento I y de los padres y/o tutores legales de los niños que participaron en el experimento II (Anexos 14 y 15).

La información recogida durante el transcurso de los experimentos que forman parte de esta tesis doctoral se almacenó en una base de datos electrónica segura a la que sólo tuvo acceso el personal investigador del estudio a través de un nombre de usuario y contraseña específicos, respetando la privacidad de los participantes de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Dichos datos sólo estuvieron a disposición del equipo investigador del estudio, los evaluadores finales y los miembros de los CEIm de los centros participantes, aunque podían ser cedidos a otros investigadores designados por el investigador principal siempre al servicio de trabajos relacionados con esta línea de investigación.

5.7. Análisis estadístico

La distribución de los datos se ha descrito con medias y su variabilidad con desviaciones estándar. Para contrastar la normalidad de los datos, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, mientras que para comparar las medias de los parámetros visuales que fueron evaluados antes y después de cada intervención se utilizó la prueba t pareada para aquellas variables que seguían una distribución normal y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para aquellas variables que seguían una distribución no normal. Asimismo, para informar de las puntuaciones obtenidas en los test administrados a los participantes después de cada intervención, se utilizó estadística descriptiva. La significación estadística se fijó en un $p < 0,05$. Todos los análisis que forman parte de esta tesis doctoral se realizaron con la versión 4.3.2 del paquete estadístico R (288).

Para poder comparar las puntuaciones obtenidas en el test de visión estereoscópica TNO antes y después de la terapia en aquellos casos con supresión completa y sin estereopsis medible antes de la intervención, se aplicó el factor Binocular Function Score, una escala validada basada en pruebas clínicas habituales que proporciona una nomenclatura común para registrar la supresión y estereopsis, permitiendo un análisis estadístico de la función binocular más sofisticado que otros métodos de evaluación (289).

6. RESULTADOS

6.1. Sistema NEIVATECH

El software de entrenamiento visual basado en RV NEIVATECH fue instalado en un PC con un procesador Intel® Core™ i5-12400F, una tarjeta gráfica NVIDIA GeForce RTX 3060, un sistema operativo Windows 10 y una memoria RAM de 16 GB. Esto atendió a los requerimientos técnicos que debe tener un PC compatible con el HTC VIVE Pro Eye: procesador Intel® Core™ i5-4590, AMD FX™ 8350 o superior; tarjeta gráfica NVIDIA GeForce GTX 970, AMD Radeon R9 290 o superior; sistema operativo Windows 7, 8.1 o superior y memoria RAM de 4 GB o superior. Para la realización de los experimentos, se adquirieron dos PCs, uno por cada centro de investigación.

La autenticación del personal investigador en el sistema NEIVATECH se realiza a través de un nombre de usuario y contraseña específicos. Una vez introducidas las credenciales, en el caso de ser correctas, se accede al menú de inicio de sesión del sistema (Figura 13). Clicando en el icono “Acceder”, se ingresa a un panel de control en el que se encuentran disponibles distintas funcionalidades (Figura 14). A su vez, el icono “Registro” permite dar de alta o editar directamente a un doctor (terapeuta), el icono “Modo Libre” permite acceder directamente al modo libre de cada juego, y el icono “Salir” permite abandonar la sesión con el sistema y regresar al Escritorio del ordenador.

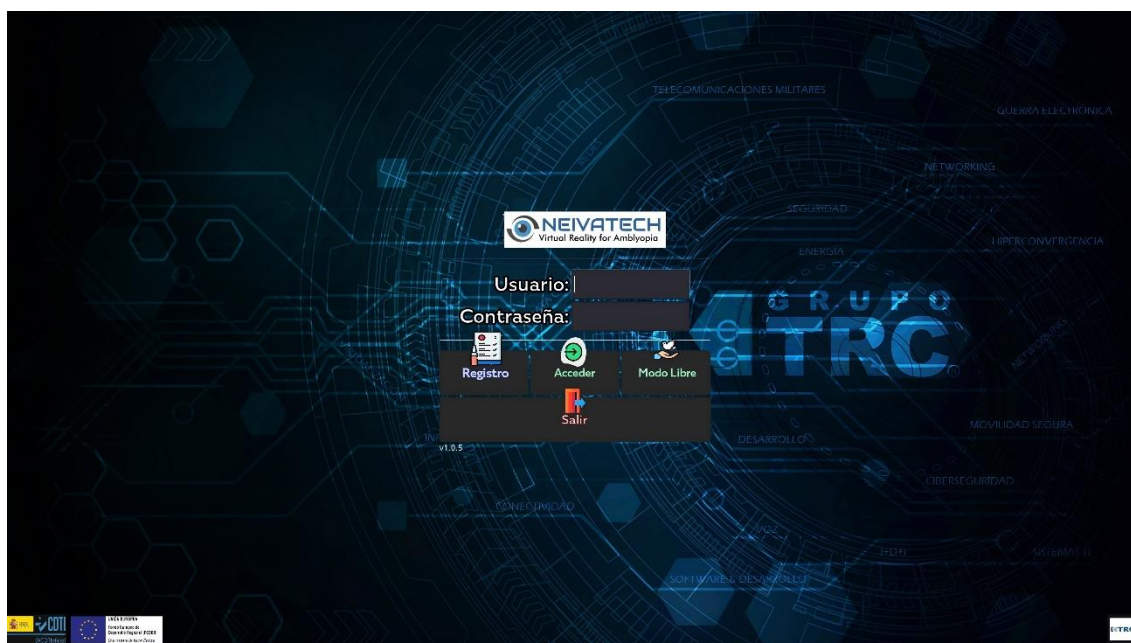


Figura 13. Menú de inicio de sesión del sistema NEIVATECH.



Figura 14. Panel de control del sistema NEIVATECH. El icono “Pacientes” permite dar de alta o editar a pacientes, el icono “Doctores” permite dar de alta o editar a doctores, el icono “Centro” permite dar de alta o editar un centro (cada doctor debe vincularse a un centro), el icono “Representantes” permite dar de alta o editar al representante legal de un paciente, el icono “Modo Libre” permite acceder al modo libre de cada juego y el icono “Login” conduce nuevamente al menú de inicio de sesión.

Antes de comenzar la terapia, el personal investigador (desde su usuario de doctor) debe acceder al menú de “Control de pacientes”, seleccionar un determinado paciente y hacer clic en el icono “Iniciar Sesión” (Figura 15), lo que conduce al menú de “Selección de los escenarios” (Figura 16) en los que transcurren los distintos minijuegos.



Figura 15. Menú de control de pacientes del sistema NEIVATECH.



Figura 16. Menú de selección de escenarios del sistema NEIVATECH.

Cada escenario que conforma el sistema NEIVATECH tiene un minijuego asociado y un "modo libre" que permite al usuario explorar la isla en concreto. Para la realización de la terapia, se seleccionaron 3 escenarios en base a las preferencias manifestadas por los 22 niños que participaron en la valoración de los prototipos de los mismos:

❖ Tropical Isle:

El minijuego integrado en este escenario pretende entrenar la percepción de profundidad estereoscópica, el déficit más frecuente asociado a la ambliopía en condiciones de visión binocular (132). Para ello, se sitúan frente al paciente una agrupación de cajas de tamaño 4x4 que pueden tener dos posibles niveles de profundidad. Cada caja cuenta con un filtro de Gabor cuyas franjas se dispondrán al azar en cuatro direcciones (Figura 10), debiendo el paciente apuntar (mediante el controlador del equipo de RV) y disparar (presionando el gatillo del mismo) a aquellas que incorporen estímulos cuyas franjas estén orientadas en la misma dirección que las de otro estímulo localizado en el centro de la pantalla que sirve de referencia (Figura 17). En función de los fallos o aciertos cometidos, el contraste de los estímulos presentados aumentará o disminuirá conforme a las reglas que rigen el método PEST (280). De este modo, las respuestas del paciente son guiadas en torno a su umbral, determinado en el test inicial realizado antes del comienzo del juego.



Figura 17. Tarea destinada a entrenar la percepción de profundidad estereoscópica en el sistema NEIVATECH. *El círculo rojo engloba al estímulo de referencia cuya disposición de franjas indica qué estímulos se deben disparar con respecto al resto.*

❖ Desert Isle:

El minijuego integrado en este escenario pretende entrenar el efecto de amontonamiento o “crowding”, otro déficit visual característico de los pacientes amblíopes (117, 118). La mecánica de este juego es idéntica a la implementada en el escenario Tropical Isle, sólo que, en este caso, se presenta al paciente un arreglo de globos apelotonados en los que en cada uno figura un filtro de Gabor aleatorio (Figura 18).



Figura 18. Tarea destinada a entrenar el efecto de amontonamiento o “crowding” en el sistema NEIVATECH. *El círculo rojo engloba al estímulo de referencia cuya disposición de franjas indica qué estímulos se deben disparar con respecto al resto.*

❖ Space Isle:

El minijuego integrado en este escenario pretende potenciar los reflejos del paciente a la hora de discriminar la orientación de los filtros de Gabor presentados. En este sentido, la tarea del juego es igual a las implementadas en los escenarios Tropical Isle y Desert Isle, pero la mecánica de juego difiere con respecto a estos. En esta ocasión, en lugar de tener que disparar a los estímulos que correspondan mediante un haz de luz láser que emerge del controlador del equipo de RV, este se convierte en un mazo virtual con el que golpear a una serie de marcianos que asoman en pocos segundos de pequeños cráteres de tamaño 4x4 ubicados en el suelo. Cada marciano sostiene un filtro de Gabor aleatorio, siendo el objetivo golpear a aquellos que porten los estímulos cuyas franjas se orienten en la misma dirección que las de un estímulo de referencia ubicado en el centro de la pantalla (Figura 19), lo que implica el entrenamiento de los movimientos de coordinación ojo-mano. Esta dinámica es similar a la del famoso juego de arcade Whac-A-Mole.



Figura 19. Tarea destinada a entrenar los movimientos de coordinación ojo-mano en el sistema NEIVATECH. *El círculo rojo engloba al estímulo de referencia cuya disposición de franjas indica qué estímulos se deben disparar con respecto al resto.*

6.2. Experimento I

En el experimento I de esta tesis doctoral participaron un total de 10 individuos sanos (3 hombres, 7 mujeres, edad media: $31,80 \pm 6,49$ años). La AV mejor corregida de cerca y de lejos media de la muestra fue de $1,02 \pm 0,63$ y $1,08 \pm 0,10$ decimal, respectivamente, mientras que el equivalente esférico medio de la muestra fue de $-1,08 \pm 1,75$ D en el caso del ojo derecho y $-1,23 \pm 1,71$ D en el caso del ojo izquierdo.

6.2.1. Variables primarias

Los parámetros visuales evaluados antes e inmediatamente después de la intervención se encuentran disponibles en la Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de las variables visuales medidas antes e inmediatamente después de 20 minutos de exposición al sistema NEIVATECH.

Variable visual	Valor pre-	Valor post-	p
CT de cerca (Δ)	$0,80 \pm 4,13$	$1,50 \pm 5,44$	0,382
CT de lejos (Δ)	$0,20 \pm 1,69$	$1,50 \pm 2,37$	0,016*
Estereopsis (arcsec)	$52,50 \pm 29,37$	$43,50 \pm 17,96$	0,257
FAB (cpd)	$6,90 \pm 6,29$	$6,20 \pm 6,00$	0,132
PPA OD (cm)	$14,04 \pm 5,61$	$14,27 \pm 5,42$	0,276
PPA OI (cm)	$14,43 \pm 6,17$	$14,55 \pm 6,07$	0,487
PPC (cm)	$3,70 \pm 4,72$	$4,44 \pm 5,02$	0,223
CA/A	$4,40 \pm 1,58$	$4,00 \pm 0,82$	0,194
Punto de ruptura VFP para visión de cerca (Δ)	$35,00 \pm 6,67$	$33,60 \pm 9,18$	0,157
Punto de recobro VFP para visión de cerca (Δ)	$32,00 \pm 9,49$	$31,70 \pm 10,21$	0,890
Punto de ruptura VFP para visión de lejos (Δ)	$26,80 \pm 1,77$	$28,00 \pm 11,15$	0,260
Punto de recobro VFP para visión de lejos (Δ)	$22,00 \pm 9,57$	$22,50 \pm 10,98$	0,732

Punto de ruptura VFN para visión de cerca (Δ)	14,40 \pm 3,63	14,00 \pm 2,98	0,492
Punto de recobro VFN para visión de cerca (Δ)	12,40 \pm 3,63	11,90 \pm 2,92	0,340
Punto de ruptura VFN para visión de lejos (Δ)	9,00 \pm 3,30	8,20 \pm 2,20	0,234
Punto de recobro VFN para visión de lejos (Δ)	6,40 \pm 2,80	6,00 \pm 2,31	0,480

Δ = Dioptrías prismáticas; Arcsec = Segundos de arco; CA/A = Relación convergencia acomodativa / acomodación; cm = centímetros; cpd = ciclos por grado; CT = cover test; FAB = Flexibilidad acomodativa binocular; OD = ojo derecho; OI = ojo izquierdo; p = p valor; PPA = Punto próximo de acomodación; PPC = Punto próximo de convergencia; VFP = Vergencias fusionales positivas; VFN = Vergencias fusionales negativas.

En la evaluación optométrica realizada tras la exposición al sistema NEIVATECH, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la foria a distancia evaluada con el CT de lejos ($p = 0,016$), pero estas no fueron clínicamente relevantes dado que los parámetros obtenidos se situaron dentro de la normalidad.

6.2.2. Variables secundarias

Tras la exposición al sistema NEIVATECH, no se observaron cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones correspondientes a las categorías de desorientación ($p = 0,197$) y oculomotricidad ($p = 0,317$) del VRSQ, si bien es cierto que estas aumentaron en comparación con las obtenidas antes de la exposición.

Sólo 3 participantes informaron de síntomas de intensidad moderada tras la exposición al sistema (1 cansancio y 2 malestar general), mientras que el resto de síntomas reportados fueron de intensidad leve e incluyeron: dificultad para enfocar ($n = 4$), cansancio ($n = 3$), dolor de cabeza ($n = 3$), pesadez de cabeza ($n = 3$), mareo con los ojos cerrados ($n = 2$) y visión borrosa ($n = 1$) (Tabla 7). Estos hallazgos están en consonancia con los reportados previamente en la literatura científica (290-294) y confirmaron el perfil de seguridad del sistema (295) de forma previa a su empleo en pacientes amblíopes.

Tabla 7. Proporción de participantes que reportaron síntomas leves, moderados, severos o ningún síntoma tras la exposición al sistema NEIVATECH.

Ítems	Escala			
	Ninguno	Leve	Moderado	Severo
Malestar general	80,0%	0,0%	20,0%	0,0%
Cansancio	60,0%	30,0%	10,0%	0,0%
Vista cansada	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dificultad para enfocar	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%
Dolor de cabeza	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%
Pesadez de cabeza	70,0%	30,0%	0,0%	0,0%
Visión borrosa	90,0%	10,0%	0,0%	0,0%
Mareo (con los ojos cerrados)	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%
Vértigo	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%

En cuanto al grado de aceptación al sistema, la proporción de las puntuaciones otorgadas por los participantes tras la exposición a cada dominio del TAM se encuentran disponibles en las Figuras 19, 20, 21 y 22. Por lo general, la mayoría manifestaron estar predispuestos a probar nuevas tecnologías (Figura 20) y todos se mostraron de acuerdo o totalmente de acuerdo en que el sistema les resultó divertido y su uso supuso una experiencia interesante que estarían dispuestos a repetir. Más en concreto, el 70% de participantes consideró que el sistema era agradable, el 80% sintió que la sesión terminase, y el 90% estuvo de acuerdo o totalmente de acuerdo en que disfrutó con el sistema (Figura 21).

Con respecto al dominio de facilidad de uso del TAM, el 80% de participantes se mostró de acuerdo o totalmente de acuerdo en que el sistema era fácil de usar y que les resultaría sencillo adquirir destreza en su manejo. Por otro lado, un 80% declaró estar de acuerdo o totalmente de acuerdo en que le resultaría fácil aprender a utilizar el sistema y un 20% en que sería fácil hacer lo que el sistema les pidiese (Figura 22).

Por último, el 70% de participantes mostró la intención de utilizar el sistema, pero sólo la mitad estuvo de acuerdo o totalmente de acuerdo en que utilizaría un sistema de este tipo con especial frecuencia u otros fines (Figura 23). Cabe destacar que el dominio de utilidad percibida del TAM no fue evaluado al tratarse de individuos sanos.

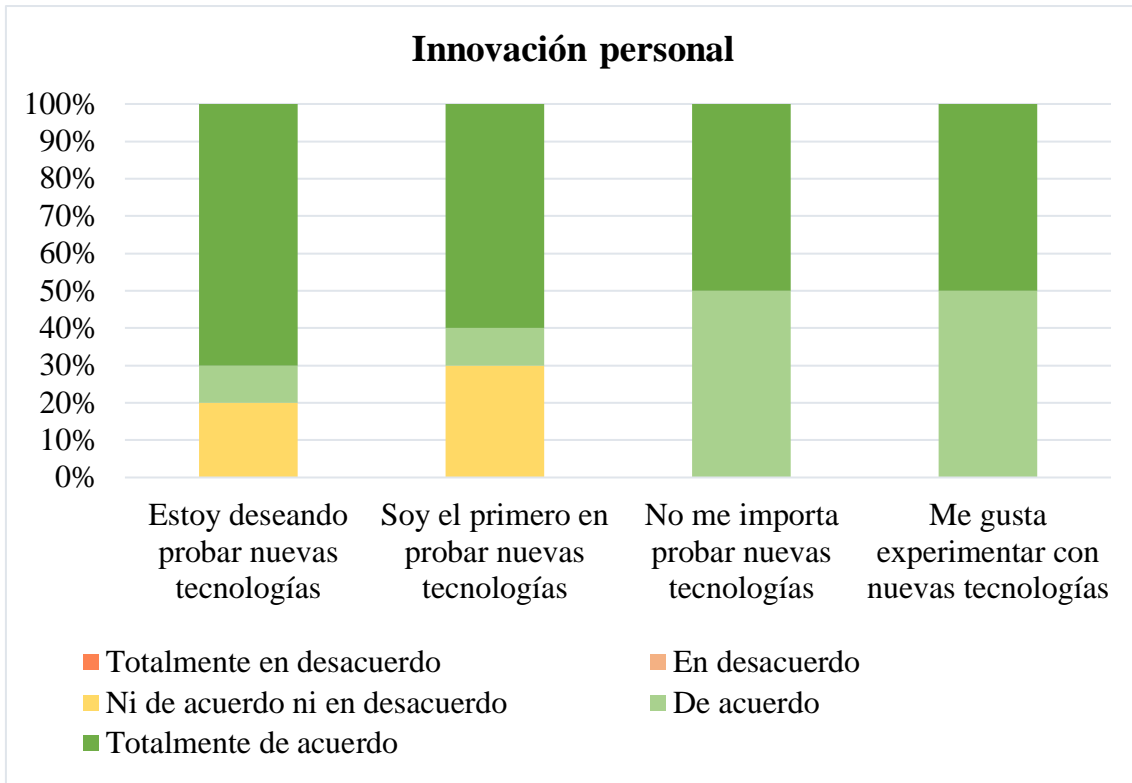


Figura 20. Puntuaciones obtenidas en el dominio “innovación personal” del TAM.

