

**REHABILITACIÓN DE LA HEMINEGLIGENCIA
VISUO-ESPACIAL EN PACIENTES QUE HAN
SUFRIDO UN ICTUS HEMISFÉRICO DERECHO**

**INVESTIGACIÓN DE ESTRATEGIAS
COMBINADAS PARA POTENCIAR LA
REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA**



Tesis Doctoral

Celeste Aparicio López



**Rehabilitación de la heminegligencia visuo-espacial en
pacientes que han sufrido un ictus hemisférico derecho.**

**Investigación de estrategias combinadas para potenciar la
rehabilitación neuropsicológica.**

Celeste Aparicio López

**Memoria presentada para la obtención del título de Doctor en
Psicología**

Tesis dirigida por el Dr. Alberto García Molina

Tutor académico: Dr. Joan Deus Yela

Programa de Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Universitat Autònoma de Barcelona, 2015



El **Dr. Alberto García Molina** Neuropsicólogo Adjunto del Área de Rehabilitación NeuroPsicoSocial del Institut Guttmann, Hospital de Neurorehabilitació y, Director Titular del Máster de Rehabilitación Neuropsicológica y Estimulación Cognitiva, declara haber supervisado la presente tesis doctoral, con el título: *“Rehabilitación de la heminegligencia visuo-espacial en pacientes que han sufrido un ictus hemisférico derecho. Investigación de estrategias combinadas para potenciar la rehabilitación neuropsicológica”*, presentada por Celeste Aparicio López.

El Dr. Alberto García Molina declara que esta tesis cumple con los requisitos necesarios para ser defendida con el fin de obtener el grado de Doctor.

Dr. Alberto García Molina

Departamento Área de Rehabilitación NeuroPsicoSocial

Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann-UAB

“Cuando el olvido es grave, el paciente puede actuar casi como si hubiese dejado de existir súbitamente en cualquier forma significativa una mitad del universo... Los pacientes con olvido unilateral actúan no sólo como si no pasase nada en realidad en el hemiespacio izquierdo, sino también como si no pudiese esperarse que fuese a suceder algo importante allí.”

M. Marsel Mesulam, 1985

AGRADECIMIENTOS

Primer de tot vull donar les gràcies a la Direcció de l'Institut Guttmann que em va donar l'oportunitat de poder realitzar aquest gran procés d'aprenentatge.

També vull fer esment a tots els que heu estat al meu costat durant aquest camí, sé que he estat una mica pesada i monotemàtica, però creieu-me, la tesis ho comporta. Gràcies a tots els companys, els amics i la família. També a tots els pacients i a les seves respectives famílies.

I a ti Vega quería darte las gracias de forma especial. Empezamos juntas esta *batalla* y al final la hemos vencido, el apoyo ha sido mútuo y sé que sin ti esto hubiese sido aún más duro.

Quiero hacer una mención especial al Dr. Alberto García. Has sido un director ejemplar, he podido aprender mucho de ti, tu conocimiento, constancia y tu rigurosidad con la ciencia. ¡Te doy las gracias una vez más!

I em quedes tú, Alan. Tú has sigut qui has viscut els meus mals humors, qui m'has donat ànims i forces quan ja no en tenia, qui m'has escoltat. Jo també estic molt orgullosa de tú!

ABREVIACIONES

AVD	Actividades de vida diaria
EMT	Estimulación magnética transcraneal
FLS	Fascículo longitudinal superior
HVE	Heminegligencia visuo-espacial
RHEP	Right hemifield eye patching
RNE	Recuperación neurológica espontánea
RV	Realidad virtual
tDCS	Estimulación transcraneal por corriente directa

ÍNDICE

Resumen / Abstract	1
INTRODUCCIÓN	9
1. Historia y Concepto	11
2. Neuroanatomía	18
3. Clasificaciones	23
3.1 Negligencia atencional	23
3.2 Negligencia motora	24
3.3 Negligencia afectiva	26
3.4 Negligencia representacional	26
3.5 Otras clasificaciones	26
3.6 Nota terminológica	28
4. Teorías Explicativas	30
4.1 Teoría de Kinsbourne	30
4.2 La Teoría Hemiespacial de Heilman y Van Den Abell	31
4.3 Teoría de Posner	32
4.4 Teoría de Mesulam	33
4.5 Teoría de Corwin y Vargo	34
4.6 Teoría Di Pellegrino, Basso y Frassinetti	35
4.7 Teoría de Szczepanski	36
5. Rehabilitación de la heminegligencia visuo-espacial	37
5.1 Técnicas extrínsecas o “top-down”	38
5.2 Técnicas intrínsecas o “bottom-up”	43
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	67
ESTUDIO 1	73