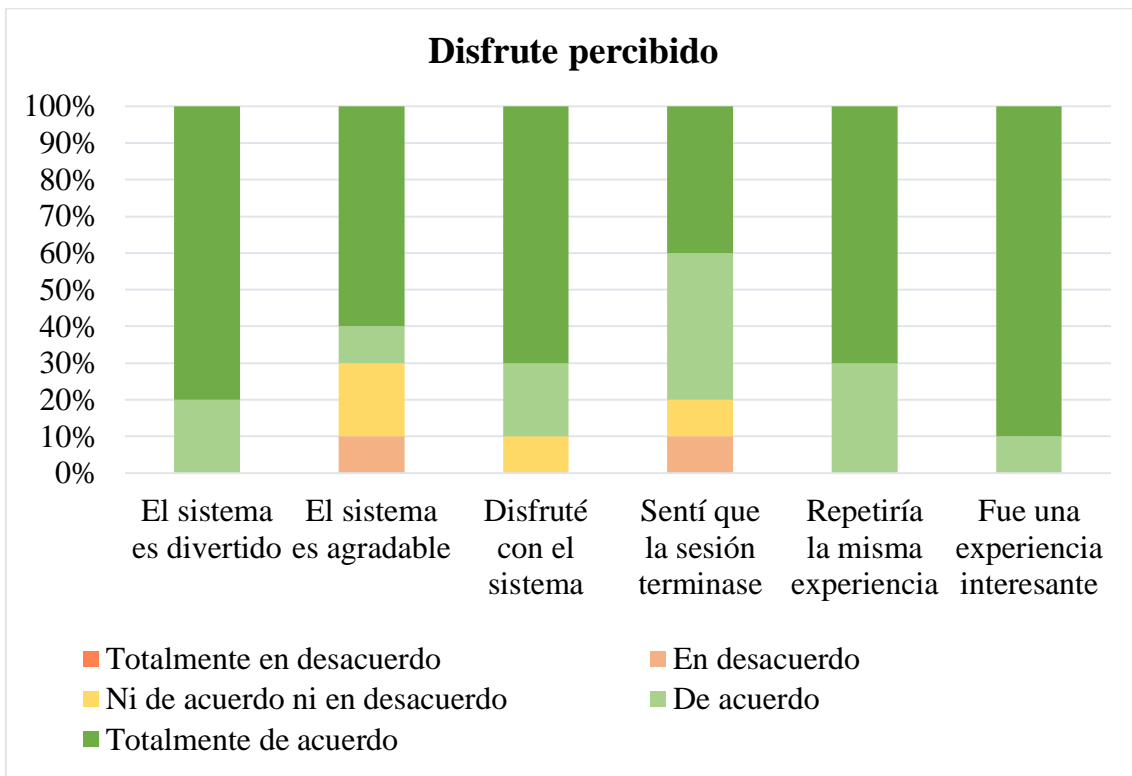


Figura 21. Puntuaciones obtenidas en el dominio “disfrute percibido” del TAM.

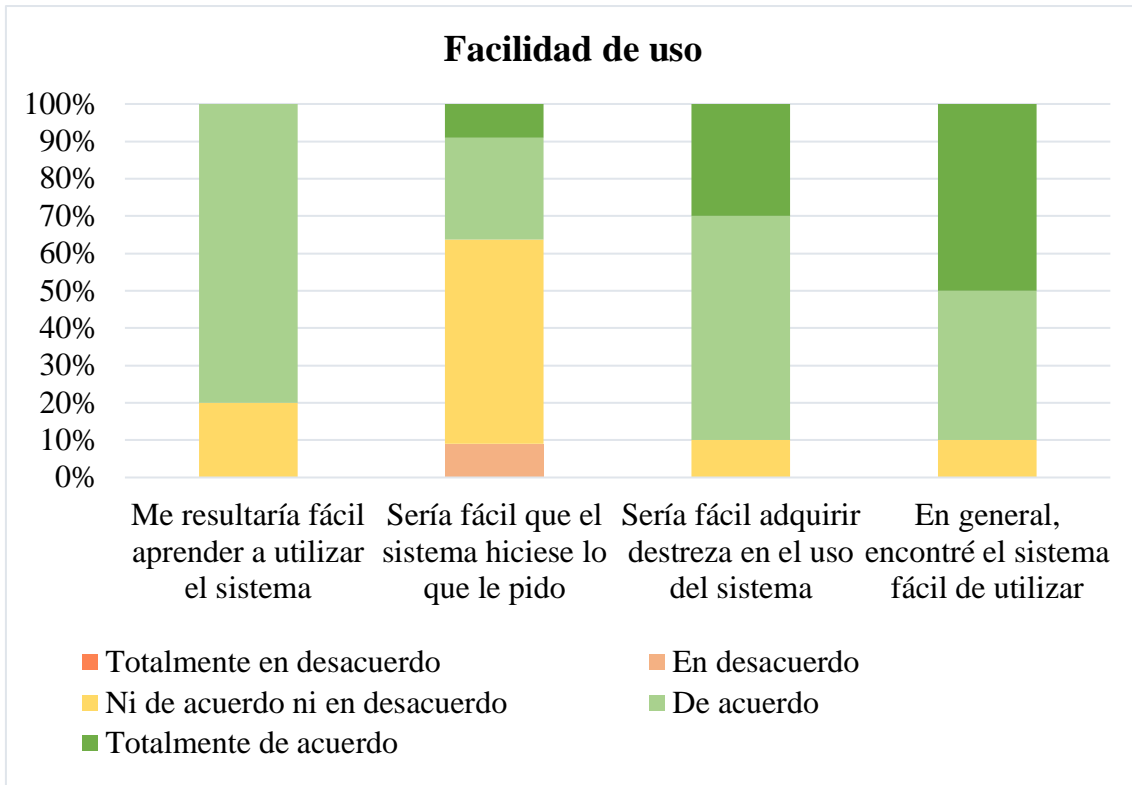


Figura 22. Puntuaciones obtenidas en el dominio “facilidad de uso” del TAM.

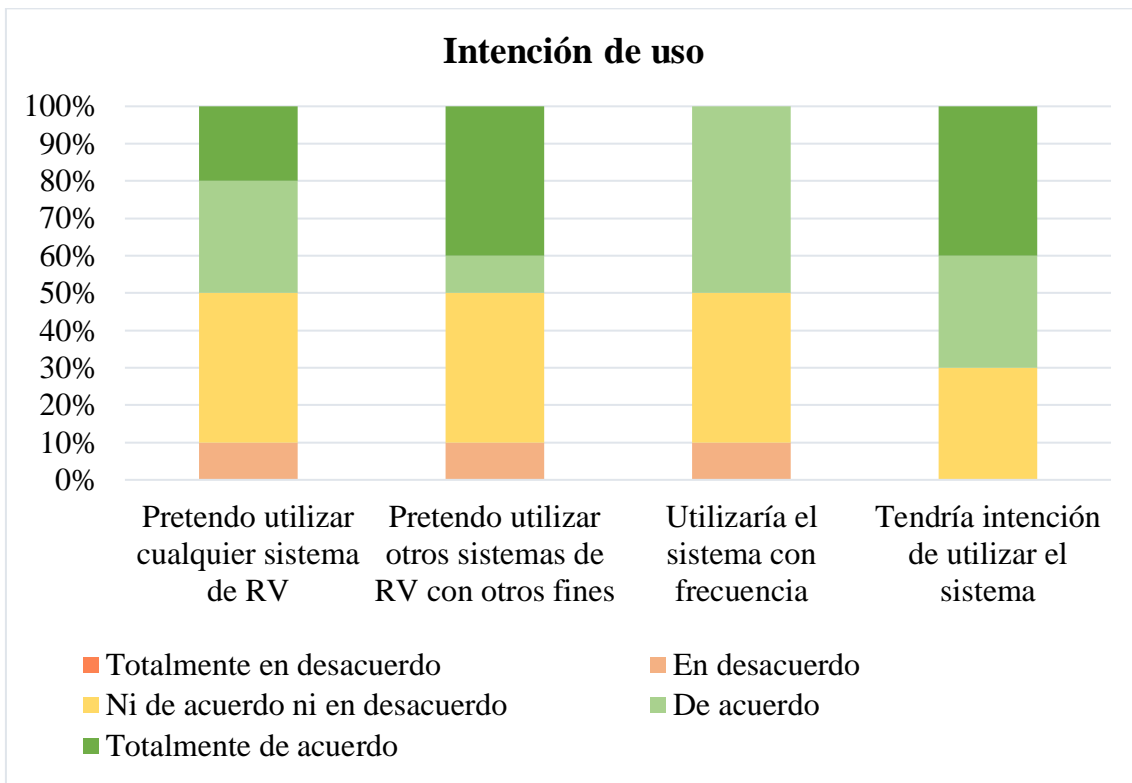


Figura 23. Puntuaciones obtenidas en el dominio “intención de uso” del TAM.

6.2. Experimento II

En el experimento II de esta tesis doctoral participaron un total de 12 pacientes ambliopes incumplidores con la terapia convencional de oclusión o en los que esta había fracasado (6 niños, 6 niñas, edad media: $11,25 \pm 2,45$ años). Del total de los participantes, 8 fueron reclutados en la provincia Valladolid y 4 en la de Alicante (296).

6.2.1. Variables primarias

Los parámetros visuales evaluados antes e inmediatamente después de la intervención se encuentran disponibles en la Tabla 8.

Tabla 8. Comparación de las variables visuales medidas antes e inmediatamente después de 9 horas de terapia con el sistema NEIVATECH.

Variable visual	Valor pre-	Valor post-	p
Equivalente esférico OA (D)	$3,16 \pm 3,87$	$3,28 \pm 3,93$	0,335
Equivalente esférico OD (D)	$1,53 \pm 0,50$	$1,56 \pm 0,75$	0,714
AVMC de cerca OA (logMAR)	$0,46 \pm 0,37$	$0,34 \pm 0,26$	0,022*
AVMC de cerca OD (logMAR)	$0,06 \pm 0,06$	$-0,03 \pm -0,04$	0,022*
AVMC de lejos OA (logMAR)	$0,43 \pm 0,29$	$0,36 \pm 0,29$	0,308
AVMC de lejos OD (logMAR)	$-0,03 \pm -0,08$	$-0,05 \pm -0,07$	0,397
SC 3 cpd OA	$1,69 \pm 1,63$	$1,77 \pm 1,85$	0,315
SC 6 cpd OA	$1,75 \pm 1,70$	$1,90 \pm 1,91$	0,067
SC 12 cpd OA	$1,40 \pm 1,47$	$1,50 \pm 1,54$	0,154
SC 18 cpd OA	$1,03 \pm 1,03$	$1,02 \pm 0,96$	0,866
SC 3 cpd OD	$1,80 \pm 1,78$	$1,91 \pm 1,93$	0,133
SC 6 cpd OD	$2,02 \pm 1,99$	$2,11 \pm 2,14$	0,055
SC 12 cpd OD	$1,67 \pm 1,69$	$1,75 \pm 1,76$	0,183
SC 18 cpd OD	$1,18 \pm 1,25$	$1,33 \pm 1,25$	0,083
TNO BFS (arcsec)	$2,81 \pm 2,38$	$2,41 \pm 2,23$	0,045*
Test Worth (arcsec)	$306,66 \pm 350,00$	$302,00 \pm 325,00$	0,713
FAM OA (cpd)	$7,29 \pm 7,75$	$7,95 \pm 11,00$	0,475

FAM OD (cpd)	12,58 ± 13,50	13,68 ± 16,00	0,556
PPC ruptura (cm)	5,58 ± 4,00	4,36 ± 3,00	0,310
PPC recobro (cm)	7,71 ± 6,00	8,33 ± 6,50	0,575
Punto de ruptura VFP para visión de cerca (Δ)	16,70 ± 14,00	12,90 ± 12,00	0,101
Punto de recobro VFP para visión de cerca (Δ)	11,80 ± 9,00	8,54 ± 6,00	0,247
Punto de ruptura VFP para visión de lejos (Δ)	11,45 ± 12,00	11,63 ± 12,00	0,918
Punto de recobro VFP para visión de lejos (Δ)	8,30 ± 9,00	6,72 ± 8,00	0,617
Punto de ruptura VFN para visión de cerca (Δ)	19,27 ± 16,00	12,20 ± 10,00	0,087
Punto de recobro VFN para visión de cerca (Δ)	12,80 ± 13,00	7,60 ± 8,00	0,075
Punto de ruptura VFN para visión de lejos (Δ)	12,63 ± 8,00	6,40 ± 6,00	0,012*
Punto de recobro VFN para visión de lejos (Δ)	5,00 ± 4,00	3,60 ± 4,00	0,009*

Δ = Dioptrías prismáticas; Arcsec = Segundos de arco; AVMC = Agudeza visual mejor corregida; BFS = Binocular Function Score, cm = Centímetros; cpd = Ciclos por grado; D = Dioptrías; FAM = Flexibilidad acomodativa monocular; logMAR = Logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución; OA = Ojo ambliope; OD = Ojo dominante; p = p valor; PPC = Punto próximo convergencia; SC = Sensibilidad al contraste; VFP = Vergencias fusionales positivas; VFN = Vergencias fusionales negativas.

Tras la terapia con el sistema NEIVATECH, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la AV mejor corregida de cerca tanto del ojo ambliope (p = 0,022) como del ojo dominante (p = 0,022) (Figura 24), los puntos de ruptura (p = 0,012) y recobro (p = 0,009) de las VFN para la visión de lejos, y las puntuaciones obtenidas en el test TNO tras aplicarse el factor Binocular Function Score (289) (p = 0,045) (Figura 25). En otros parámetros visuales de importancia, como la AV mejor corregida de lejos de ambos ojos, hubo una tendencia a la mejora, pero esta no alcanzó la significancia estadística.

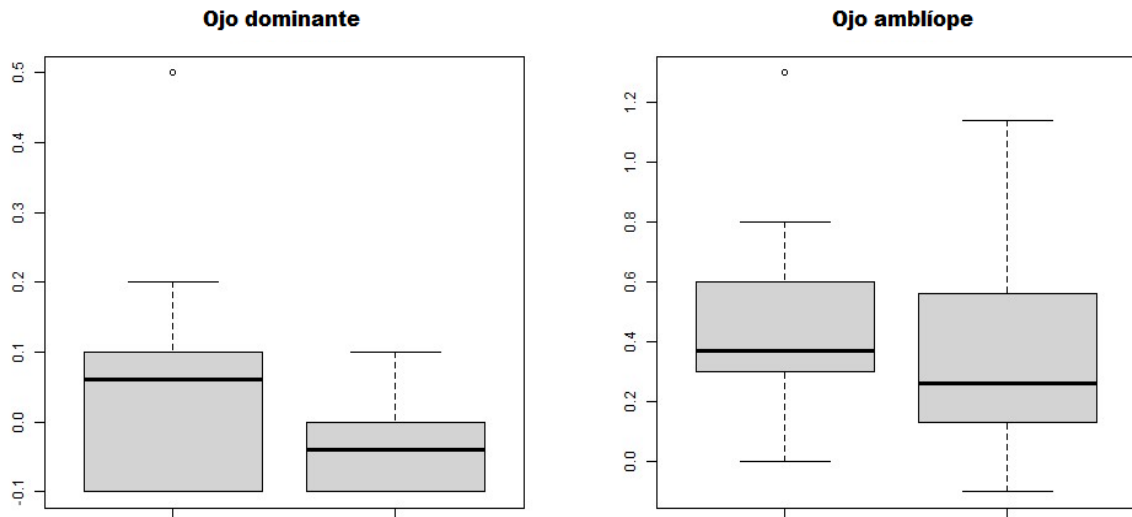


Figura 24. Comparación de la AV mejor corregida de cerca tanto del ojo ambliope como del ojo dominante antes y después de la intervención.

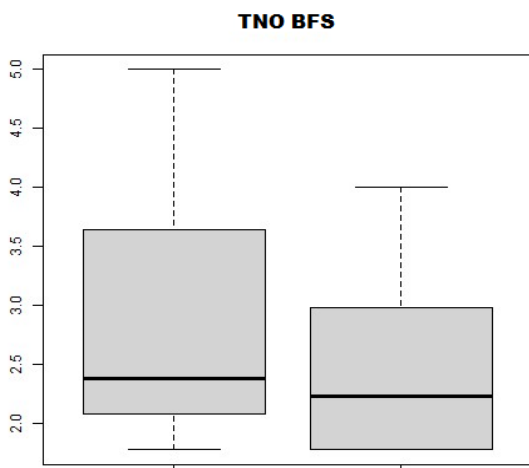


Figura 25. Comparación de las puntuaciones obtenidas en el test TNO tras aplicarse el factor BFS (289) antes y después de la intervención.

6.2.2. Variables secundarias

En el cuestionario SSQ administrado para evaluar la seguridad del sistema tras la terapia, 3 pacientes reportaron síntomas de intensidad severa (dificultad para enfocar, dificultad para concentrarse y eructación) y 7 de intensidad moderada, entre los que se incluyeron dolor de cabeza (n = 1), pesadez de cabeza (n = 3), cansancio (n = 1), sudoración (n = 2) y vista cansada (n = 2). El resto de síntomas notificados fueron leves y comprendieron la mayoría de los englobados en el SSQ, salvo vértigo y eructación (Tabla 9).

Tabla 9. Proporción de pacientes que reportaron síntomas leves, moderados, severos o ningún síntoma tras la terapia con el sistema NEIVATECH.

Ítems	Escala			
	Ninguno	Leve	Moderado	Severo
Malestar general	83,33%	16,66%	0,0%	0,0%
Cansancio	41,66%	33,33%	25,0%	0,0%
Dolor de cabeza	58,33%	33,33%	8,33%	0,0%
Vista cansada	41,66%	41,66%	16,66%	0,0%
Dificultad para enfocar	66,66%	25,0%	0,0%	8,33%
Aumento de salivación	83,33%	16,66%	0,0%	0,0%
Sudoración	58,33%	25,0%	16,66%	0,0%
Náuseas	91,66%	8,33%	0,0%	0,0%
Dificultad para concentrarse	83,33%	8,33%	0,0%	8,33%
Pesadez de cabeza	33,33%	41,66%	25,0%	0,0%
Visión borrosa	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%
Mareo (con los ojos abiertos)	83,33%	16,66%	0,0%	0,0%
Mareo (con los ojos cerrados)	83,33%	16,66%	0,0%	0,0%
Vértigo	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Estómago revuelto	83,33%	16,66%	0,0%	0,0%
Eructación	91,66%	0,0%	0,0%	8,33%

Las percepciones de los pacientes con respecto a la usabilidad del sistema recogidas en la escala SUS fueron en general buenas, con la excepción del ítem 1, en el que sólo un 25% de los pacientes se mostró de acuerdo o totalmente de acuerdo en que les gustaría utilizar el sistema frecuentemente. No obstante, a todos les pareció fácil de utilizar, con más del 80% considerando que sus funciones estaban bien integradas (Figura 26). De igual modo, más del 80% de los pacientes estuvo en desacuerdo o totalmente en desacuerdo en que el sistema resultaba demasiado complejo, un 75% no creyó necesario saber bastantes cosas antes de poder utilizarlo, y aproximadamente un 60% no consideró necesario el apoyo de personal experto para poder utilizarlo. Por otro lado, alrededor del 40% de los pacientes declaró estar de acuerdo o totalmente de acuerdo en cuanto a que el sistema NEIVATECH era demasiado incoherente o resultaba incómodo de utilizar (Figura 27).

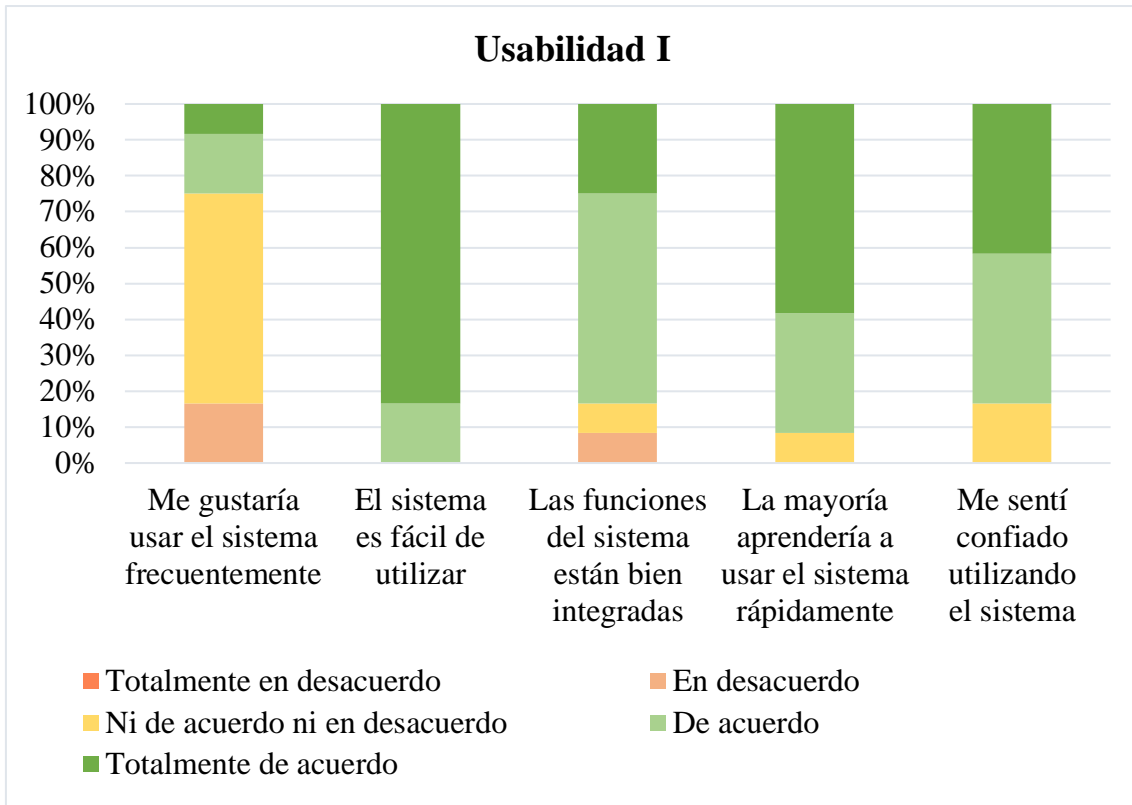


Figura 26. Puntuaciones obtenidas en la escala SUS (I).

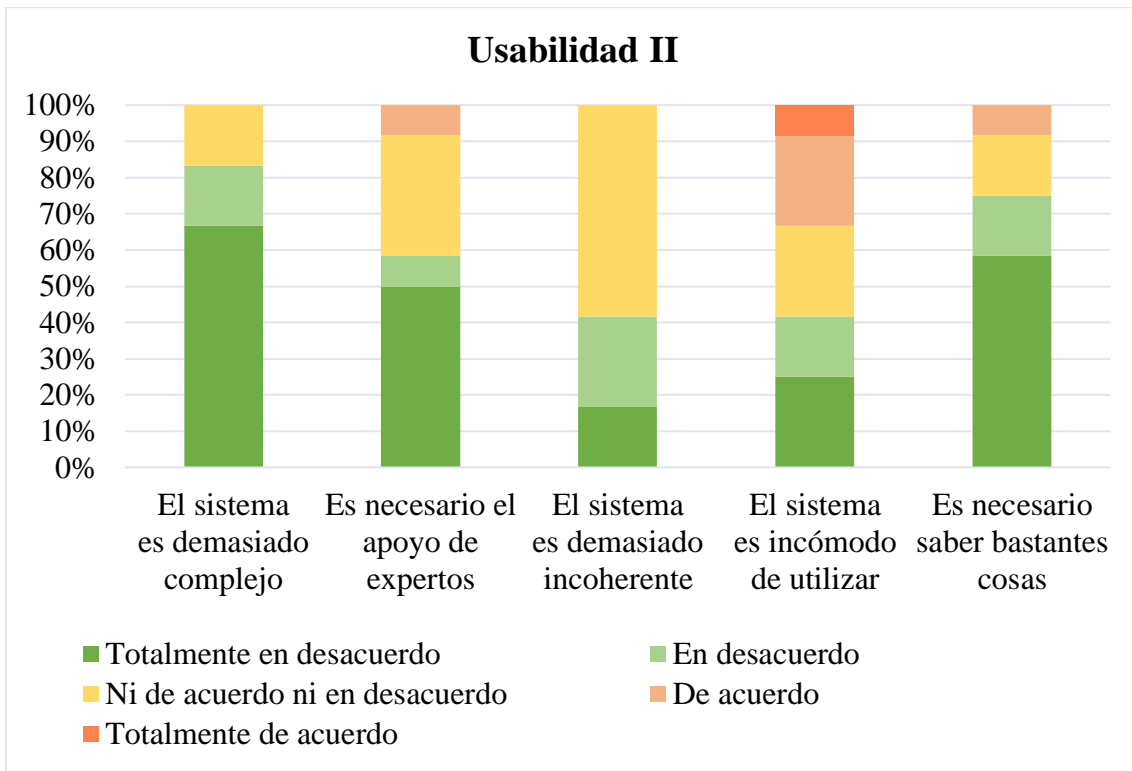


Figura 27. Puntuaciones obtenidas en la escala SUS (II).

El grado de satisfacción de los pacientes con la terapia se evaluó en último lugar a través del cuestionario USEQ, obteniéndose igualmente buenos resultados. Entre estos, destaca que el 75% de los pacientes manifestó estar de acuerdo o totalmente de acuerdo en haber disfrutado de su experiencia con el sistema. A su vez, más del 90% de los pacientes creyó haber tenido éxito utilizando el sistema y que la información proporcionada por el mismo era clara. Por otra parte, todos los pacientes afirmaron haber podido controlar el sistema, con más del 90% no habiendo sentido molestias durante su experiencia con el mismo. Por último, más del 80% de los participantes consideró que el uso del sistema NEIVATECH podría contribuir a su proceso de rehabilitación (Figura 28).

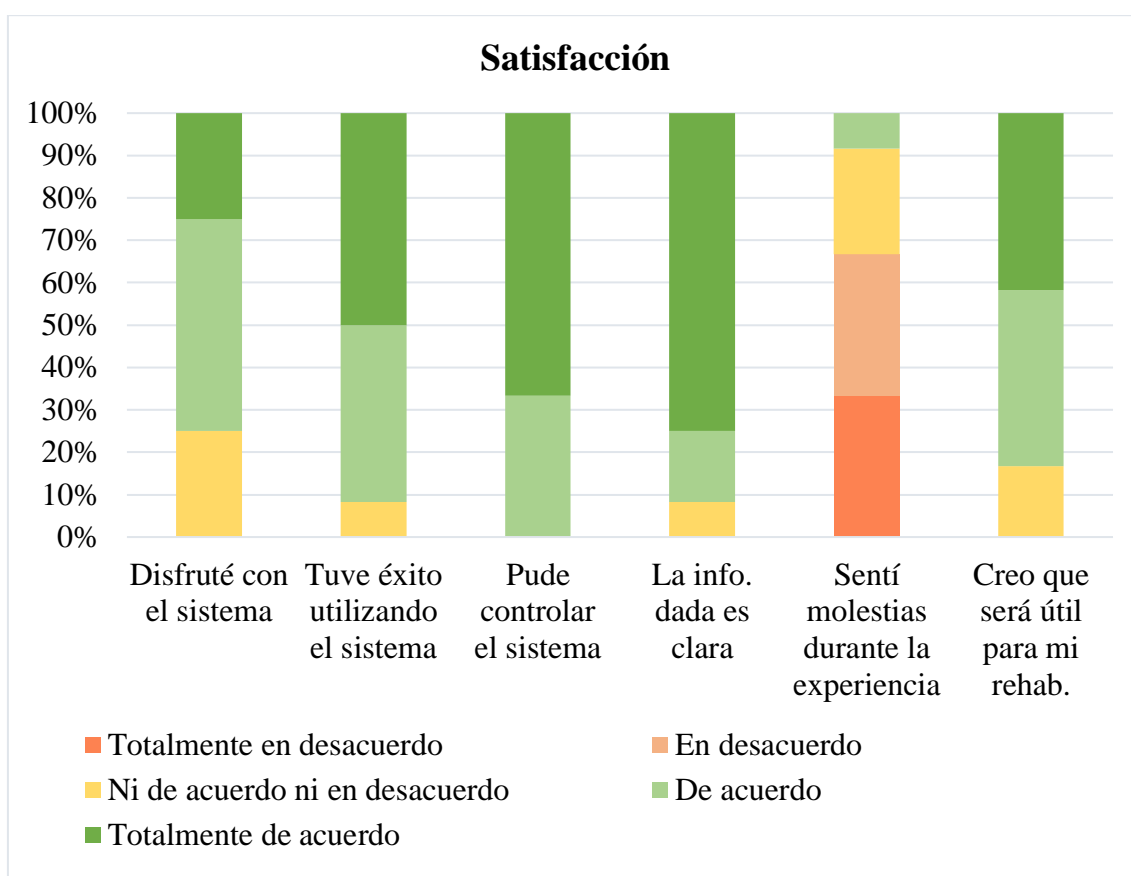


Figura 28. Puntuaciones obtenidas en el cuestionario USEQ.

El análisis estadístico de los resultados de los test administrados inmediatamente después de la intervención no reveló ninguna asociación entre las respuestas proporcionadas por los pacientes a uno u otro test. Del mismo modo, tampoco se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre las respuestas proporcionadas a los test y las mejoras clínicas observadas en los parámetros visuales evaluados tras la intervención.

7. DISCUSIÓN

7.1. Sistema NEIVATECH

El sistema NEIVATECH ha sido diseñado como un SG para proporcionar entrenamiento binocular a pacientes amblíopes combinando los conceptos de aprendizaje perceptivo y entrenamiento dicóptico en un entorno de RV interactivo e inmersivo.

Debido a la capacidad de los dispositivos HMD de presentar contenido distinto a cada ojo de forma simultánea (274), se ha escogido esta tecnología como medio para la provisión de la terapia en nuestro estudio. Dentro de esta línea de investigación, otros autores han optado por el uso de ciberscopios (255), gafas especiales con filtros rojo/verde (259, 260) o gafas de obturación con filtros potenciadores para el ojo amblíope y reductores para el ojo dominante (257, 258, 261), en virtud probablemente de su menor coste, pero estos no son capaces de proporcionar una experiencia realmente inmersiva. Por otro lado, entre los estudios identificados a fecha de redacción de esta tesis que evalúan el uso de dispositivos HMD con este fin (256, 262-268), este es, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, el único en el que se emplea el HMD HTC VIVE Pro Eye.

La tarea de aprendizaje perceptivo integrada en NEIVATECH consiste en discriminar la orientación de filtros de Gabor que sólo son presentados al ojo amblíope, de modo similar a la empleada en el videojuego de acción cuya validación fue realizada por Gambacorta et al. (249, 250). Este enfoque dicóptico pertenece al denominado tratamiento binocular interactivo (297), por el cual se presentan diferentes partes de una misma escena visual a cada ojo mientras el paciente ve un vídeo o juega a un videojuego que requiere sumación binocular, en contraposición con otros métodos de estimulación dicóptica en los que se presentan imágenes de alto contraste al ojo amblíope y bajo contraste al ojo dominante o se degrada directamente la imagen visual que recibe el ojo dominante.

Hasta donde sabemos, este es el primer software de entrenamiento visual basado en RV que emplea el método psicofísico Best PEST (278) para la modificación en tiempo real del contraste de los estímulos presentados (dificultad de la tarea), lo que constituye una innovación a tener en cuenta. Con este método, además, el rendimiento del paciente en la prueba es guiado en torno a su umbral de contraste, por lo que constituye una opción de tratamiento personalizada. Como aspectos negativos, el sistema requirió un equipamiento costoso y el desplazamiento de los pacientes al espacio donde fue instalado.

7.2. Hallazgos principales

7.2.1. Experimento I

En el experimento I de esta tesis doctoral, se evaluaron los efectos sobre la función visual producidos por la exposición al sistema desarrollado en una muestra de individuos sanos y se determinó su perfil de seguridad y grado de aceptación.

La evaluación de estos parámetros se considera un paso previo necesario a la utilización de estos sistemas por parte de poblaciones clínicas, ya que permite identificar y mitigar los riesgos y vulnerabilidades que pudiesen surgir y con ello garantizar la participación y retención de los pacientes de cara a futuros estudios (298).

De cara a la realización de este experimento, se contó con la participación voluntaria de 10 individuos sanos (3 hombres, 7 mujeres, edad media: $31,80 \pm 6,49$ años) con una AV mejor corregida en cada ojo superior a 0,9 decimal, sin antecedentes de patología ocular o sistémica y con menos de 0,75 D de sobrerrefracción en caso de hipermetropía. Aunque el número de participantes parece pequeño, los tamaños muestrales inferiores a 30 pueden ser adecuados para alcanzar la saturación en los estudios de viabilidad (299), y pese a que el sistema desarrollado como tal va dirigido a niños, para esta fase preliminar se optó por la inclusión de individuos adultos en línea con otros estudios (290-294).

En condiciones normales, el sistema visual humano espera que las distancias de vergencia y acomodación coincidan. Sin embargo, esto no ocurre cuando al usuario se le presentan imágenes proyectadas a través de un dispositivo HMD. Este fenómeno visual, conocido como conflicto de acomodación-convergencia, contribuye a la aparición de fatiga ocular y otro tipo de molestias relacionadas con la visualización de entornos 3D, especialmente durante periodos prolongados (300). En el experimento llevado a cabo, no se observaron diferencias significativas en los parámetros evaluados relacionados con estas funciones visuales, lo que podría deberse al reducido periodo de exposición al que se sometió a los participantes en comparación con otros estudios (291, 293, 294). Otros autores también han informado de un aumento significativo del PPA y el PPC tras el uso de videojuegos de RV (292, 293) o la visualización de pantallas 3D (301) durante periodos de exposición de 30 minutos. Sin embargo, esto no se observó en nuestro experimento.

La única diferencia estadísticamente significativa encontrada en este experimento tras los 20 minutos de exposición al sistema NEIVATECH estuvo en la foria a distancia evaluada con el CT ($p = 0,016$), con una tendencia hacia valores más endofóricos, pero este cambio no fue clínicamente relevante puesto que los valores obtenidos se encontraron dentro del rango fisiológico normal. Yoon et al. (293) et al. también informaron de este hallazgo en un ECA en el que se compararon los efectos sobre la función visual producidos por el uso de videojuegos en un teléfono móvil o en un HMD, junto con cambios en el PPA, el PPC, la estereopsis y el retraso acomodativo. Sin embargo, en su caso el periodo de exposición empleado fue de 2 horas. Esto sugiere que el cambio detectado en nuestro estudio podría deberse al tamaño muestral empleado o a las características basales de los participantes, que mostraron una heteroforia media basal hacia la endoforia (Tabla 6).

Otro efecto adverso típicamente relacionado con la utilización de dispositivos HMD es el denominado “mareo del simulador” o “cibermareo”, un subtipo de mareo por movimiento que comprende una serie de síntomas entre los que se incluyen malestar general, dolor de cabeza, fatiga, somnolencia, desorientación, vértigo y náuseas, principalmente (302). En nuestro experimento, la presencia de estos síntomas fue evaluada antes e inmediatamente después de la exposición al sistema a través del VRSQ (283), una versión abreviada del comúnmente utilizado SSQ. En contraposición con otros estudios (294), no observamos diferencias significativas en cuanto a la sintomatología percibida por los pacientes antes y después, si bien es cierto que las puntuaciones obtenidas en el VRSQ correspondientes a la categoría de oculomotricidad y desorientación fueron mayores tras la exposición al sistema ($p = 0,197$ y $0,317$, respectivamente), siendo los cambios más pronunciados en el área oculomotora. En total, 6 de 10 participantes reportaron al menos un efecto adverso tras la exposición al sistema, lo que implica una tasa de ocurrencia del 60%, similar a la observada en otros estudios dentro de esta línea de investigación (303, 304).

Un parámetro que ha sido evaluado con menor frecuencia en lo relativo al desarrollo de terapias basadas en RV es el grado de aceptación al sistema. En general, los resultados de aceptación observados en nuestro experimento fueron buenos en términos de facilidad de uso y disfrute percibido, existiendo un menor grado de acuerdo en cuanto al dominio de intención de uso se refiere. Esto puede deberse a que el sistema NEIVATECH se diseñó intencionalmente para niños y en este caso se evaluaron individuos adultos sanos, lo que podría haber condicionado su actitud con respecto al uso del sistema.

7.2.2. Experimento II

En el experimento II de esta tesis doctoral, se evaluaron los efectos sobre la función visual producidos por la terapia con el sistema desarrollado en una muestra de niños ambliopes incumplidores con la terapia convencional de oclusión o en los que esta había fracasado y se determinaron la usabilidad y seguridad del sistema, así como el grado de satisfacción obtenido por parte de los pacientes con la terapia.

Para ello, se reclutaron niños ambliopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta había fracasado, en concordancia con otros estudios (255, 256, 258, 267). Estos pacientes presentan un pronóstico desfavorable en comparación con aquellos que no han recibido tratamiento previo para la ambliopía, pero la decisión de incluirlos se basó en la suposición de que podrían mostrar una mayor predisposición a participar en el estudio. Un factor limitante para la inclusión de los pacientes fue la DIP mínima permitida por el HMD utilizado (61 mm), por lo que se aceptó un margen de 5 mm, ampliándose hasta los 56 mm. Para el control de las variables confusoras que pudieran distorsionar el efecto de la intervención, se solicitó a los participantes el empleo de la mejor corrección refractiva (305) y la ausencia de recepción de cualquier otro tratamiento para la ambliopía durante los 2 meses previos a su inclusión. El resto de criterios de elegibilidad establecidos fueron aquellos propios de los estudios de investigación clínica en ambliopía, con la excepción de que en nuestro caso se permitió la inclusión de pacientes con una diferencia interocular de AV de 1 línea logMAR. Esta diferencia se considera clínicamente más marginal, pero aun así no atiende a la confiabilidad test-retest de la prueba (119).