ESTUDIO 2	111
ESTUDIO 3	147
DISCUSIÓN GENERAL	191
CONCLUSIONES	203
REFERENCIAS	209

RESUMEN

La heminegligencia visuo-espacial izquierda es un trastorno neurológico grave que afecta a dos tercios de los pacientes que han sufrido un ictus en la arteria cerebral media o posterior del hemisferio derecho. Es un déficit que interfiere de forma significativa en las actividades de vida diaria de los pacientes (vestido, higiene personal, alimentación, movilidad, entre otros); también se ha asociado con estancias hospitalarias más prolongadas y períodos de rehabilitación más largos.

Frente a esta problemática, se han propuesto múltiples técnicas para aliviar, reducir o rehabilitar la heminegligencia visuo-espacial, no obstante, a día de hoy aún no se ha identificado un tratamiento plenamente eficaz.

Los objetivos del presente trabajo fueron: 1) analizar si la administración de intervenciones combinadas, en pacientes que presentaban heminegligencia visuo-espacial izquierda, era más eficaz que la aplicación aislada de un único tratamiento; 2) estudiar la relación entre el tiempo de evolución post-ictus y la respuesta a dos tipos de tratamiento, único y combinado.

El tratamiento único consistió en realizar ejercicios de rehabilitación cognitiva informatizada mediante la plataforma de telerehabilitación Guttman, NeuroPersonalTrainer®; el tratamiento combinado estuvo

compuesto por la realización de los mismos ejercicios junto con un dispositivo visual que llevaba el hemicampo derecho de cada ojo ocluido (técnica del *right hemifield eye patching*). El protocolo de exploración neuropsicológica para los tres estudios estuvo formado por: Bells Test, Figure Copying of Ogden, Line Bisection, Baking Tray Task y Reading Task. La repercusión funcional del tratamiento se valoró mediante The Catherine Bergego Scale.

En el primer estudio 12 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de tratamiento: tratamiento único (n=7) y tratamiento combinado (n=5). En ambos casos, el tratamiento comprendió una media de 15 sesiones de 1 hora de duración. Los resultados mostraron diferencias intergrupales estadísticamente significativas en la comparación de las diferencias post-pre tratamiento en la prueba Reading Task. No se obtuvieron diferencias funcionales en The Catherine Bergego Scale. En el segundo estudio se mantuvo la estructura y la metodología del anterior con la finalidad de comprobar si el efecto obtenido, en el primer estudio, se mantenía o aumentaba con un tamaño muestral mayor. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado realizado con 28 pacientes compuesto por dos grupos experimentales: el grupo que recibió el tratamiento único (n=15) y, el grupo que recibió el tratamiento combinado (n=13). Todos ellos también realizaron también 15 sesiones de 1 hora de duración de rehabilitación cognitiva informatizada. Tras el tratamiento, los dos grupos mostraron cambios

significativos a nivel intragrupal en el protocolo de exploración neuropsicológica aunque no se obtuvieron diferencias intergrupales, ni en el protocolo de exploración ni en la escala funcional. En el tercer estudio 31 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento: tratamiento único (n=18) y, tratamiento combinado (n=13). En esta ocasión, cada grupo de tratamiento fue dividido en función del tiempo que había transcurrido entre el ictus y el inicio del tratamiento (≤ 12 semanas vs. > 12 semanas). Los resultados indicaron cambios a nivel intragrupal en los cuatro grupos, sin embargo, no se obtuvieron diferencias intergrupales. Ni el tiempo transcurrido entre el ictus y el inicio del tratamiento, ni el tipo de tratamiento recibido, parecieron ser variables que influyan en la mejora de estos pacientes.

ABSTRACT

Visuo-spatial neglect is a serious neurological disorder that affects two thirds of patients who have suffered a stroke in the middle or posterior cerebral artery of the right hemisphere. It is a deficit that can significantly interfere with patient's activities of daily living (dressing, personal hygiene, feeding, mobility, etc.). It has also been associated with larger hospital stays and longer periods of rehabilitation.