Si se analiza el régimen de entrenamiento seguido por los distintos estudios que evalúan el uso de tecnologías basadas en RV para el tratamiento de la ambliopía, se observa que el número total de sesiones difiere entre ellos. Sin embargo, en la mayoría se establece un periodo de intervención de 1 a 3 meses, así como una duración media aproximada de 20-60 minutos por sesión. En base a esto, se diseñó un protocolo de intervención consistente en un total de 18 sesiones de terapia, de 30 minutos de duración cada una, repartidas a lo largo de 1 mes. Este tiempo de intervención (9 horas en total) es superior al utilizado en los estudios sobre el sistema I-BiT™ (255-260) y el juego dicóptico Diplopia (262), pero menor que el empleado en los estudios sobre la plataforma Luminopia One™ (265-268), si bien es cierto que esta última terapia se realizó en régimen domiciliario.

A lo largo de los 18 meses en los que permaneció activo el estudio, se incluyeron un total de 12 pacientes ambliopes incumplidores con la terapia convencional de oclusión o en los que esta había fracasado (6 niños, 6 niñas, edad media: $11,25 \pm 2,45$ años). A pesar de que el tamaño muestral del experimento a priori puede parecer pequeño, coincide con los empleados en otros estudios piloto que evalúan el uso de terapias basadas en RV para el tratamiento de la ambliopía (255-257, 261, 262, 265, 267).

a) Variables primarias

Tras la terapia con el sistema NEIVATECH, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la AV mejor corregida de cerca tanto del ojo ambliope ($p = 0,022$) como del ojo dominante ($p = 0,022$), los puntos de ruptura ($p = 0,012$) y recobro ($p = 0,009$) de las VFN para la visión de lejos, y las puntuaciones obtenidas en el test TNO tras aplicarse el factor Binocular Function Score (289) para contabilizar aquellos casos con supresión completa y sin estereopsis medible antes de la terapia ($p = 0,045$). Cabe destacar que, de tres pacientes en los que la estereopsis no podía determinarse antes del comienzo de la intervención, esto sólo sucedió en un individuo tras la terapia con el sistema. Utilizando el método descrito por Stewart et al. (306), que permite calcular la proporción del cambio obtenido en la visión tras una determinada intervención, se observó una mejora media del 24% en la AV de cerca y del 15% en la AV de lejos en nuestro estudio.

Las mejoras de AV observadas en este experimento contrastan con las obtenidas en otros que evalúan tecnologías similares para el tratamiento de la ambliopía. No obstante, debe tenerse en cuenta que aunque los cambios producidos por nuestra terapia en la AV fueron modestos, tuvieron lugar en un grupo de pacientes que se encontraban fuera del periodo óptimo de plasticidad del sistema visual (120) y que, en algunos casos, habían fracasado con el tratamiento convencional de oclusión. Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios que evalúan el uso de tecnologías basadas en RV en pacientes ambliopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta ha fracasado (256, 258, 267), estos se asemejan entre sí, a excepción del estudio realizado por Waddingham et al. (255), en el que la edad media de los participantes fue de 6,25 años. Por otra parte, la tendencia hacia la mejora de la AV de lejos identificada en nuestro estudio sugiere que un mayor tiempo de intervención podría hacer que esta alcanzase la significancia, lo que constituye un aspecto a considerar de cara a la planificación de futuros estudios.

En cuanto a la estereopsis, los resultados reportados por los distintos estudios realizados en este ámbito han sido inconsistentes, con algunos que informan de mejoras (256, 261-263, 266, 267), y otros que no informan de la existencia de diferencias estadísticamente significativas en comparación con un grupo control (258, 260, 268). Por ejemplo, Cleary et al. (256) observaron algunas mejoras individuales en el alcance de la fusión y la AV estereoscópica tras 3,3 horas de terapia con el sistema I-BiT™ en su muestra de pacientes ambliopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta había fracasado. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la estereopsis entre la visualización pasiva de películas I-BiT™ y la práctica de videojuegos I-BiT™ y no I-BiT™ durante un periodo similar en un ECA posterior realizado por Herbison et al. (258) en el que 67 de los 75 participantes habían fracasado con la terapia convencional de oclusión. Seguramente, el estudio más parecido al nuestro en este aspecto sea el llevado a cabo por Elhusseiny et al. (267), en el que tampoco se encontró una mejora significativa en la AV de lejos de la muestra, pero sí en la AV estereoscópica ($p < 0,001$).

Un parámetro visual que raramente ha sido tenido en cuenta en los estudios que evalúan el uso de tecnologías basadas en RV para el tratamiento de la ambliopía son las vergencias fusionales, movimientos simultáneos de los ojos en direcciones opuestas necesarios para fijar y estabilizar la imagen retiniana (307). En este contexto, cuando los ojos se mueven hacia adentro se habla de VFP, mientras que cuando se mueven hacia afuera se habla de VFN. Para su evaluación, se aumenta la demanda de la vergencia mediante una barra de prismas hasta que se interrumpe la fusión y el paciente informa de visión doble (punto de ruptura) y, a continuación, se reduce la demanda de la vergencia hasta que se recupera la fusión y el paciente informa de visión única (punto de recobro) (308).

Tras la realización de la terapia, se observó una mejora significativa tanto en el punto de ruptura ($p = 0,012$) como de recobro ($p = 0,009$) de las VFN para la visión de lejos. Esto puede deberse a la mejora producida en la estereopsis, puesto que se trata de parámetros íntimamente relacionados. No obstante, en el estudio piloto realizado por Vedamurthy et al. (261), en el que se observó una mejora significativa de la estereopsis, no se produjeron cambios significativos en el ruido de vergencia tras el entrenamiento, si bien es cierto que esta medida se evaluó a través de un método subjetivo. Otra posible explicación para la mejora observada en los rangos de VFN y no VFP podría ser la presencia de endoforia o endotropía como una característica basal común en los sujetos participantes.

b) Variables secundarias

La seguridad del sistema fue una medida de resultado fundamental de este estudio, a pesar de la existencia de evidencia que indica que los dispositivos HMD son en su mayoría bien tolerados por niños pequeños y adolescentes (309, 310). Para su evaluación, se administró a los pacientes inmediatamente después de la intervención el cuestionario SSQ (285). En este, todos los participantes informaron de al menos un síntoma de intensidad leve tras la finalización de la terapia, mientras que 3 y 7 reportaron síntomas de intensidad grave y moderada, respectivamente. Entre los síntomas más comunes encontrados, se incluyeron pesadez de cabeza (66,66%), cansancio (58,33%) y vista cansada (58,33%) (Tabla 9). No obstante, estos fueron en general leves y no motivaron el abandono del estudio por parte del paciente. Otros estudios realizados en este ámbito han evaluado la seguridad como la frecuencia y tipo de eventos adversos reportados por el propio paciente (257, 268) o la aparición de diplopía, heterotropía, empeoramiento de la AV o acontecimientos adversos imprevistos (265, 266), y no a través de un cuestionario validado.

Otro aspecto que se consideró apropiado evaluar fue la usabilidad del sistema, entendida como la facilidad de uso y aprendizaje de una herramienta en particular con la finalidad de alcanzar un objetivo concreto. Para ello, se empleó el cuestionario SUS (286), que ha sido utilizado con anterioridad para valorar la usabilidad de distintos sistemas de RV en otros ámbitos (311-313). Tras la finalización de la terapia, todos los pacientes estuvieron de acuerdo o muy de acuerdo en que el sistema era fácil de usar, y más de un 90% en que la mayoría de personas aprendería a utilizarlo rápidamente. Sin embargo, se observó una menor disposición a usar el sistema con frecuencia, lo que podría deberse a la necesidad de desplazarse al centro donde este se encontraba instalado.

Finalmente, se evaluó la satisfacción obtenida por los pacientes con la terapia a través del cuestionario USEQ (287). En este sentido, un 75% declaró estar de acuerdo o totalmente de acuerdo en haber disfrutado de su experiencia con el sistema. Esta tasa de satisfacción es ligeramente inferior a la observada en otros estudios similares en los que la terapia se realizó en régimen domiciliario (265-268). También hay que destacar que, pese a que más del 80% de los participantes consideró que el uso del sistema sería útil para su proceso de rehabilitación, esta percepción no se correlacionó con la mejora clínica objetivada en la evaluación optométrica realizada al término de la intervención.

7.3. Fortalezas y limitaciones

Los experimentos de los que se compone esta tesis doctoral tienen una serie de fortalezas y limitaciones importantes que deben tenerse en cuenta.

En primer lugar hay que destacar que, pese a la creciente popularidad de la RV, son pocos los estudios que evalúan los efectos a nivel visual producidos por el uso de dispositivos HMD en individuos sanos antes de su empleo en poblaciones clínicas. En consecuencia, la realización del experimento I de esta tesis doctoral podría considerarse una fortaleza relevante en sí misma (295). La idea principal era comprobar que la exposición al sistema NEIVATECH no afectaba a la visión de individuos con una función visual adecuada, para lo cual se realizó una evaluación optométrica exhaustiva antes y después y se determinó el perfil de seguridad y grado de aceptación al sistema. Por otra parte, la limitación más importante del experimento fue el pequeño tamaño muestral empleado, que a su vez hizo inviable el análisis de correlación entre variables, como los síntomas informados por los participantes en el test VRSQ y alguno de los parámetros visuales evaluados como, por ejemplo, la magnitud del error refractivo o la foria.

La muestra de pacientes del experimento II también fue pequeña pero, a diferencia de en el experimento I, estuvo distribuida equitativamente en cuanto al sexo se refiere. Al igual que en el experimento I, se realizó a los pacientes una evaluación optométrica completa, mientras que la mayoría de los estudios que evalúan el uso de tecnologías basadas en RV para el tratamiento de la ambliopía sólo consideran como medidas de resultado visual la AV mejor corregida de lejos o la estereopsis (255-268). Otra fortaleza a tener en cuenta fue que el cumplimiento de la terapia pudo evaluarse de forma objetiva. Como principal limitación, se reconoce el pequeño tamaño muestral empleado, que impidió analizar los resultados obtenidos por subgrupos de sexo, edad, tipo de ambliopía o grado de severidad. Podría considerarse otra limitación el grupo de pacientes incluidos, con mala respuesta a la terapia convencional de oclusión. También fue difícil reclutar pacientes con ambliopía anisométrica, por lo que se optó por incluir también a ambliopes con microestrabismos o estrabismo intermitente, que aunque tuvieran una fusión anómala, esta podía reforzarse y tratar de estabilizarse. Otras limitaciones importantes fueron la ausencia de seguimiento y grupo control. Tampoco fue factible la complementación de la evaluación optométrica realizada con pruebas neurofisiológicas (PEVs) o de neuroimagen (RMNf).

7.4. Futuras líneas de investigación

De esta tesis doctoral pueden desprenderse igualmente varias líneas de investigación que permitirían ampliar o complementar los hallazgos obtenidos.

Dada la tendencia observada hacia la mejora en la AV de lejos, una posible primera línea de investigación sería comprobar si un mayor tiempo de intervención pudiese conducir a una mejora estadísticamente significativa de la misma. Asimismo, la implementación de distintos regímenes de entrenamiento también podría ser útil para determinar cuál de ellos produce una mayor mejora de la función visual en un menor periodo de tiempo. También sería conveniente estudiar la bases neurológicas de las mejoras producidas por la terapia sobre la función visual, o comprobar si estas se transfiriesen a mejoras en las actividades básicas de la vida diaria, el rendimiento académico o la calidad de vida.

De igual modo, debido a la ausencia de un grupo control con el que poder comparar los resultados obtenidos, otra línea de investigación a tener en cuenta podría ser analizar si las mejoras en la función visual proporcionadas por la terapia son iguales o superiores a las obtenidas con el uso de la mejor corrección refractiva posible por sí sola o el uso del parche en pacientes que cumplan y respondan al mismo. Dentro de esta línea, también se podría incluir el diseño de estudios en los que se administren tratamientos convencionales o emergentes para la ambliopía de forma complementaria a la terapia con el sistema frente a la administración aislada de estos o la realización de la terapia por sí sola.

Dado que otra limitación de este estudio fue la ausencia de seguimiento, también podrían realizarse evaluaciones optométricas periódicas a los pacientes que participen en futuros estudios relacionados con el sistema NEIVATECH para comprobar si las mejoras clínicas producidas por este pudiesen mantenerse estables a lo largo del tiempo.

No obstante, ya demostrada la eficacia preliminar del sistema NEIVATECH en pacientes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta ha fracasado, quizás la línea de investigación más ambiciosa sea la realización de un ECA multicéntrico a gran escala en pacientes sin historial de tratamiento previo para la ambliopía que permitiese determinar el tamaño del efecto de la intervención en comparación con un grupo control. En relación a esto, cabe destacar que se llegó a publicar un protocolo del mismo (314).

8. CONCLUSIONES

- Se diseñó y desarrolló un novedoso sistema de entrenamiento visual combinando los conceptos de aprendizaje perceptivo y entrenamiento dicóptico con elementos y dinámicas de juego en un entorno de RV interactivo e inmersivo.
- En individuos adultos sanos, la exposición al sistema NEIVATECH sólo dio lugar a cambios significativos, pero no clínicamente relevantes, en la foria a distancia, siendo su perfil de seguridad y grado de aceptación adecuados.
- En niños ambliopes incumplidores con la terapia de oclusión o en los que esta ha fracasado, la terapia con el sistema NEIVATECH resultó efectiva para mejorar la AV de cerca tanto del ojo ambliope como del ojo dominante, los puntos de ruptura y recobro de las VFN para la visión de lejos y la estereopsis. Los eventos adversos registrados fueron en su mayoría leves y bien tolerados, y la usabilidad del sistema y el grado de satisfacción obtenido con la terapia fueron adecuados.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. DeSantis D. Amblyopia. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61:505–18.
2. Revell MJ. Strabismus: A history of orthoptic techniques. London: Barrie & Jenkins [for] the British Optical Association. 1971.
3. Greenwald MJ, Parks MM. Amblyopia. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Phil.: J. B. Lippincott & Co. 1990.
4. Sengpiel F. The critical period. *Curr Biol.* 2007;17:R742–3.
5. Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol.* 1963;26:1003–17.
6. Wiesel TN, Hubel DH. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body. *J Neurophysiol.* 1963;26:978–93.
7. Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1977;278:377–409.
8. LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol.* 1980;191:1–51.
9. Katz L, Crowley J. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:34–42.
10. Antonini A, Stryker MP. Plasticity of geniculocortical afferents following brief or prolonged monocular occlusion in the cat. *J Comp Neurol.* 1996;369:64–82.
11. Coleman JE, Nahmani M, Gavornik JP, Haslinger R, Heynen AJ, Erisir A, Bear MF. Rapid structural remodeling of synapses parallels experience-dependent functional plasticity in mouse primary visual cortex. *J Neurosci.* 2010;30:9670–82.
12. Gordon JA, Stryker MP. Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *J Neurosci.* 1996;16:3274–86.

13. Frenkel MY, Bear MF. How monocular deprivation shifts ocular dominance in visual cortex of young mice. *Neuron*. 2004;44:917–23.
14. Smith GB, Heynen AJ, et al. Bidirectional synaptic mechanisms of ocular dominance plasticity in visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364: 357–67.
15. Cooke SF, Bear MF. How the mechanisms of long-term synaptic potentiation and depression serve experience-dependent plasticity in primary visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369:20140021.
16. Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol*. 1965;28:1029–40.
17. Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol*. 1965;28:1041–59.
18. Rittenhouse CD, Siegler BA, Voelker CC, et al. Stimulus for rapid ocular dominance plasticity in visual cortex. *J Neurophysiol*. 2006;95:2947–50.
19. Oray S, Majewska A, Sur M. Dendritic spine dynamics are regulated by monocular deprivation and extracellular matrix degradation. *Neuron*. 2004;44:1021–30.
20. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, et al. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 2002;298:1248–51.
21. Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, et al. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science*. 1998;282:1504–8.
22. Mower GD. The effect of dark rearing on the time course of the critical period in cat visual cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. 1991;58:151–8.
23. Fagiolini M, Pizzorusso T, Berardi N, et al. Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation. *Vision Res*. 1994;34:709–20.

24. Crair M, Gillespie D, Stryker MP. The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. *Science*. 1998;279:566–70.
25. Iwai Y, Fagiolini M, Obata K, et al. Rapid critical period induction by tonic inhibition in visual cortex. *J Neurosci*. 2003;23:6695–702.
26. Fagiolini M, Hensch TK. Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature*. 2000;404:183–6.
27. Fagiolini M, Fritschy JM, Löw K, et al. Specific GABAA circuits for visual cortical plasticity. *Science*. 2004;303:1681–3.
28. Galuske RA, Kim DS, Castren E, Thoenen H, Singer W. Brain-derived neurotrophic factor reversed experience-dependent synaptic modifications in kitten visual cortex. *Eur J Neurosci*. 1996;8:1554–9.
29. Hanover JL, Huang ZJ, Tonegawa S, Stryker MP. Brain-derived neurotrophic factor overexpression induces precocious critical period in mouse visual cortex. *J Neurosci*. 1999;19:RC40.
30. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*. 1999;98:739–55.
31. Sugiyama S, Di Nardo AA, Aizawa S, Matsuo I, Volovitch M, Prochiantz A, et al. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell*. 2008;134:508–20.
32. Morishita H, Miwa JM, Heintz N, et al. Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science*. 2010;330:1238–40.
33. Bukhari N, Burman PN, Hussein A, Demars MP, Sadahiro M, Brady DM, Tsirka SE, Russo SJ, et al. Unmasking proteolytic activity for adult visual cortex plasticity by the removal of Lynx1. *J Neurosci*. 2015;35:12693–702.

34. Liu CH, Heynen AJ, et al. Cannabinoid receptor blockade reveals parallel plasticity mechanisms in different layers of mouse visual cortex. *Neuron*. 2008;58:340–5.
35. Di Cristo G, Chattopadhyaya B, Kuhlman SJ, Fu Y, Bélanger MC, et al. Activity-dependent PSA expression regulates inhibitory maturation and onset of critical period plasticity. *Nat Neurosci*. 2007;10:1569–77.
36. McGee AW, Yang Y, Fischer QS, et al. Experience-driven plasticity of visual cortex limited by myelin and Nogo receptor. *Science*. 2005;309:2222–6.
37. Syken J, Grandpre T, Kanold PO, et al. PirB restricts ocular-dominance plasticity in visual cortex. *Science*. 2006;313:1795–800.
38. Silingardi D, Scali M, Belluomini G, et al. Epigenetic treatments of adult rats promote recovery from visual acuity deficits induced by long-term monocular deprivation. *Eur J Neurosci*. 2010;31:2185–92.
39. McKee SP, Levi DM, Movshon JA. The pattern of visual deficits in amblyopia. *J Vis*. 2003;3:380–405.
40. Hess RF, Wang YZ, Demanins R, et al. A deficit in strabismic amblyopia for global shape detection. *Vision Res*. 1999;39:901–14.
41. Jeffrey BG, Wang YZ, Birch EE. Altered global shape discrimination in deprivation amblyopia. *Vision Res*. 2004;44:167–77.
42. Levi DM, Klein SA, et al. Positional uncertainty in peripheral and amblyopic vision. *Vision Res*. 1987;27:581–97.
43. Levi DM, Klein SA, et al. Discrimination of position and contrast in amblyopic and peripheral vision. *Vision Res*. 1994;34:3293–313.
44. Husk JS, Hess RF. Global processing of orientation in amblyopia. *Vision Res*. 2013; 82:22–30.

45. Aaen-Stockdale C, Hess RF. The amblyopic deficit for global motion is spatial scale invariant. *Vision Res.* 2008;48:1965–71.
46. Levi DM, Yu C, Kuai SG, et al. Global contour processing in amblyopia. *Vision Res.* 2007;47:512–24.
47. Le Grand R, Mondloch CJ, Maurer D, et al. Neuroperception. Early visual experience and face processing. *Nature.* 2001;410:890.
48. Levi DM. Linking assumptions in amblyopia. *Vis Neurosci.* 2013;30:277–87.
49. Niechwiej-Szwedo E, Chandrakumar M, Goltz HC, Wong AM. Effects of strabismic amblyopia and strabismus without amblyopia on visuomotor behavior: Saccadic eye movements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7458–68.
50. Kelly KR, Jost RM, De La Cruz A, et al. Amblyopic children read more slowly than controls under natural, binocular reading conditions. *J AAPOS.* 2015;19:515–20.
51. Black AA, Wood JM, Hoang S, et al. Impact of Amblyopia on Visual Attention and Visual Search in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62:15.
52. Webber AL, Wood JM, Gole GA, et al. The effect of amblyopia on fine motor skills in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:594–603.
53. Suttle CM, Melmoth DR, Finlay AL, et al. Eye-hand coordination skills in children with and without amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1851–64.
54. Niechwiej-Szwedo E, Chandrakumar M, Goltz HC, Wong AM. Effects of strabismic amblyopia on visuomotor behavior: Visually guided reaching. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3857–65.
55. Niechwiej-Szwedo E, Chandrakumar M, Goltz HC, Wong AM. Effects of strabismic amblyopia and strabismus without amblyopia on visuomotor behavior: Temporal eye-hand coordination during reaching. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7831–8.

56. Zipori AB, Colpa L, et al. Postural stability and visual impairment: Assessing balance in children with strabismus and amblyopia. *PLoS One*. 2018;13:e0205857.
57. Buckley JG, Panesar GK, et al. Changes to control of adaptive gait in individuals with long-standing reduced stereoacuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2487–95.
58. Packwood EA, Cruz OA, Rychwalski PJ, et al. The psychosocial effects of amblyopia study. *J AAPOS*. 1999;3:15–7.
59. Webber AL, Wood JM, Gole GA, Brown B. Effect of amblyopia on self-esteem in children. *Optom Vis Sci*. 2008;85:1074–81.
60. Carlton J, Kaltenthaler E. Amblyopia and quality of life: A systematic review. *Eye (Lond)*. 2011;25:403–13.
61. Rahi J, Logan S, Timms C, Russell-Eggitt I, et al. Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. *Lancet*. 2002;360:597–602.
62. van Leeuwen R, Eijkemans MJ, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT, et al. Risk of bilateral visual impairment in individuals with amblyopia: the Rotterdam study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1450–1.
63. Friedman DS, Repka MX, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in white and African American children aged 6 through 71 months the Baltimore Pediatric Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2009;116:2128-34.e1–2.
64. Tarczy-Hornoch K, Varma R, et al; Multi-ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. Prevalence of Amblyopia and Strabismus in African American and Hispanic Children Ages 6 to 72 Months. *Ophthalmology*. 2008;115:1229–1236.e1.
65. McKean-Cowdin R, Cotter SA, Tarczy-Hornoch K, Wen G, Kim J, et al; Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. Prevalence of Amblyopia or Strabismus in Asian and non-Hispanic White Preschool Children. *Ophthalmology*. 2013;120:2117–24.

66. Chia A, Dirani M, Chan YH, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in young singaporean chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3411–7.
67. Pai AS, Rose KA, Leone JF, Sharbini S, et al. Amblyopia prevalence and risk factors in Australian preschool children. *Ophthalmology*. 2012;119:138–44.
68. Robaei D, Kifley A, Rose KA, et al. Impact of amblyopia on vision at age 12 years: findings from a population-based study. *Eye (Lond)*. 2008;22:496–502.
69. Robaei D, et al. Causes and associations of amblyopia in a population-based sample of 6-year-old Australian children. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124:878–84.
70. Refractive Error Study in Children Study Group. Prevalence of amblyopia in school-aged children and variations by age, gender, and ethnicity in a multi-country refractive error study. *Ophthalmology*. 2015;122:1924–31.
71. Cumberland PM, Pathai S, Rahi JS; Millennium Cohort Study Child Health Group. Prevalence of eye disease in early childhood and associated factors: findings from the millennium cohort study. *Ophthalmology*. 2010;117:2184–90.
72. Williams C, Harrad RA, Harvey I, Sparrow JM; ALSPAC Study Team. Screening for amblyopia in preschool children: results of a population-based, randomised controlled trial. *Ophthalmic Epidemiol*. 2001;8:279–95.
73. Williams C, Northstone K, Howard M, Harvey I, Harrad RA, et al. Prevalence and risk factors for common vision problems in children: data from the ALSPAC study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:959–64.
74. Groenewoud JH, Tjiam AM, Lantau VK, Hoogeveen WC, de Faber JT, Juttman RE, et al. Rotterdam AMblyopia screening effectiveness study: detection and causes of amblyopia in a large birth cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3476–84.
75. Polling JR, Loudon SE, Klaver CC. Prevalence of amblyopia and refractive errors in an unscreened population of children. *Optom Vis Sci*. 2012;89:e44–9.

76. Ying GS, Maguire MG, Cyert LA, et al; Vision In Preschoolers (VIP) Study Group. Prevalence of vision disorders by racial and ethnic group among children participating in head start. *Ophthalmology*. 2014;121:630–6.
77. Li YP, Zhou MW, et al. Prevalence of amblyopia among preschool children in central south China. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:820–25.
78. Wu JF, Bi HS, Wang SM, Hu YY, Wu H, Sun W, et al. Refractive error, visual acuity and causes of vision loss in children in Shandong, China. The Shandong Children Eye Study. *PLoS One*. 2013;8:e82763.
79. Fu J, Li SM, Li SY, Li JL, et al. Prevalence, causes and associations of amblyopia in year 1 students in Central China: The Anyang childhood eye study (ACES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:137–43.
80. Fu J, Li SM, et al; Anyang Childhood Eye Study Group. Prevalence of amblyopia and strabismus in a population of 7th-grade junior high school students in Central China: The Anyang Childhood Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21:197–203.
81. Chen X, Fu Z, Yu J, Ding H, Bai J, Chen J, Gong Y, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in Eastern China: results from screening of preschool children aged 36-72 months. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:515–9.
82. Huang D, Chen X, Zhu H, Ding H, Bai J, Chen J, Fu Z, Pan CW, Liu H. Prevalence of amblyopia and its association with refraction in Chinese preschool children aged 36-48 months. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:767–71.
83. Zhu H, Pan C, Sun Q, Huang D, Fu Z, Wang J, Chen X, Wang Z, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in Hani school children in rural southwest China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9:e025441.
84. Hashemi H, Pakzad R MSc, Yekta A, Bostamzad P, Aghamirsalim M, Sardari S MSc, et al. Global and regional estimates of prevalence of amblyopia: A systematic review and meta-analysis. *Strabismus*. 2018;26:168–83.

85. Fu Z, Hong H, Su Z, Lou B, et al. Global prevalence of amblyopia and disease burden projections through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1164–70.
86. Birch EE, Holmes JM. The clinical profile of amblyopia in children younger than 3 years of age. *J AAPOS*. 2010;14:494–7.
87. Pediatric Eye Disease Investigator Group. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:281–7.
88. Abrahamsson M, Sjöstrand J. Contrast sensitivity and acuity relationship in strabismic and anisometropic amblyopia. *Br J Ophthalmol*. 1988;72:44–9.
89. Shah R, Edgar DF, et al. Standardized patient methodology to assess refractive error reproducibility. *Optom Vis Sci*. 2009;86:517–28.
90. Barrett BT, Bradley A, et al. The relationship between anisometropia and amblyopia. *Prog Retin Eye Res*. 2013;36:120–58.
91. Moseley MJ, et al. Remediation of refractive amblyopia by optical correction alone. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2002;22:296–9.
92. Cotter SA; Edwards AR, Wallace DK, Beck RW, Arnold RW, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology*. 2006;113:895–903.
93. Mansouri B, Stacy RC, Kruger J, Cestari DM. Deprivation amblyopia and congenital hereditary cataract. *Semin Ophthalmol*. 2013;28:321–6.
94. Gusek-Schneider GC, Martus P. Stimulus deprivation amblyopia in human congenital ptosis: a study of 100 patients. *Strabismus*. 2000;8:261–70.
95. Attebo K, Mitchell P, Cumming R, et al. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology*. 1998;105:154–9.

96. Hamm L, Chen Z, Li J, Black J, Dai S, et al. Interocular suppression in children with deprivation amblyopia. *Vision Res.* 2017;133:112–20.
97. Ellemberg D, Lewis TL, Maurer D, Lui CH, Brent HP. Spatial and temporal vision in patients treated for bilateral congenital cataracts. *Vision Res.* 1999;39:3480–9.
98. Ellemberg D, Lewis TL, et al. Influence of monocular deprivation during infancy on the later development of spatial and temporal vision. *Vision Res.* 2000;40:3283–95.
99. Ellemberg D, Lewis TL, et al. Better perception of global motion after monocular than after binocular deprivation. *Vision Res.* 2002;42:169–79.
100. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. *Lancet.* 2006;367:1343–51.
101. Wright KW, Walonker F, Edelman P. 10-Diopter fixation test for amblyopia. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:1242–6.
102. Wright KW. Visual Development and Amblyopia. Handbook of Pediatric Strabismus and Amblyopia. NY: Springer. 2006.
103. Kay H. New method of assessing visual acuity with pictures. *Br J Ophthalmol.* 1983; 67:131–33.
104. Woodhouse JM, Adoh TO, Oduwaiye KA, Batchelor BG, et al. New acuity test for toddlers. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1992;12:249–51.
105. Teller DY, Morse R, Borton R, et al. Visual acuity for vertical and diagonal gratings in human infants. *Vision Res.* 1974;14:1433–9.
106. Simon JW, Siegfried JB, Mills MD, et al. A new visual evoked potential system for vision screening in infants and young children. *J AAPOS.* 2004;8:549–54.
107. Hyvärinen L, Näsänen R, Laurinen P. New visual acuity test for pre-school children. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1980;58:507–11.

108. McGraw PV, Winn B. Glasgow Acuity Cards: a new test for the measurement of letter acuity in children. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1993;13:400–4.
109. Browder JA, Levy WJ. Vision testing of young and retarded children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1974;13:983–6.
110. Holmes JM, Beck RW, Repka MX, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. The amblyopia treatment study visual acuity testing protocol. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1345–53.
111. Moke PS, Turpin AH, Beck RW, Holmes JM, Repka MX, Birch EE, Hertle R, et al. Computerized method of visual acuity testing: adaptation of the amblyopia treatment study visual acuity testing protocol. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:903–9.
112. Cotter SA, Cyert LA, Miller JM, et al; National Expert Panel to the National Center for Children’s Vision and Eye Health. Vision screening for children 36 to <72 months: recommended practices. *Optom Vis Sci.* 2015;92:6–16.
113. Leat SJ, Yadav NK, Irving EL. Development of visual acuity and contrast sensitivity in children. *J Optom.* 2009;2:19–26.
114. Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:91–6.
115. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL 3rd, et al. A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:194–205.
116. Rice M, Leske D, Holmes JM. Comparison of the amblyopia treatment study HOTV and electronic-early treatment of diabetic retinopathy study visual acuity protocols in children aged 5 to 12 years. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:278–82.
117. Levi DM. Crowding--an essential bottleneck for object recognition: a mini-review. *Vision Res.* 2008;48:635–54.

118. Levi DM, Carney T. The effect of flankers on three tasks in central, peripheral, and amblyopic vision. *J Vis.* 2011;11:10.
119. Williams C. Amblyopia. *BMJ Clin Evid.* 2009;2009:0709.
120. Holmes JM, Lazar EL, Melia BM, Astle WF, Dagi LR, Donahue SP, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1451–7.
121. Levi DM, Knill DC, Bavelier D. Stereopsis and amblyopia: A mini-review. *Vision Res.* 2015;114:17–30.
122. Schmidt P, Maguire M, et al; Vision in Preschoolers Study Group. Comparison of preschool vision screening tests as administered by licensed eye care professionals in the Vision In Preschoolers Study. *Ophthalmology.* 2004;111:637–50.
123. Vision in Preschoolers Study Group. Preschool vision screening tests administered by nurse screeners compared with lay screeners in the vision in preschoolers study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2639–48.
124. Eibschitz M, Friedman T, Naor J, et al. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS.* 2000;4:194–9.
125. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I; ALSPAC Study Team. Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: Follow up from randomised trial. *BMJ.* 2002;324:1549.
126. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after preschool screening vs school entry screening: observational data from a prospective cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:988–93.
127. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Vision Screening in Children Aged 6 Months to 5 Years: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;318:836–44.

128. Maguire MG. Children unable to perform screening tests in vision in preschoolers study: proportion with ocular conditions and impact on measures of test accuracy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:83–7.
129. Birch EE, Stager D, et al. Early treatment of congenital unilateral cataract minimizes unequal competition. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:1560–6.
130. Flynn JT, Cassady JC. Current trends in amblyopia therapy. *Ophthalmology.* 1978; 85:428–50.
131. Chen PL, Chen JT, Tai MC, et al. Anisometric amblyopia treated with spectacle correction alone: possible factors predicting success and time to start patching. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:54–60.
132. Webber AL, Wood J. Amblyopia: prevalence, natural history, functional effects and treatment. *Clin Exp Optom.* 2005;88:365–75.
133. Tan JHY, Thompson JR, et al. Differences in the management of amblyopia between European countries. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:291–6.
134. Repka MX, Beck RW, Holmes JM, Birch EE, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:603–11.
135. Holmes JM, Kraker RT, Beck RW, Birch EE, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology.* 2003;110:2075–87.
136. Agervi P, Kugelberg U, et al. Randomized evaluation of spectacles plus alternate-day occlusion to treat amblyopia. *Ophthalmology.* 2010;117:381–7.
137. Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA, et al. Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3048–54.

138. MOTAS Cooperative. Modeling dose-response in amblyopia: toward a child-specific treatment plan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2589–94.
139. Tejedor J, Ogallar C. Comparative efficacy of penalization methods in moderate to mild amblyopia. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:562–9.
140. Wallace DK, Lazar EL, Repka MX, Holmes JM, Kraker RT, Hoover DL, Weise KK, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of adding a plano lens to atropine for amblyopia. *J AAPOS*. 2015;19:42–8.
141. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:268–78.
142. Repka MX, et al. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Two-year follow-up of a 6-month randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:149–57.
143. Repka MX, Kraker RT, Beck RW, 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. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1039–44.
144. Repka MX, Kraker RT, Holmes JM, et al; 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 Ophthalmol*. 2014;132:799–805.
145. Repka MX, Cotter SA, Beck RW, Kraker RT, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2004;111:2076–85.
146. Scheiman MM, Hertle RW, et al. Patching vs atropine to treat amblyopia in children aged 7 to 12 years: a randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1634–42.
147. Repka MX, Kraker RT, et al. Treatment of severe amblyopia with weekend atropine: results from 2 randomized clinical trials. *J AAPOS*. 2009;13:258–63.

148. Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1625–32.
149. Felius J, Chandler DL, et al. Evaluating the burden of amblyopia treatment from the parent and child's perspective. *J AAPOS*. 2010;14:389–95.
150. Maconachie GD, Gottlob I. The challenges of amblyopia treatment. *Biomed J*. 2015; 38:510–16.
151. Woolrych A, Vautrelle N, et al. Throwing open the doors of perception: The role of dopamine in visual processing. *Eur J Neurosci*. 2021;54:6135–46.
152. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, et al. Levodopa and childhood amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992;29:2909.
153. Gottlob I, et al. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:776–80.
154. Gottlob I, et al. Visual acuities and scotomas after one-week levodopa administration in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:2722–8.
155. Basmak H, Yildirim N, Erdiñç O, et al. Effect of levodopa therapy on visual evoked potentials and visual acuity in amblyopia. *Ophthalmologica*. 1999;213:110–3.
156. Pandey PK, Chaudhuri Z, Kumar M, et al. Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39:81–9.
157. Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, et al. Levodopa-carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. *J AAPOS*. 2002;6:368–72.
158. Repka MX, Kraker RT, Dean TW, Beck RW, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of levodopa as treatment for residual amblyopia in older children. *Ophthalmology*. 2015;122:874–81.

159. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233:307–12.
160. Porciatti V, Schiavi C, et al. Cytidine-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects. *Curr Eye Res*. 1998;17:141–8.
161. Fresina M, Dickmann A, et al. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:143–50.
162. Maya, Sale A, Viegi A, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 2008;320:385–8.
163. Fong MF, Mitchell DE, Duffy KR, Bear MF. Rapid recovery from the effects of early monocular deprivation is enabled by temporary inactivation of the retinas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:14139–44.
164. Holmes JM, Levi DM. Treatment of amblyopia as a function of age. *Vis Neurosci*. 2018;35:E015.
165. Reed T, Cohen Kadosh R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity [published online ahead of print, 2018 Jul 13]. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:1123–30.
166. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527:633–9.
167. Nitsche M, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Hening S, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;553:293–301.
168. Stagg CJ, Best JG, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*. 2009;29:5202–6.

169. Spiegel DP, Hansen BC, Byblow W, Thompson B. Anodal transcranial direct current stimulation reduces psychophysically measured surround suppression in the human visual cortex. *PLoS One*. 2012;7:e36220.
170. Spiegel DP, Byblow W, Hess RF, et al. Anodal transcranial direct current stimulation transiently improves contrast sensitivity and normalizes visual cortex activation in individuals with amblyopia. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:760–9.
171. To L, Thompson B, Blum J, et al. A game platform for treatment of amblyopia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2011;19:280–9.
172. Spiegel DP, Li J, et al. Transcranial direct current stimulation enhances recovery of stereopsis in adults with amblyopia. *Neurotherapeutics*. 2013;10:831–39.
173. Ding Z, Li J, Spiegel DP, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on contrast sensitivity and visual evoked potential amplitude in adults with amblyopia. *Sci Rep*. 2016;6:19280.
174. Bocci T, Nasini F, Caleo M, Restani L, et al. Unilateral Application of Cathodal tDCS Reduces Transcallosal Inhibition and Improves Visual Acuity in Amblyopic Patients. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:109.
175. Donkor R, Silva AE, Teske C, et al. Repetitive visual cortex transcranial random noise stimulation in adults with amblyopia. *Sci Rep*. 2021;11:3029.
176. Brignani D, Manganotti P, Rossini P, et al. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2008;29:603–12.
177. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá M. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15:333–43.
178. Barnes GR, Hess RF, Dumoulin SO, Achtman RL, et al. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J Physiol*. 2001;533:281–97.

179. Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, et al. Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2002;147:108–13.
180. Modugno N, Currà A, Conte A, Inghilleri M, Fofi L, Agostino R, Manfredi M, et al. Depressed intracortical inhibition after long trains of subthreshold repetitive magnetic stimuli at low frequency. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:2416–22.
181. Thompson B, Mansouri B, et al. Brain plasticity in the adult: modulation of function in amblyopia with rTMS. *Curr Biol*. 2008;18:1067–71.
182. Clavagnier S, Thompson B, Hess RF. Long lasting effects of daily theta burst rTMS sessions in the human amblyopic cortex. *Brain Stimul*. 2013;6:860–7.
183. Hebb DO. The organization of behaviour: a neuropsychological theory. New York: John Wiley & Sons, Ltd. 1949.
184. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*. 1998;21:149–86.
185. Finnerty GT, Roberts LS, Connors BW. Sensory experience modifies the short-term dynamics of neocortical synapses. *Nature*. 1999;400:367–71.
186. Gibson EJ. Perceptual learning. *Annu Rev Psychol*. 1963;14:29–56.
187. Doshier B, Lu ZL. Visual Perceptual Learning and Models. *Annu Rev Vis Sci*. 2017;3: 343–63.
188. Hernández-Rodríguez CJ, Piñero DP, Molina-Martín A, Morales-Quezada L, de Fez D, et al. Stimuli characteristics and psychophysical requirements for visual training in amblyopia: A narrative review. *J Clin Med*. 2020;9:3985.
189. Levi DM, Polat U. Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:6830–4.

190. Levi DM, Polat U, Hu YS. Improvement in Vernier acuity in adults with amblyopia. Practice makes better. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1493–510.
191. Levi DM. Perceptual learning in adults with amblyopia: a reevaluation of critical periods in human vision. *Dev Psychobiol.* 2005;46:222–32.
192. Chung ST, Li RW, Levi DM. Identification of contrast-defined letters benefits from perceptual learning in adults with amblyopia. *Vision Res.* 2006;46:3853–61.
193. Chung ST, Li RW, et al. Learning to identify near-threshold luminance-defined and contrast-defined letters in observers with amblyopia. *Vision Res.* 2008;48:2739–50.
194. Hussain Z, Webb BS, et al. Perceptual learning reduces crowding in amblyopia and in the normal periphery. *J Neurosci.* 2012;32:474–80.
195. Chung ST, Li RW, Levi DM. Learning to identify near-acuity letters, either with or without flankers, results in improved letter size and space in adults with amblyopia. *PLoS One.* 2012;7:e35829.
196. Polat U, Naim T, Belkin M, et al. Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:6692–7.
197. Polat U. Making perceptual learning practical to improve visual functions. *Vision Res.* 2009;49:2566–73.
198. Zhou Y, Huang C, Xu P, Tao L, Qiu Z, Li X, Lu ZL. Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometric amblyopia. *Vision Res.* 2006;46:739–50.
199. Huang CB. Broad bandwidth of perceptual learning in the visual system of adults with anisometric amblyopia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:4068–73.
200. Huang CB, Lu ZL, Zhou Y. Mechanisms underlying perceptual learning of contrast detection in adults with anisometric amblyopia. *J Vis.* 2009;9:1–14.

201. Astle AT, Webb BS, McGraw P. Spatial frequency discrimination learning in normal and developmentally impaired human vision. *Vision Res.* 2010;50:2445–54.
202. Astle AT, Webb BS, McGraw P. The pattern of learned visual improvements in adult amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7195–204.
203. Hou F, Huang CB, et al. Training in contrast detection improves motion perception of sinewave gratings in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:6501–10.
204. Barollo M, Contemori G, Battaglini L, et al. Perceptual learning improves contrast sensitivity, visual acuity, and foveal crowding in amblyopia. *Restor Neurol Neurosci.* 2017;35:483–96.
205. Li RW, Levi DM. Characterizing the mechanisms of improvement for position discrimination in adult amblyopia. *J Vis.* 2004;4:476–87.
206. Li RW, Young KG, Hoeng P, et al. Perceptual learning improves visual performance in juvenile amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3161–8.
207. Li RW, Provost A, et al. Extended perceptual learning results in substantial recovery of positional acuity and visual acuity in juvenile amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5046–51.
208. Li RW, Klein SA, et al. Prolonged perceptual learning of positional acuity in adult amblyopia: perceptual template retuning dynamics. *J Neurosci.* 2008;28:14223–9.
209. Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision Res.* 2009;49:2535–49.
210. Levi DM. Prentice award lecture: removing the brakes on plasticity in the amblyopic brain. *Optom Vis Sci.* 2012;89:827–38.
211. Tsirlin I, Colpa L, et al. Behavioral training as new treatment for adult amblyopia: a meta-analysis and systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:4061–75.

212. Chen PL, Chen JT, Fu JJ, et al. A pilot study of anisometric amblyopia improved in adults and children by perceptual learning: an alternative treatment to patching. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008;28:422–8.
213. Polat U, Ma-Naim T, Spierer A. Treatment of children with amblyopia by perceptual learning. *Vision Res.* 2009;49:2599–603.
214. Liu XY, Zhang T, Jia YL, et al. The therapeutic impact of perceptual learning on juvenile amblyopia with or without previous patching treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1531–8.
215. Holmes JM, Edwards AR, Beck RW, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *J AAPOS.* 2005;9:129–36.
216. Fahle M. Perceptual learning: a case for early selection. *J Vis.* 2004;4:879–90.
217. Schwartz S, et al. Neural correlates of perceptual learning: a functional MRI study of visual texture discrimination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:17137–42.
218. Furmanski CS, Schluppeck D, Engel S. Learning strengthens the response of primary visual cortex to simple patterns. *Curr Biol.* 2004;14:573–8.
219. Ghose GM, Yang T, Maunsell JH. Physiological correlates of perceptual learning in monkey V1 and V2. *J Neurophysiol.* 2002;87:1867–88.
220. Chen N, Cai P, et al. Perceptual learning modifies the functional specializations of visual cortical areas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:5724–9.
221. Yang T, Maunsell JHR. The effect of perceptual learning on neuronal responses in monkey visual area V4. *J Neurosci.* 2004;24:1617–26.
222. Zohary E, Celebrini S, Britten K, et al. Neuronal plasticity that underlies improvement in perceptual performance. *Science.* 1994;263:1289–92.

223. Bi T, Chen J, Zhou T, et al. Function and structure of human left fusiform cortex are closely associated with perceptual learning of faces. *Curr Biol*. 2014;24:222–7.
224. Lim S, McKee JL, et al. Inferring learning rules from distributions of firing rates in cortical neurons. *Nat Neurosci*. 2015;18:1804–10.
225. Law CT, Gold JJ. Neural correlates of perceptual learning in a sensory-motor, but not a sensory, cortical area. *Nat Neurosci*. 2008;11:505–13.
226. Kahnt T, Grueschow M, Speck O, et al. Perceptual learning and decision-making in human medial frontal cortex. *Neuron*. 2011;70:549–59.
227. Zhai J, Chen M, et al. Perceptual learning treatment in patients with anisometropic amblyopia: a neuroimaging study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1420–4.
228. Li J, Thompson B, Lam C, Deng D, et al. The role of suppression in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4169–76.
229. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. A new binocular approach to the treatment of amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28:793–802.
230. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. A binocular approach to treating amblyopia: antisuppression therapy. *Optom Vis Sci*. 2010;87:697–704.
231. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. Restoration of binocular vision in amblyopia. *Strabismus*. 2011;19:110–8.
232. Knox PJ, Simmers AJ, Gray LS, et al. An exploratory study: prolonged periods of binocular stimulation can provide an effective treatment for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:817–24.
233. Li J, Thompson B, Deng D, et al. Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. *Curr Biol*. 2013;23:R308–9.

234. Hess RF, Thompson B, Black JM, et al. An iPod treatment of amblyopia: an updated binocular approach. *Optometry*. 2012;83:87–94.
235. Hess RF, Babu RJ, Clavagnier S, et al. The iPod binocular home-based treatment for amblyopia in adults: efficacy and compliance. *Clin Exp Optom*. 2014;97:389–98.
236. Li SL, Reynaud A, Hess RF, Wang YZ, Jost RM, Morale SE, et al. Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. *J AAPOS*. 2015;19:401–5.
237. Birch EE, Jost RM, De La Cruz A, et al. Binocular amblyopia treatment with contrast-rebalanced movies. *J AAPOS*. 2019;23:160.e1–160.e5.
238. Green CS, Bavelier D. Action-video-game experience alters the spatial resolution of vision. *Psychol Sci*. 2007;18:88–94.
239. Li R, Polat U, Makous W, et al. Enhancing the contrast sensitivity function through action video game training. *Nat Neurosci*. 2009;12:549–51.
240. Li RW, Ngo C, Nguyen J, Levi DM. Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. *PLoS Biol*. 2011;9:e1001135.
241. Li SL, Jost RM, Morale SE, et al. A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye (Lond)*. 2014;28:1246–53.
242. Li SL, Jost RM, Morale SE, et al. Binocular iPad treatment of amblyopia for lasting improvement of visual acuity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:479–80.
243. Holmes JM, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Effect of a Binocular iPad Game vs Part-time Patching in Children Aged 5 to 12 Years with Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:1391–400.
244. Manh VM, Holmes JM, Lazar EL, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A Randomized Trial of a Binocular iPad Game Versus Part-Time Patching in Children Aged 13 to 16 Years With Amblyopia. *Am J Ophthalmol*. 2018;186:104–15.

245. Kelly KR, Jost RM, Dao L, Beauchamp CL, Leffler JN, Birch EE. Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:1402–8.
246. Pediatric Eye Disease Investigator Group, Holmes JM, Manny RE, Lazar EL, et al. A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in Children Aged 7 to 12 Years. *Ophthalmology.* 2019;126:456–66.
247. Manny RE, Holmes JM, Kraker RT, Li Z, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in Children Aged 4 to 6 Years. *Optom Vis Sci.* 2022;99:213–27.
248. Gao TY, Guo CX, Babu RJ, Black JM, et al.; BRAVO Study Team. Effectiveness of a Binocular Video Game vs Placebo Video Game for Improving Visual Function in Older Children, Teenagers and Adults with Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:172–81.
249. Gambacorta C, Huang S, Vedamurthy I, Nahum M, Bayliss J, Bavelier D, Levi DM. Action video games as a treatment of amblyopia in children: a pilot study of a novel, child-friendly action game. *J Vis.* 2014;14:665.
250. Gambacorta C, Nahum M, et al. An action video game for the treatment of amblyopia in children: A feasibility study. *Vision Res.* 2018;148:1–14.
251. You SH, Jang SH, et al. Cortical reorganization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:628–35.
252. Jang SH, You SH, Hallett M, et al. Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenter-blind preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:2218–23.
253. You SH, Jang SH, Kim YH, et al. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study. *Stroke.* 2005;36:1166–71.

254. Eastgate RM, Griffiths GD, et al. Modified virtual reality technology for treatment of amblyopia. *Eye (Lond)*. 2006;20:370–4.
255. Waddingham PE, Butler TK, Cobb SV, et al. Preliminary results from the use of the novel Interactive binocular treatment (I-BiT) system, in the treatment of strabismic and anisometropic amblyopia. *Eye (Lond)*. 2006;20:375–8.
256. Cleary M, Moody AD, Buchanan A, et al. Assessment of a computer-based treatment for older amblyopes: the Glasgow Pilot Study. *Eye (Lond)*. 2009;23:124–31.
257. Herbison N, Cobb S, Gregson R, Ash I, Eastgate R, Purdy J, et al; I-BiT study group. Interactive binocular treatment (I-BiT) for amblyopia: results of a pilot study of 3D shutter glasses system. *Eye (Lond)*. 2013;27:1077–83.
258. Herbison N, MacKeith D, Vivian A, et al. Randomised controlled trial of video clips and interactive games to improve vision in children with amblyopia using the I-BiT system. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1511–6.
259. Rajavi Z, Sabbaghi H, et al. The role of Interactive Binocular Treatment system in amblyopia therapy. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28:217–22.
260. Rajavi Z, et al. Comparison between patching and interactive binocular treatment in amblyopia: A randomized clinical trial. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31:426–31.
261. Vedamurthy I, et al. Recovering stereo vision by squashing virtual bugs in a virtual reality environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371:20150264.
262. Žiak P, Holm A, Halička J, et al. Amblyopia treatment of adults with dichoptic training using the virtual reality oculus rift head mounted display: preliminary results. *BMC Ophthalmol*. 2017;17:105.
263. Halicka J, Bittsansky M, Sivak S, Piñero DP, et al. Virtual reality visual training in an adult patient with anisometropic amblyopia: visual and functional magnetic resonance outcomes. *Vision (Basel)*. 2021;5:22.

264. Rajavi Z, Soltani A, Vakili A, Sabbaghi H, Behradfar N, et al. Virtual Reality Game Playing in Amblyopia Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2021;58:154–60.
265. Xiao S, Gaier ED, Mazow ML, Stout AU, Travers DA, et al. Improved adherence and treatment outcomes with an engaging, personalized digital therapeutic in amblyopia. *Sci Rep*. 2020;10:8328.
266. Xiao S, Gaier ED, Wu HC, Angjeli E, Nuth PL, et al. Digital therapeutic improves visual acuity and encourages high adherence in amblyopic children in open-label pilot study. *J AAPOS*. 2021;25:87.e1–87.e6.
267. Elhusseiny AM, Bishop K, Staffa SJ, Zurakowski D, Hunter DG, Mantagos I. Virtual reality prototype for binocular therapy in older children and adults with amblyopia. *J AAPOS*. 2021;25:217.e1–217.e6.
268. Xiao S, Angjeli E, Wu HC, Gaier ED, Gomez S, Travers DA, Binenbaum G, et al; Luminopia Pivotal Trial Group. Randomized Controlled Trial of a Dichoptic Digital Therapeutic for Amblyopia. *Ophthalmology*. 2022;129:77–85.
269. Fronius M, Cirina L, et al. Efficiency of electronically monitored amblyopia treatment between 5 and 16 years of age: new insight into declining susceptibility of the visual system. *Vision Res*. 2014;103:11–9.
270. Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Risk of amblyopia recurrence after cessation of treatment. *J AAPOS*. 2004;8:420–8.
271. Hrisos S, Clarke MP, Wright CM. The emotional impact of amblyopia treatment in preschool children: randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2004;111:1550–6.
272. Elhusseiny AM, Wu C, MacKinnon S, et al. Severe reverse amblyopia with atropine penalization. *J AAPOS*. 2020;24:106–8.
273. Levi DM. Rethinking amblyopia 2020. *Vision Res*. 2020;176:118–29.

274. Coco-Martin MB, Piñero DP, Leal-Vega L, Hernández-Rodríguez CJ, Adiego J, Molina-Martín A, et al. The Potential of Virtual Reality for Inducing Neuroplasticity in Children with Amblyopia. *J Ophthalmol*. 2020;2020:7067846.
275. Mon-Williams M, Wann JP, Rushton S. Binocular vision in a virtual world: visual deficits following the wearing of a head-mounted display. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1993;13:387–91.
276. Schega L, Hamacher D, Erfuth S, et al. Differential effects of head-mounted displays on visual performance. *Ergonomics*. 2014;57:1–11.
277. Saredakis D, Szpak A, Birckhead B, Keage HAD, Rizzo A, et al. Factors Associated With Virtual Reality Sickness in Head-Mounted Displays: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:96.
278. Lieberman HR, et al. Microcomputer-based estimation of psychophysical thresholds: The Best PEST. *Behav Res Meth & Instrum*. 1982;14:21–5.
279. Taylor MM, Creelman CD. PEST: Efficient Estimates on Probability Functions. *J Acoust Soc Am*. 1967;41:782–7.
280. Pollack I. Methodological examination of the Parametric Estimation by Sequential Testing procedure. *Percept Psychophys*. 1968;3:285–9.
281. Birckhead B, Khalil C, Liu X, Conovitz S, et al. Recommendations for Methodology of Virtual Reality Clinical Trials in Health Care by an International Working Group: Iterative Study. *JMIR Ment Health*. 2019;6:e11973.
282. Molina-Martín A, Piñero D, de Fez D. Caracterización colorimétrica de un sistema de Realidad Virtual. XIII Reunión Nacional de Óptica. Online. 2021.
283. Kim HK, Park J, Choi Y, Choe M. Virtual reality sickness questionnaire (VRSQ): Motion sickness measurement index in a virtual reality environment. *Appl Ergon*. 2018;69:66–73.

284. Rashimah CMY, Ahmad A, et al. Evaluation of User Acceptance of Mixed Reality Technology. *Australas J Educ Technol.* 2011;27:1369–87.
285. Kennedy RS, Lane NE, et al. Simulator Sickness Questionnaire: An enhanced method for quantifying simulator sickness. *Int J Aviat Psychol.* 1993;3:203–20.
286. Sevilla-Gonzalez MDR, Moreno Loaeza L, Lazaro-Carrera LS, Bourguet Ramirez B, et al. Spanish Version of the System Usability Scale for the Assessment of Electronic Tools: Development and Validation. *JMIR Hum Factors.* 2020;7:e21161.
287. Gil JA, Manzano P, et al. USEQ: A Short Questionnaire for Satisfaction Evaluation of Virtual Rehabilitation Systems. *Sensors (Basel).* 2017;17:1589.
288. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna. 2021.
289. Webber AL, Wood JM, et al. From suppression to stereoacuity: a composite binocular function score for clinical research. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2019;39:53–62.
290. Turnbull PRK, Phillips JR. Ocular Effects of Virtual Reality Headset Wear in Young Adults. *Sci Rep.* 2017;7:16172.
291. Munsamy AJ, et al. The effect of gaming on accommodative and vergence facilities after exposure to virtual reality head-mounted display. *J Optom.* 2020;13:163–70.
292. Yoon HJ, Kim J, Park SW, Heo H. Influence of virtual reality on visual parameters: immersive versus non-immersive mode. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:200.
293. Yoon HJ, Moon HS, Sung MS, Park SW, Heo H. Effects of prolonged use of virtual reality smartphone-based head-mounted display on visual parameters: a randomised controlled trial. *Sci Rep.* 2021;11:15382.
294. Szpak A, Michalski SC, Loetscher T. Exergaming With Beat Saber: An Investigation of Virtual Reality Aftereffects. *J Med Internet Res.* 2020;22:e19840.

295. Leal-Vega L, Piñero Llorens DP, Molina Martín A, Hernández Rodríguez CJ, et al. Pilot Study Assessing the Safety and Acceptance of a Novel Virtual Reality System to Improve Visual Function. *Semin Ophthalmol*. 2024;39:394–9.
296. Molina-Martín A, Leal-Vega L, de Fez D, Martínez-Plaza E, Coco-Martín MB, et al. Amblyopia Treatment through Immersive Virtual Reality: A Preliminary Experience in Anisometropic Children. *Vision (Basel)*. 2023;7:42.
297. Tailor V, Bossi M, Greenwood JA, Dahlmann-Noor A. Childhood amblyopia: current management and new trends. *Br Med Bull*. 2016;119:75–86.
298. Rajadhyaksha V. Conducting feasibilities in clinical trials: an investment to ensure a good study. *Perspect Clin Res*. 2010;1:106–9.
299. Teresi JA, Yu X, Stewart AL, Hays RD. Guidelines for Designing and Evaluating Feasibility Pilot Studies. *Med Care*. 2022;60:95–103.
300. Hoffman DM, Girshick AR, et al. Vergence-accommodation conflicts hinder visual performance and cause visual fatigue. *J Vis*. 2008;8:33.1–30.
301. Wee SW, Moon NJ, et al. Ophthalmological factors influencing visual asthenopia as a result of viewing 3D displays. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1391–4.
302. Hettinger LJ, et al. Vection and simulator sickness. *Mil Psychol*. 1990;2:171–81.
303. Merhi O, Faugloire E, Flanagan M, et al. Motion sickness, console video games, and head-mounted displays. *Hum Factors*. 2007;49:920–34.
304. Munafo J, et al. The virtual reality head-mounted display Oculus Rift induces motion sickness and is sexist in its effects. *Exp Brain Res*. 2017;235:889–901.
305. Gao TY, Anstice N, Babu RJ, Black JM, Bobier WR, Dai S, Guo CX, et al; BRAVO Study Team. Optical treatment of amblyopia in older children and adults is essential prior to enrolment in a clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018;38:129–43.

306. Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR. Defining and measuring treatment outcome in unilateral amblyopia. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1229–31.
307. Rowe FJ. Fusional vergence measures and their significance in clinical assessment. *Strabismus*. 2010;18:48–57.
308. Elliott BD. Assessment of binocular vision. Clinical procedures in primary eye care. NY: Butterworth–Heinemann. 2007.
309. Tychsen L, Foeller P. Effects of Immersive Virtual Reality Headset Viewing on Young Children: Visuomotor Function, Postural Stability, and Motion Sickness. *Am J Ophthalmol*. 2020;209:151–9.
310. Ha SG, Na KH, Kweon IJ, Suh YW, Kim SH. Effects of Head-Mounted Display on the Oculomotor System and Refractive Error in Normal Adolescents. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53:238–45.
311. Lee MM, Shin DC, et al. Canoe game-based virtual reality training to improve trunk postural stability, balance, and upper limb motor function in subacute stroke patients: a randomized controlled pilot study. *J Phys Ther Sci*. 2016;28:2019–24.
312. Lloréns R, Noé E, Colomer C, Alcañiz M. Effectiveness, usability, and cost-benefit of a virtual reality-based telerehabilitation program for balance recovery after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:418–25.e2.
313. Kamm CP, Blättler R, Kueng R, et al. Feasibility and usability of a new home-based immersive virtual reality headset-based dexterity training in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;71:104525.
314. Leal Vega L, Piñero Llorens DP, et al. Study protocol for a randomized controlled trial of the NEIVATECH virtual reality system to improve visual function in children with anisometropic amblyopia. *BMC Ophthalmol*. 2022;22:253.

10. ANEXOS

ANEXO 1. Escenario Invernal (Snow Isle).



ANEXO 2. Escenario Espacial (Space Isle).



ANEXO 3. Escenario Desértico (Desert Isle).



ANEXO 4. Escenario Veraniego (Beach Isle).








ANEXO 5. Escenario Tropical (Tropical Isle).



ANEXO 6. Escenario Volcánico (Volcano Isle).



ANEXO 7. Cuestionario empleado para la valoración inicial de los escenarios.

Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo 	En desacuerdo 	Ni de acuerdo, ni en desacuerdo 	De acuerdo 	Totalmente de acuerdo 
Creo que me gustaría jugar en este lugar					
Creo que jugar en este lugar será muy divertido					
Encontré este lugar muy difícil para jugar					
Creo que es un lugar interesante para jugar					

¿Te gustaría cambiar o agregar algo a este lugar?

ANEXO 8. Virtual Reality Sickness Questionnaire (VRSQ).

Ítems	Escala			
	Ninguno	Leve	Moderado	Severo
Malestar general				
Cansancio				
Vista cansada				
Dificultad para enfocar				
Dolor de cabeza				
Pesadez de cabeza				
Visión borrosa				
Mareo (con los ojos cerrados)				
Vértigo				

ANEXO 9. Technology Acceptance Model (TAM).

Innovación personal					
Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo
Estoy deseando probar nuevas tecnologías					
Soy el primero en probar nuevas tecnologías					
No me importa probar nuevas tecnologías					
Me gusta experimentar con nuevas tecnologías					

Disfrute percibido					
Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo
El sistema es divertido					
El sistema es agradable					
Disfruté con el sistema					
Sentí que la sesión terminase					
Estaría dispuesto a repetir la misma experiencia					
Fue una experiencia interesante					

Facilidad de uso percibida					
Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo
Me resultaría fácil aprender a utilizar el sistema					
Sería fácil que el sistema hiciera lo que le pido					
Sería fácil adquirir destreza en el uso del sistema					
En general, encontré el sistema fácil de utilizar					

Utilidad percibida					
Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo
El uso del sistema contribuirá a mi proceso de rehabilitación					
El uso del sistema acelerará mi proceso de rehabilitación					
El uso del sistema mejorará mi proceso de rehabilitación					
El uso del sistema será útil para mi proceso de rehabilitación					

Intención de uso					
Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo
Pretendo utilizar cualquier sistema de realidad virtual					
Pretendo utilizar otros sistemas de realidad virtual con otros fines					
Si tuviese acceso al sistema, lo utilizaría con frecuencia					
Si tuviese acceso al sistema, tendría intención de utilizarlo					

ANEXO 10. Simulator Sickness Questionnaire (SSQ).

Ítems	Escala			
	Ninguno	Leve	Moderado	Severo
Malestar general				
Cansancio				
Dolor de cabeza				
Vista cansada				
Dificultad para enfocar				
Aumento de salivación				
Sudoración				
Náuseas				
Dificultad para concentrarse				
Pesadez de cabeza				
Visión borrosa				
Mareo (con los ojos abiertos)				
Mareo (con los ojos cerrados)				
Vértigo				
Estómago revuelto				
Eructación				

ANEXO 11. System Usability Scale (SUS).

Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo
Me gustaría usar este sistema frecuentemente					
Considero que el sistema es demasiado complejo					
Considero que el sistema es fácil de utilizar					
Considero necesario el apoyo de personal experto para poder usar este sistema					
Considero que las funciones del sistema están bien integradas					
Considero que el sistema es demasiado incoherente					
Imagino que la mayoría de la gente aprendería a usar este sistema rápidamente					
Considero que el sistema es incómodo de utilizar					
Me sentí muy confiado utilizando el sistema					
Necesité saber bastantes cosas antes de poder empezar a usar este sistema					

ANEXO 12. User Satisfaction Evaluation Questionnaire (USEQ).

Ítems	Escala				
	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo
¿Disfrutó de su experiencia con el sistema?					
¿Tuvo éxito utilizando el sistema?					
¿Pudo controlar el sistema?					
¿La información proporcionada por el sistema es clara?					
¿Sintió molestias durante su experiencia con el sistema?					
¿Cree que este sistema será útil para su rehabilitación?					

ANEXO 13. Dictamen favorable del CEIm del Área de Salud Valladolid Este.



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcu@saludcastillayleon.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. F. Javier Álvarez González, Secretario del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Área de Salud Valladolid Este, del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico (sin medicamentos)

Código en el HCUV: CASVE-NM-21-516

TÍTULO: "SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SISTEMA DE REHABILITACIÓN VISUAL PARA LA AMBLIOPIÍA NEIVATECH EN PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA".

PROMOTOR: Dr. Juan F. Arenillas Lara

Modificación nº1.

Documentos modificados:

- Protocolo V2 30-11-2021
- Hoja de Información al Paciente/Consentimiento Informado menores de 12 años Versión 3.0, 30/11/2021
- Hoja de Información al Paciente/Consentimiento Informado menores de 12 a 16 años, Versión 3.0, 30/11/2021

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 20/12/2021 (acta nº25 del 2021).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente - Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.



ANEXO 14. Consentimiento informado para pacientes menores de 12 años.

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcu@saludcastilayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>Sacyl</p> <p>V.SEP.2021</p>
---	--	--

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS. MENORES DE 12 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO: Neurología

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Juan F. Arenillas Lara

TELÉFONO DE CONTACTO:

EMAIL:

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: Neurociencias

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha): V3.0, 30/11/2021

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

El presente estudio de investigación al que se le invita a participar tiene por objeto evaluar la eficacia clínica de un nuevo sistema diseñado para proporcionar entrenamiento visual a niños/as ambliopes, combinando los conceptos de aprendizaje perceptivo, estimulación dicóptica y gamificación en un entorno de Realidad Virtual inmersiva. Para ello, se propone la realización de un total de 18 sesiones de terapia visual activa de 30 minutos de duración con el sistema, repartidas a lo largo de un periodo de tiempo de 1 mes. Si usted acepta que su hijo/a participe en el estudio, antes y después de recibir la terapia se le realizará una evaluación oftalmológica completa que incluirá: refracción bajo cicloplejia, agudeza visual monocular y binocular de cerca y lejos, sensibilidad al contraste de lejos, estereopsis de cerca, flexibilidad acomodativa, punto próximo de convergencia, cover test de cerca y lejos y rangos de vergencia fusional de cerca y lejos. Tras la realización de la terapia, además, se solicitará a su hijo/a que rellene una serie de cuestionarios relacionados con la seguridad, usabilidad y grado de satisfacción obtenido con el sistema.

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria.

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

Se entrega copia de este documento al paciente

1

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuv@saludcastillayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>V.SEP.2021</p>
--	--	---

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación, como es el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de Datos Personales, y su normativa de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo.

E) La información obtenida se recogerá por el responsable del tratamiento en un registro de actividad, según la legislación vigente.

F) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, el **Dr. Juan F. Arenillas Lara**. Para ejercer sus derechos puede ponerse en contacto con el delegado de protección de datos del Sacyl (dpd@saludcastillayleon.es) o dirigirse a la Agencia de Protección de Datos.

G) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Éste.

H) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

I) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

J) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

Se entrega copia de este documento al paciente

2

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuv@saludcastilayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>V.SEP-2021</p>
---	--	---

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

Estudio: Evaluación de la seguridad y eficacia del sistema de rehabilitación visual para la ambliopía NEIVATECH en pacientes en edad pediátrica

Yo, _____
(nombre y apellidos del padre ó representante legal)

Yo, _____
(nombre y apellidos de la madre ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que mi hijo/a puede retirarse del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para que mi hijo/a participe en esta investigación.

Accedemos a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten con nosotros en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. SI NO (marcar con una X lo que proceda).

Accedemos a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten con nosotros en caso de que los estudios realizados sobre los datos de mi hijo/a aporten información relevante para su salud o la de mis familiares. SI NO (marcar con una X lo que proceda).

En mi presencia, se ha dado a mi hijo/a toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento, está de acuerdo en participar y consiento que participe en el estudio.

FIRMA DEL PADRE / REPRESENTANTE LEGAL NOMBRE Y APELLIDOS FECHA

FIRMA DE LA MADRE / REPRESENTANTE LEGAL NOMBRE Y APELLIDOS FECHA

Se entrega copia de este documento al paciente

3

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuuv@saludcastilayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>Sacyl</p> <p>V.SEP-2021</p>
--	--	--

Hago constar que he explicado las características y el objetivo del estudio, sus riesgos y beneficios potenciales al padre/madre/representante legal del menor, que el menor ha sido informado de acuerdo a sus capacidades, ha comprendido esta explicación y no hay oposición por su parte. El padre/madre/representante legal otorga su consentimiento por medio de su firma fechada en este documento. (El menor firmará su asentimiento cuando por su edad y madurez sea posible).

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

Se entrega copia de este documento al paciente

4

 <p> <small>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</small> <small>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuv@saludcastilayleon.es</small> </p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>Sacyl <small>V.SEP-2021</small></p>
---	--	---

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO
(CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)**

Yo _____ revoco el consentimiento de participación de mi hijo/a en el estudio, arriba firmado con fecha _____



FIRMA DEL PADRE / REPRESENTANTE LEGAL	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
---------------------------------------	--------------------	-------

FIRMA DE LA MADRE / REPRESENTANTE LEGAL	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
---	--------------------	-------

Se entrega copia de este documento al paciente

5

ANEXO 15. Consentimiento informado para pacientes menores de 12 a 16 años.

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcu@saludcastilayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 A 16 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>Sacyl</p> <p>V.SEP-2021</p>
---	---	--

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS. MENORES DE 12 A 16 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO: Neurología

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Juan F. Arenillas Lara

TELÉFONO DE CONTACTO:

EMAIL:

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: Neurociencias

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha): V3.0, 30/11/2021

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

El presente estudio de investigación al que se le invita a participar tiene por objeto evaluar la eficacia clínica de un nuevo sistema diseñado para proporcionar entrenamiento visual a niños/as ambliopes, combinando los conceptos de aprendizaje perceptivo, estimulación dicóptica y gamificación en un entorno de Realidad Virtual inmersiva. Para ello, se propone la realización de un total de 18 sesiones de terapia visual activa de 30 minutos de duración con el sistema, repartidas a lo largo de un periodo de tiempo de 1 mes. Si usted acepta que su hijo/a participe en el estudio, antes y después de recibir la terapia se le realizará una evaluación oftalmológica completa que incluirá: refracción bajo cicloplejia, agudeza visual monocular y binocular de cerca y lejos, sensibilidad al contraste de lejos, estereopsis de cerca, flexibilidad acomodativa, punto próximo de convergencia, cover test de cerca y lejos y rangos de vergencia fusional de cerca y lejos. Tras la realización de la terapia, además, se solicitará a su hijo/a que rellene una serie de cuestionarios relacionados con la seguridad, usabilidad y grado de satisfacción obtenido con el sistema.

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:



Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria.

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

Se entrega copia de este documento al paciente

1

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuv@saludcastillayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 A 16 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>Sacyl</p> <p>V.SEP.2021</p>
--	---	--

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación, como es el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de Datos Personales, y su normativa de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo.

E) La información obtenida se recogerá por el responsable del tratamiento en un registro de actividad, según la legislación vigente.

F) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, el **Dr. Juan F. Arenillas Lara**. Para ejercer sus derechos puede ponerse en contacto con el delegado de protección de datos del Sacyl (dpd@saludcastillayleon.es) o dirigirse a la Agencia de Protección de Datos.

G) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Éste.



H) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

I) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

J) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

Se entrega copia de este documento al paciente

2

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p> <p>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuv@saludcastilayleon.es</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 A 16 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	 <p>Sacyl</p> <p>V.SEP-2021</p>
---	---	--

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

Estudio: Evaluación de la seguridad y eficacia del sistema de rehabilitación visual para la ambliopía NEIVATECH en pacientes en edad pediátrica

Yo, _____
(nombre y apellidos del padre ó representante legal)

Yo, _____
(nombre y apellidos de la madre ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que mi hijo/a puede retirarse del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para que mi hijo/a participe en esta investigación.

Accedemos a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten con nosotros en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. SI NO (marcar con una X lo que proceda).

Accedemos a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten con nosotros en caso de que los estudios realizados sobre los datos de mi hijo/a aporten información relevante para su salud o la de mis familiares. SI NO (marcar con una X lo que proceda).



En mi presencia, se ha dado a mi hijo/a toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento, está de acuerdo en participar y consiento que participe en el estudio.

FIRMA DEL PADRE / REPRESENTANTE LEGAL NOMBRE Y APELLIDOS FECHA

FIRMA DE LA MADRE / REPRESENTANTE LEGAL NOMBRE Y APELLIDOS FECHA

Se entrega copia de este documento al paciente

3

 <p> <small>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</small> <small>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuuv@saludcastilayleon.es</small> </p>	<p> DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 A 16 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID </p>	 <p> <small>V.SEP.2021</small> </p>
--	---	--

Hago constar que he explicado las características y el objetivo del estudio, sus riesgos y beneficios potenciales al padre/madre/representante legal del menor, que el menor ha sido informado de acuerdo a sus capacidades, ha comprendido esta explicación y no hay oposición por su parte. El padre/madre/representante legal otorga su consentimiento por medio de su firma fechada en este documento. (El menor firmará su asentimiento cuando por su edad y madurez sea posible).



FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

Se entrega copia de este documento al paciente

4

 <p> <small>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</small> <small>Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcuuv@saludcastilayleon.es</small> </p>	<p> DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS MENORES DE 12 A 16 AÑOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID </p>	 <p> <small>V.SEP-2021</small> </p>
--	---	--

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO
(CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)**

Yo _____ revoco el consentimiento de participación de mi hijo/a en el estudio, arriba firmado con fecha _____

FIRMA DEL PADRE / REPRESENTANTE LEGAL	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
---------------------------------------	--------------------	-------

FIRMA DE LA MADRE / REPRESENTANTE LEGAL	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
---	--------------------	-------

Se entrega copia de este documento al paciente

5

11. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Review Article

The Potential of Virtual Reality for Inducing Neuroplasticity in Children with Amblyopia

**María B. Coco-Martin,¹ David P. Piñero^{1,2,3}, Luis Leal-Vega,¹
Carlos J. Hernández-Rodríguez^{1,2,3}, Joaquín Adiego,⁴ Ainhoa Molina-Martín,²
Dolores de Fez^{1,2} and Juan F. Arenillas^{1,5}**

¹Group of Applied Clinical Neurosciences and Advanced Data Analysis, Neurology Department, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain

²Department of Optics, Pharmacology and Anatomy, University of Alicante, Alicante, Spain

³Department of Ophthalmology, Vithas Medimar International Hospital, Alicante, Spain

⁴Group of Applied Clinical Neurosciences and Advanced Data Analysis, Computer Science Department, School of Computing, University of Valladolid, Valladolid, Spain

⁵Department of Neurology, Stroke Unit and Stroke Program, University Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain

Correspondence should be addressed to David P. Piñero; david.pinyero@ua.es

Received 23 April 2020; Revised 2 June 2020; Accepted 11 June 2020; Published 29 June 2020

Academic Editor: Cosimo Mazzotta

Copyright © 2020 María B. Coco-Martin et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

In recent years, virtual reality (VR) has emerged as a new safe and effective tool for neurorehabilitation of different childhood and adulthood conditions. VR-based therapies can induce cortical reorganization and promote the activation of different neuronal connections over a wide range of ages, leading to contrasted improvements in motor and functional skills. The use of VR for the visual rehabilitation in amblyopia has been investigated in the last years, with the potential of using serious games combining perceptual learning and dichoptic stimulation. This combination of technologies allows the clinician to measure, treat, and control changes in interocular suppression, which is one of the factors leading to cortical alterations in amblyopia. Several clinical researches on this issue have been conducted, showing the potential of promoting visual acuity, contrast sensitivity, and stereopsis improvement. Indeed, several systems have been evaluated for amblyopia treatment including the use of different commercially available types of head mounted displays (HMDs). These HMDs are mostly well tolerated by patients during short exposures and do not cause significant long-term side effects, although their use has been occasionally associated with some visual discomfort and other complications in certain types of subjects. More studies are needed to confirm these promising therapies in controlled randomized clinical trials, with special emphasis on the definition of the most adequate planning for obtaining an effective recovery of the visual and binocular function.

1. Introduction

Among the more recent products resulting from the evolution of digital technology, virtual reality (VR) has become increasingly entrenched in the field of clinical medicine, emerging as a new safe and effective tool in particular with regard to neurorehabilitation of different childhood and adulthood conditions [1–5]. Consistent in the presentation of computer-generated 3D environments, VR enables users

to become fully immersed in a simulated world in which they can interact via multiple sensory channels: visual, auditory, or haptic [2].