For this reason, many techniques have been proposed to alleviate, reduce or rehabilitate visuo-spatial neglect, however, nowadays effective treatment has not yet been identified.

The aims of this work were 1) to analyze whether the administration of combination treatment in patients with visuo-spatial neglect, was more efficacious than single treatment; 2) to study the relation between post-stroke time evolution and to analyze the patient's response to two treatments, single treatment vs. combination treatment.

The single treatment groups followed a cognitive rehabilitation program using the computer-based platform Guttman, NeuroPersonalTrainer®; the combination treatment group received the same cognitive rehabilitation program but in combination with a visual device incorporated into the right hemifield eye patching, in which the right hemifield of each lens was completely opaque. Visuo-spatial neglect was assessed using a specific exploration protocol (Bell Cancellation Test, Figure Copying of Odgen, Line Bisection, Baking Tray Task, and Reading Task). The functional effects of the treatment were assessed using the Catherine Bergego Scale.

In the first study, 12 patients were randomized into two treatment groups: a single treatment group (n= 7) and a combination treatment group (n= 5). In both cases, the treatment consisted of a mean number of 15 sessions each lasting 1 hour. Significant between-group

differences were observed when comparing the pre- and post-treatment scores for the Reading Task. No differences were observed in either group in the Catherine Bergego Scale administered at baseline and at the final intervention. In the second study the structure and methodology was maintained from the previous study in order to check whether the effect obtained was maintained or increased with increasing sample size. A randomized clinical trial with 28 patients composed of two experimental groups was performed: single treatment group (n= 15) and combination treatment group (n= 13). In both cases, the treatment consisted of a mean number of 15 sessions each lasting 1 hour. After treatment, both groups showed significant changes intragroup, but did not show differences between-group in the exploration protocol or the functional scale. 31 patients were randomized into two treatment groups: a single treatment group (n=18) and a combination treatment group (n=13). In both cases, the treatment consisted of a mean number of 15 sessions each lasting 1 hour. Each treatment group was divided according to the period that elapsed between the stroke and the start of treatment (≤ 12 weeks vs. > 12 weeks). The results obtained after applying these treatments indicated changes at intragroup level in the four groups analyzed. However, no between-group differences were found. No differences in either group were observed in the Catherine Bergego Scale. Neither the time elapsed between the stroke and the

beginning of treatment nor the type of treatment received appear to be variables that influence the improvement of these patients.

INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA Y CONCEPTO

Oliver Sacks en su libro *“El hombre que confundió a su mujer con un sombrero”*, hace la siguiente afirmación: *“toda la historia de la neurología y la neuropsicología puede considerarse una historia de la investigación del hemisferio izquierdo”*. Añade que, *“un motivo importante al menosprecio del hemisferio derecho, se debe a que se cree que el hemisferio izquierdo es más complejo y especializado; en cambio, el hemisferio derecho es más primitivo y, los síntomas que aparecen tras su lesión, son síntomas extraños”* (Sacks, 1985).

El término “negligencia” fue acuñado por Pineas en 1931, aunque no fue hasta 1941 cuando Russell Brain empezó a considerarlo como un síndrome específico. Este neurólogo británico interpretó la negligencia como una alteración de la percepción del espacio producida por lesiones hemisféricas derechas de localización posterior. Brain creía que los lóbulos parietales se encargaban del esquema corporal y mediaban con la percepción del espacio. Bender y Furlow (1944) refirieron que la inatención no era el déficit predominante en los pacientes que presentaban negligencia, debido a que ésta no mejoraba aunque el paciente estuviese concentrado en el hemicampo contralesional. En 1954 Denny-Brown y Banker introdujeron el concepto de “amorfosíntesis” para referirse a los pacientes que presentaban falta de conciencia de las sensaciones somáticas de un lado del cuerpo, normalmente el lado

izquierdo. Esta condición aparecía frecuentemente cuando la lesión se producía en el lóbulo parietal derecho, el paciente mostraba pérdida de la propiocepción y las relaciones espaciales. Estos autores describieron también que los pacientes perdían la capacidad de reconocer un objeto en el lado contralesional cuando la lesión se ubicaba en el área de asociación somatosensorial. Sprague, Chambers y Stellar (1961) pensaban que la negligencia era causada por la pérdida de información sensorial procedente del cerebro anterior; mientras que Battersby, Southgate, Staunton y Hirst (1966) que era resultado de un decremento de la entrada sensorial debido a una disminución de las funciones mentales. En 1979 Schwartz, Marchok, Kreinick y Flynn propusieron que la negligencia era un fenómeno pasivo debido a la entrada sensorial cuantitativamente asimétrica de los dos hemisferios.