Professionals also benefit from this technique, as they can have a high degree of control over the whole therapeutic experience of the patient. Likewise, the compatibility of VR with high-precision functional imaging techniques, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), represents an advantage for researchers, as it allows them to present

Review

Stimuli Characteristics and Psychophysical Requirements for Visual Training in Amblyopia: A Narrative Review

Carlos J. Hernández-Rodríguez ^{1,2}, David P. Piñero ^{1,2,*}, Ainhoa Molina-Martín ¹, León Morales-Quezada ³, Dolores de Fez ¹, Luis Leal-Vega ⁴, Juan F. Arenillas ^{4,5} and María Begoña Coco-Martín ⁴

- ¹ Group of Optics and Visual Perception, Department of Optics, Pharmacology and Anatomy, University of Alicante, San Vicente del Raspeig, 03016 Alicante, Spain; carlosj.hernandez92@gmail.com (C.J.H.-R.); ainhoa.molina@ua.es (A.M.-M.); dolores.fez@ua.es (D.d.F.)
 - ² Clinical Optometry Unit, Department of Ophthalmology, Vithas Medimar International Hospital, 03016 Alicante, Spain
 - ³ Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA; jmorales@neuromodulationlab.org
 - ⁴ Group of Applied Clinical Neurosciences and Advanced Data Analysis, Neurology Department, Faculty of Medicine, University of Valladolid, 47005 Valladolid, Spain; luis.leal.vega.1213@gmail.com (L.L.-V.); juanfarenillas@gmail.com (J.F.A.); mbegococom@gmail.com (M.B.C.-M.)
 - ⁵ Stroke Unit and Stroke Program, Department of Neurology, University Hospital, University of Valladolid, 47003 Valladolid, Spain
- * Correspondence: david.pinyero@ua.es; Tel.: +34-965-90-34-00

Received: 16 October 2020; Accepted: 7 December 2020; Published: 9 December 2020



Abstract: Active vision therapy using perceptual learning and/or dichoptic or binocular environments has shown its potential effectiveness in amblyopia, but some doubts remain about the type of stimuli and the mode and sequence of presentation that should be used. A search was performed in PubMed, obtaining 143 articles with information related to the stimuli used in amblyopia rehabilitation, as well as to the neural mechanisms implied in such therapeutic process. Visual deficits in amblyopia and their neural mechanisms associated are revised, including visual acuity loss, contrast sensitivity reduction and stereopsis impairment. Likewise, the most appropriate stimuli according to the literature that should be used for an efficient rehabilitation of the amblyopic eye are described in detail, including optotypes, Gabor's patches, random-dot stimuli and Vernier's stimuli. Finally, the properties of these stimuli that can be modified during the visual training are discussed, as well as the psychophysical method of their presentation and the type of environment used (perceptual learning, dichoptic stimulation or virtual reality). Vision therapy using all these revised concepts can be an effective option for treating amblyopia or accelerating the treatment period when combining with patching. It is essential to adapt the stimuli to the patient's individual features in both monocular and binocular training.

Keywords: amblyopia; vision therapy; visual acuity; contrast sensitivity; perceptual learning; dichoptic training

1. Introduction

Amblyopia is a visual developmental disorder consisting of a reduced best-corrected visual acuity in one or, rarely, both eyes without the presence of any ocular pathology. Etiology is often

STUDY PROTOCOL

Open Access



Study protocol for a randomized controlled trial of the NEIVATECH virtual reality system to improve visual function in children with anisometropic amblyopia

L. Leal Vega¹, D. P. Piñero^{2,3}, C. J. Hernández Rodríguez^{2,3}, A. Molina Martín², L. Morales-Quezada⁴, A. I. Vallelado Álvarez⁵, J. F. Arenillas Lara^{1,6*} and M. B. Coco Martín¹

Abstract

Background: Interest in developing alternative methods for the treatment of amblyopia has long been a topic of interest among clinicians and researchers, as prescribed occlusion and penalization therapies do not always provide an effective response and are associated with a high risk of recurrence and non-compliance. Here, we present the protocol of a small-scale RCT to evaluate the safety and clinical efficacy of a novel VR-based system designed to provide binocular vision training to children with anisometropic amblyopia.

Methods: We aim to recruit a total of 60 children with anisometropic amblyopia aged 5-17 years with no previous treatment for amblyopia other than refractive correction from the pediatric ophthalmology units of the University Clinical Hospital of Valladolid and the Vithas Medimar International Hospital of Alicante. Children who meet the eligibility criteria and consent to participate will be randomly assigned to a three-month intervention group of 18 half-hour in-office therapy sessions with the NEIVATECH system (group A) or to a parallel group receiving 2 hours of conventional patching per day at home for the same period of time (group B). Assessments of visual function will be carried out before the intervention and at 1, 2 and 3 months, with changes in distance BCVA being the primary outcome measure to be considered. Patient safety, compliance, satisfaction and acceptance to treatment will also be assessed after therapy as other valuable outcome measures. In addition, a rsfMRI scan will be performed on a subgroup of 5 patients from each group at the pre-intervention visit and at the post-intervention visit to test the effects of both therapies on neural plasticity in the visual cortex.

Discussion: The NEIVATECH system has been conceived as a serious game designed to provide binocular vision training to anisometropic amblyopic children by complementing the concepts of perceptual learning, dichoptic training and gamification in an immersive VR environment. We hope that this novel approach may lead to greater improvements in vision performance than those provided so far by conventional patching in anisometropic amblyopic children.

Trial registration: This protocol was registered with ClinicalTrials.gov (NCT04819386) on 29 March 2021.

*Correspondence: juanarenillas@gmail.com

¹Group of Applied Clinical Neurosciences and Advanced Data Analysis, Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, University of Valladolid, Av. Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Case Report

Amblyopia Treatment through Immersive Virtual Reality: A Preliminary Experience in Anisometropic Children

Ainhoa Molina-Martín ¹, Luis Leal-Vega ², Dolores de Fez ¹, Elena Martínez-Plaza ^{1,3},
María Begoña Coco-Martín ² and David P. Piñero ^{1,4,*}

¹ Group of Optics and Visual Perception. Department of Optics, Pharmacology and Anatomy, University of Alicante, 03690 San Vicente del Raspeig, Spain; ainhoa.molina@ua.es (A.M.-M.)

² Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Valladolid, 47003 Valladolid, Spain

³ University of Valladolid, 47003 Valladolid, Spain

⁴ Department of Ophthalmology, Vithas Medimar International Hospital, 03016 Alicante, Spain

* Correspondence: david.pinyero@ua.es

Abstract: The use of digital devices provides a wide range of possibilities for measuring and improving visual function, including concepts such as perceptual learning and dichoptic therapy. Different technologies can be used to apply these concepts, including, in recent years, the introduction of virtual reality (VR) systems. A preliminary experience in treating anisometropic amblyopia through an immersive VR device and using prototype software is described. A total of 4 children were treated by performing 18 office-based sessions. Results showed that distance VA in amblyopic eyes remained constant in two subjects, whereas the younger subjects improved after the training. Near VA improved in three subjects. All subjects showed an increase in the stereopsis of at least one step, with three subjects showing a final stereopsis of a 60 s arc. A total of three subjects showed an increase of approximately 0.5 CS units for the spatial frequency of 3 cpd after the training. Results from this pilot study suggest that visual training based on perceptual learning through an immersive VR environment could be a viable treatment for improving CS, VA, and stereopsis in some children with anisometropic amblyopia. Future studies should support these preliminary results.

Keywords: virtual reality; perceptual learning; amblyopia; anisometropic; children; vision therapy; dichoptic training



Citation: Molina-Martín, A.; Leal-Vega, L.; de Fez, D.; Martínez-Plaza, E.; Coco-Martín, M.B.; Piñero, D.P. Amblyopia Treatment through Immersive Virtual Reality: A Preliminary Experience in Anisometropic Children. *Vision* **2023**, *7*, 42. <https://doi.org/10.3390/vision7020042>

Received: 10 April 2023

Revised: 16 May 2023

Accepted: 17 May 2023

Published: 19 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).


1. Introduction

Binocular vision training using video games has become an increasingly popular option for clinicians to treat subjects with binocular abnormalities [1,2], using different options commercially available for this purpose [3–5]. The main characteristic of most of these serious games is the use of a dichoptic environment, in which each eye is stimulated with complementary images that would lead to a simultaneous vision of the whole scene as long as fusion exists. Even when suppression is present, as in the case of amblyopia, the problem can be solved by providing the amblyopic eye a visual advantage on the scene [6–8] through the use of some stimuli seen only by the amblyopic eye or degrading the luminance of the fellow eye to provide a balanced binocular viewing. In contrast to patching, in which the objective is to penalize the dominant eye and to stimulate the amblyopic eye passively, the binocular treatment has the objective of balancing both eyes, leading to simultaneous vision and, consequently, to binocularity [9]. These binocular treatments are an adjuvant of patching therapies, with improvements in visual acuity when combining both active and passive treatments [10–12]. Some previous studies have demonstrated that the effectiveness of the binocular option can be comparable to that obtained with patching [13].

In the case of virtual reality (VR), the mechanism is purely dichoptic, as different and complementary images are seen by each eye (the same scene with a disparity) in different



Pilot Study Assessing the Safety and Acceptance of a Novel Virtual Reality System to Improve Visual Function

Luis Leal-Vega^a, David P. Piñero ^{a,b}, Ainhoa Molina-Martín^c, Carlos J. Hernández-Rodríguez^{c,d}, Rubén Cuadrado-Asensio^e, Adrián Martín-Gutiérrez^a, Juan Francisco Arenillas Lara^{a,f}, and María Begoña Coco Martín^a

^aGroup of Applied Clinical Neurosciences, Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, University of Valladolid, Valladolid, Spain; ^bClinical Optometry Unit, Department of Ophthalmology, Hospital Vithas Medimar International, Alicante, Spain; ^cGroup of Optics and Visual Perception, Department of Optics, Pharmacology and Anatomy, University of Alicante, Alicante, Spain; ^dClinical Optometry Unit, Department of Ophthalmology, Centro Médico Virgen de la Caridad Hospital, Cartagena, España; ^eInstitute of Applied Ophthalmobiology, University of Valladolid, Valladolid, Spain; ^fStroke Unit & Stroke Program, Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

ABSTRACT

Purpose: To assess the feasibility of the clinical use of a novel Virtual Reality (VR) training software designed to be used for active vision therapy in amblyopic patients by determining its preliminary safety and acceptance on the visual function of healthy adults.

Methods: Pilot study enrolling 10 individuals (3 men, 7 women, mean age: 31.8 ± 6.5 years) with a best-corrected visual acuity (BCVA) of $\geq .90$ (decimal) in both eyes were evaluated before and after 20 minutes of exposure to the NEIVATECH VR system using the HTC Vive Pro Eye head mounted display. Visual function assessment included near (40 cm) and distance (6 m) cover test (CT), stereopsis, binocular accommodative facility (BAF), near point of convergence (NPC), near point of accommodation (NPA), accommodative-convergence over accommodation (AC/A) ratio and positive and negative fusional vergences. Safety was assessed using the VR Sickness Questionnaire (VRSQ) and acceptance using the Technology Acceptance Model (TAM). Changes in all these variables after VR exposure were analyzed.

Results: Short-term exposure to the NEIVATECH VR system only induced statistically significant changes in distance phoria ($p = .016$), but these changes were not clinically relevant. No significant changes were observed in VRSQ oculo-motricity and disorientation scores after exposure ($p = .197$ and $.317$, respectively). TAM scores showed a good acceptance of the system in terms of perceived enjoyment and perceived ease of use, although some concerns were raised in relation to the intention-to-use domain.

Conclusion: Exposure to the NEIVATECH VR system does not seem to adversely affect the visual function in healthy adults and its safety and acceptance profile seems to be adequate for supporting its potential use in other populations, such as amblyopic patients.

ARTICLE HISTORY

Received 14 November 2023
Revised 20 February 2024
Accepted 22 February 2024

KEYWORDS

Accommodation;
convergence; head mounted
display; phoria; simulator
sickness; virtual reality

INTRODUCTION

Virtual reality (VR) exergaming has the potential to improve an individual's performance by allowing users to become fully immersed in a simulated world in which they can interact through multiple sensory channels (visual, auditory or haptic).¹ This experience typically involves the use of a head-mounted display (HMD) that tracks the user's movements and displays a three-dimensional environment in which the user can interact using handheld controllers or haptic feedback devices, creating a sense of presence or a feeling of being in the virtual world. These systems have been made commercially available to the general public for entertainment, educational or rehabilitation purposes, but their effects on visual function are often not assessed prior to use in vulnerable populations.

HMD viewing forces the user to unnaturally adapt to conflicting cues and increases fusion time of binocular imagery, while decreasing fusion accuracy. This phenomenon is known as the vergence-accommodation conflict, and is believed to contribute to the visual fatigue and discomfort (asthenopia)

associated with the use of HMDs, especially over prolonged periods of time.² Another side effect from the use of these systems is simulator sickness (SS), a subset of motion sickness often experienced when playing video games from the first-person perspective. Symptoms of SS include apathy, discomfort, headaches, fatigue, drowsiness, dizziness, disorientation and nausea, primarily.³

Due to the possibility of presenting different content to each eye simultaneously, HMDs are recently being used as hardware to provide dichoptic training to amblyopic patients.⁴⁻¹⁰ This is a great advantage especially for children, as stimulation can be combined with game elements and dynamics so that they can have fun while receiving therapy. However, few studies conduct an assessment of the safety and acceptance profile of these systems prior to their use with patients to identify and mitigate potential risks and vulnerabilities and to ensure participation and retention in clinical trials. This is considered a mandatory step even though some evidence suggest that young children tolerate fully immersive VR games without noticeable effects on visuomotor functions.¹¹

CONTACT David P. Piñero  david.pinyero@ua.es  Group of Optics and Visual Perception, Department of Optics, Pharmacology and Anatomy, University of Alicante, Clinical Optometry Unit, Department of Ophthalmology, Hospital Vithas Medimar International, Alicante, Spain

© 2024 Taylor & Francis

← Submissions Being Processed for Author

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page: 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	DESK-D-24-23748	Virtual reality training in older amblyopes with non-adherence or non-response to patching: The NEIVATECH pilot study	11 Jun 2024	11 Jun 2024	Editor Assigned

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page: 10

12. ARTÍCULOS DE DIVULGACIÓN

ONE SIZE DOES NOT FIT ALL

How genetic testing is set to revolutionise glaucoma diagnosis and treatment



RETINA

Exploring the value of en-face OCT technology

CATARACT & REFRACTIVE

When to consider phakic IOL implantation

CORNEA

Treating keratoconus with topography-guided lasers

PAEDIATRICS

The exciting potential of virtual reality in amblyopia

Virtual reality training in amblyopia

Video games with visual and perceptual tasks may support other treatments

By Dr David P. Piñero,
Dr María B Coco-Martín,
Mr Luis Leal-Vega,
Mr Carlos J. Hernández-
Rodríguez and Dr Ainhoa
Molina-Martín

Amblyopia is a visual developmental disorder consisting of a reduced best-corrected visual acuity in one or, rarely, both eyes without the presence of any ocular pathology¹. The aetiology is often a high refractive error, anisometropia, strabismus or a combination of these factors.

Neurological research in recent years has led to a better understanding as to the mechanisms underlying the visual loss in this condition¹. Specifically, many monocular and binocular visual deficits have been shown to be the consequence of the anomalies in the visual pathway of the amblyopes, mainly in the striate and extra-striate cortex².

Amblyopic eyes showed worse neural adaptation in V1, V2, V3, V3a, Vp and V4; decreased neural response assessed by functional magnetic resonance imaging³; and worse effective connectivity between the implied brain regions⁴. For this reason, visual training has been investigated in recent years to confirm whether it might be an effective option for restoring vision in amblyopic patients⁵, including computer-based active visual training, such as the use of perceptual learning environments, dichoptic stimulation and virtual reality (VR)¹.

Several validated video games have been developed that use visual and perceptual tasks, such as orientation discrimination or letter recognition, among others, to cause a response in neuro-modulatory pathways and the enhancement of attentional skills, according to neurophysiological studies¹. These options may support and optimise treatments with spectacles, patching and penalisation.

Benefits of virtual reality

Among the more recent products resulting from the evolution of digital technology, VR has become increasingly entrenched in the field of visual training, emerging as a safe, effective and very attractive tool that promotes treatment compliance⁶. VR consists of the presentation of computer-generated 3D environments, enabling users to become fully immersed in a simulated world in which they can interact via multiple sensory channels: visual, auditory or haptic⁷.

Using VR, visual stimuli can be presented to the user in two ways: on a monitor screen or in

a fully immersive environment generated using technological equipment such as head mounted displays (HMDs) and motion capture systems. Treating amblyopia with a combination of different serious games based on perceptual learning environments for distinct VR interfaces has shown to be a useful therapeutic approach for enhancing visual impairments that occur in amblyopia even after the critical period of visual development⁶. Table 1 summarises key findings from the clinical studies reported to date using this therapeutic approach.

Dichoptic stimulation approach

Some of the first authors to explore the use of VR in amblyopia were the I-BiT system group, who developed an interactive VR-based binocular system to treat amblyopia via participation in interactive computer games or viewing 3D DVD footage with 3D shutter glasses. With this system, specially configured software is used to preferentially stimulate the amblyopic eye without compromising the vision of the unaffected (dichoptic stimulation). The potential of this technology to improve visual acuity in amblyopia has been proven in different age ranges both when the therapy was applied in isolation⁸⁻¹⁰ and in combination with patching¹¹.

A randomised clinical trial was conducted to validate this technology with a sample of 75 amblyopic children aged 4–8 years¹², obtaining a visual acuity improvement of the amblyopic eye of approximately 0.07 logMAR at 6 weeks of treatment. These authors confirmed that the treatment did not induce any adverse effects among the participants, so dichoptic stimulation using 3D shutter glasses technology can be considered a safe alternative to provide immersive sensory feedback to amblyopic patients.

In 2017, a pilot study was conducted to evaluate the effectiveness of dichoptic visual training

IN SHORT

► **Virtual reality dichoptic and perceptual learning training seem to be a useful therapeutic option for achieving successful visual rehabilitation in amblyopic patients.**

13. APORTACIONES A CONGRESOS

La Directora de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valladolid



CERTIFICA QUE
LUIS LEAL VEGA

ha presentado el póster


Introducción al sistema de rehabilitación visual NEIVATECH como alternativa a la terapia de oclusión en niños con ambliopía

en el II Encuentro de Jóvenes Investigadores de la Universidad de Valladolid organizado por la Escuela de Doctorado y celebrado el 23 de junio de 2022.

En Valladolid a fecha de firma electrónica

Fdo. Carmen Camarero Izquierdo



Código Seguro De Verificación	47FUD0861YFzb3Y0QVg88v==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Maria Carmen Camarero Izquierdo - Directora de la Escuela de Doctorado	Firmado	29/06/2022 14:25:39	
Observaciones		Página	1/1	
Url De Verificación	https://eade.uva.es/Validacion_Documento?code=47FUD0861YFzb3Y0QVg88v==			
Normativa	Este informe tiene carácter de copia electrónica auténtica con validez y eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Ley 39/2015).			

14. PREMIOS



LUIS LEAL VEGA

ha recibido el

SEGUNDO PREMIO en la V Edición del Concurso


“THREE MINUTE THESIS (3MT®)”

por su presentación

“NEIVATECH”

Valladolid, a fecha de firma electrónica.



Código Seguro De Verificación	tcm3N0dU3a6zj98pr06Gdpv==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Maria Carmen Camarero Izquierdo - Directora de la Escuela de Doctorado	Firmado	10/12/2021 09:13:38	
Observaciones		Página	1/1	
Url De Verificación	https://eede.uva.es/Validacion_Documentos?code=tcm3N0dU3a6zj98pr06Gdpv==			