En 1979 Heilman y Valenstein definieron la negligencia como *la incapacidad para detectar, orientarse o responder a estímulos novedosos o significativos procedentes de regiones espaciales contralaterales debido a una lesión cerebral, no pudiendo atribuir su origen a una alteración sensorial o motora. Los estímulos no detectados pueden ser de índole visual, somatosensorial, auditivo y cinestésico* (Heilman y Valenstein, 1979).

La conducta manifiesta de dicho síndrome la podemos observar de múltiples maneras: ignorando parte de los alimentos del plato, no

encontrando los cubiertos situados en el lado contralesional, afeitándose o maquillándose la mitad de la cara, golpeándose con puertas o muebles, leyendo sólo parte de las páginas de un libro o revista, entre otras (Adair y Barret, 2008).

La negligencia repercute en la exploración visual de los pacientes, existiendo un menor número de movimientos oculares dirigidos al espacio extrapersonal contralateral durante el desempeño de actividades. Los movimientos sacádicos se producen únicamente hacia el hemicampo ipsilesional que se encuentra preservado, evidenciándose ausencia de espontaneidad para los movimientos del ojo y/o los movimientos de la cabeza más allá de la línea media del espacio (Chaikin, 2007).

La negligencia se ha asociado con estancias hospitalarias más prolongadas, períodos de rehabilitación más largos, mayor riesgo de caídas y a una pobre recuperación motora (Chen, Hreha, Kong y Barrett, 2015; Wilkinson, Sakel, Camp y Hammond, 2012).

En los seres humanos la forma más frecuente y grave de negligencia se observa después de lesiones del hemisferio derecho, al menos en individuos diestros. Esta diferencia hemisférica no se detecta en primates u otros animales. Hillis (2006) atribuye esta circunstancia a que en un porcentaje muy elevado de personas diestras el dominio del lenguaje se sitúa en el hemisferio izquierdo, de manera que el

hemisferio derecho se ha convertido en dominante para las representaciones espaciales y la atención espacial.

Pese a que la negligencia es más frecuente después de lesiones vasculares hemisféricas derechas, también puede observarse tras lesiones izquierdas. La prevalencia de la negligencia varía entre el 15 y el 75% en lesiones que afectan al hemisferio derecho y, entre el 2 y el 12% tras lesiones hemisféricas izquierdas (Arai, Ohi, Sasaki, Nobuto y Tanaka, 1997). La amplitud del rango de prevalencia de la negligencia podría explicarse por diversos factores (Azouvi et al. 2002): 1) la heterogeneidad de la localización lesional; 2) la falta de acuerdo en las pruebas administradas para su diagnóstico; 3) criterios diagnóstico poco específicos; 4) el momento temporal en que se realiza la evaluación tras la lesión; 5) la heterogénea sintomatología clínica que presentan los pacientes.

La etiología no siempre es de origen vascular, en la literatura encontramos casos descritos de negligencia tras traumatismos craneoencefálicos (García-Molina, García-Fernández, Aparicio-López y Roig-Rovira, 2014), esclerosis múltiples (Gilad, Sadeh, Boaz y Lampl, 2006) y enfermedades neurodegenerativas (Silveri, Ciccarelli y Cappa, 2011).

Aunque la recuperación espontánea tras un ictus puede ocurrir en el transcurso de las primeras semanas o meses, el paso del tiempo no

implica necesariamente una mejora de los síntomas asociados a la negligencia (Kerkhoff y Schenk, 2012). Un año después del ictus, los pacientes con negligencia pueden seguir mostrando los síntomas propios de esta alteración (Karnath, Rennig, Johannsen y Rorden, 2011; Rengachary, He, Shulman y Corbetta, 2011). Karnath et al. (2011) refieren que un tercio de los pacientes continuarán presentando el déficit de forma crónica. En un estudio reciente, Nijboer, Kollen y Kwakkel (2012) investigan la persistencia temporal de la negligencia en una muestra de 101 pacientes con un ictus en el hemisferio derecho; de éstos, 51 presentaron negligencia. Tres meses después de la lesión, el 54% de los pacientes con negligencia no mostraban la sintomatología característica de esta alteración. A partir del año, observaron que aproximadamente entre el 30 % y el 40% de los pacientes seguían presentando negligencia.

Los pacientes de edad avanzada o con lesiones cerebrales previas muestran una mayor probabilidad de que el déficit persista en el tiempo (Linden, Samuelsson, Skoog y Blomstrand, 2005); lo mismo sucede con los pacientes que presenten anosognosia o hemianopsia (Tomaiuolo et al. 2010) y aquellos que han presentado negligencia grave durante la fase aguda (Karnath et al. 2011).

Algunos pacientes con negligencia también pueden presentar hemianopsia homónima. Pese a tratarse de dos alteraciones cerebrales

independientes, muestran una sintomatología similar, siendo necesario realizar un diagnóstico diferencial cuidadoso.

La hemianopsia homónima es un trastorno no cognitivo del campo visual que provoca la pérdida de una parte de éste. El 30% de los pacientes que han sufrido un ictus padecen dicho déficit que, por lo general, tiende a persistir en el tiempo. La hemianopsia homónima está causada por lesiones que afectan a la corteza calcarina o a los caminos geniculo-calcarinos que transportan la información visual desde el tálamo hasta la corteza visual primaria (Mizoguchi, Suzuki, Kiyosawa, Mochizuki y Ishii, 2003). Los pacientes con esta alteración muestran dificultades en la búsqueda y detección de objetos en el hemicampo visual contralesional (Kerkoff, Marquardt, Jonas y Ziegler, 2001). A diferencia de los pacientes con negligencia, los sujetos con hemianopsia homónima presentan intencionalidad en la búsqueda de estímulos situados en ambos hemicampos (giran la cabeza con el propósito de encontrar el objetivo cuando creen que la imagen que están viendo está incompleta). Esta conducta de búsqueda se produce tanto si están en un entorno con luz (Doricchi, Onida y Guariglia, 2002) como en plena oscuridad (Hornak, 1992).

Además de la hemiinatención que presentan los pacientes con negligencia, también existen déficit adicionales que son propios de las lesiones en el hemisferio derecho. Podemos observar anosognosia entre

el 20 y el 58% de los casos (Berti, Ladavas y Della Corte, 1996); cambios en la personalidad que pueden ir desde la apatía a la desinhibición (Motomura, Sawada, Inoue, Asaba y Sakai, 1988); afectación en la esfera emocional (Kortte y Hillis, 2009); e incapacidad para realizar múltiples actividades al mismo tiempo (Lazar, Festa, Geller, Romano y Marshall, 2007).

2. NEUROANATOMÍA

En 1966 James Sprague advirtió que la atención visual y la percepción están mediados por el cerebro anterior y el mesencéfalo, los cuales interactúan en el control del comportamiento visual (Sprague, 1966). A principios de la década de 1980 Mesulam propuso que en la negligencia la corteza frontal estaba implicada en la parte intencional y la corteza parietal en la función atencional (Mesulam, 1981). Otros autores vincularon la negligencia a lesiones vasculares de la arteria cerebral media (la cual abarca regiones tanto del lóbulo parietal como del frontal), debido a que observaron que el área lesional más comúnmente asociado a la negligencia era el lóbulo parietal posterior derecho, particularmente la región alrededor de la unión temporo-parietal (Heilman, Bowers y Watson, 1983; Leibovitch et al. 1998; Vallar y Perani, 1986). Vallar y Perani (1986) señalaron que las lesiones limítrofes con el lóbulo occipital no provocaban la aparición de negligencia. En un estudio con pacientes que presentaban un ictus en la arteria cerebral posterior del hemisferio derecho, únicamente se diagnosticó negligencia en 9 de los 53 pacientes (Cals, Devuyst, Afsar, Karapanayiotides y Bogousslavsky, 2002).

La negligencia también se ha vinculado a lesiones focales en el lóbulo frontal inferior derecho (Husain, Shapiro, Martin y Kennard, 1997) y lesiones en la circunvolución post-rolándica (Lunven et al. 2015).

Igualmente se ha observado que estructuras subcorticales, tales como el tálamo (Cambier, Masson, Elghozi, Henin y Viader, 1980) y los ganglios basales (Damasio, Damasio y Chui, 1980; Karnath, Fruhmann Berger, Küker y Rorden, 2004) pueden ocasionar la aparición de negligencia. Mort et al. (2003) demostraron que el hipocampo, situado en el lóbulo temporal medial y conectado con el lóbulo parietal, podría provocar la aparición de los déficit asociados a la negligencia (Burwell y Witter, 2002).

Corbetta (2014) hace una disertación de las principales arterias que ocasionan la aparición de los síntomas en la negligencia y las divide por funciones. Refiere que la arteria cerebral posterior es la encargada de alimentar la corteza visual, mientras que la arteria cerebral media irriga la corteza somatosensorial y la auditiva. Del mismo modo, las ramas dorsales de la arteria cerebral media, vascularizan con regiones de la corteza frontal y la parietal, ambas especializadas en el movimiento ocular. Además, las regiones de la corteza frontoparietal lateral y medial, son las responsables de funciones como “alcanzar y agarrar”, las cuales se alimentan de la arteria cerebral posterior, la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior.

Destacar que existen estudios donde se han relacionado los síntomas de la negligencia con la presencia de lesiones en la sustancia blanca. Tal hecho podría explicarse por la degeneración axonal que se produce

en los días posteriores al ictus en los tractos que influyen en la conectividad de las redes atencionales. (Jason, Dastidar, Kalliokoski, Luukkaala y Soimakallio, 2011; Thomalla, Glauche, Weiller y Rother, 2005).

Algunos autores han considerado la negligencia como un síndrome de desconexión intrahemisférica (Bartolomeo, Thiebautde Schotten y Doricchi, 2007; Doricchi y Tomaiuolo, 2003). La desconexión de la red fronto-parietal se ha descrito tanto en la negligencia aguda (Ciaraffa, Castelli, Parati, Bartolomeo y Bizzi, 2013; Leibovitch et al. 1998; Shinoura et al. 2009; Thiebaut de Schotten et al. 2005) como en la negligencia crónica (Doricchi y Tomaiuolo, 2003; Thiebaut de Schotten et al. 2014; Urbanski et al. 2011). Lunven et al. (2015) señalan que el daño en la sustancia blanca adyacente al lóbulo parietal, donde se encuentran los haces II y III del fascículo longitudinal superior (FLS), puede producir signos graves y persistentes de negligencia debido a que se interrumpe la red atencional ventral (a través de la desconexión del FLS III) y su comunicación con la red dorsal (a través del FLS II). Diversos autores han asociado la gravedad de la negligencia con lesiones en el FLS del hemisferio derecho (Bartolomeo, Thiebaut de Schotten y Chica, 2012; Bartolomeo et al. 2007; Doricchi y Tomaiuolo, 2003; Leibovitch et al. 1998; Thiebaut de Schotten et al. 2005; Urbanski et al. 2011). Las lesiones en el FLS III se han asociado con los aspectos visuales de la negligencia (Doricchi, Thiebaut de Schotten,

Tomaiuolo y Bartolomeo, 2008; Urbanski et al, 2008). En cambio, las lesiones en el FLS II se han vinculado con la omisión del hemicampo contralesional (Thiebaut de Schotten et al. 2005, 2014). Este fascículo comunicaría las redes atencionales dorsales y ventrales (Thiebaut de Schotten et al. 2011).

Otros estudios asocian la presencia de negligencia, en las fases agudas post-ictus, con lesiones en el cuerpo calloso posterior (Bozzali et al. 2012; Umarova et al. 2014). En un estudio reciente han demostrado que determinados pacientes crónicos presentaban una alteración microestructural en la sustancia blanca del esplenio del cuerpo calloso, provocando así una desconexión interhemisférica (Lunven et al. 2015). Dicha desconexión tiene un pronóstico negativo cuando se asocia con lesiones en las redes fronto-parietal del hemisferio derecho, debido a que aísla aún más el hemisferio izquierdo de la información visual procedente del campo izquierdo. Los dos posibles mecanismos que pueden llegar a provocar una negligencia crónica son: (i) la imposibilidad del hemisferio izquierdo de procesar la información visual procedente del hemisferio derecho; y (ii) un desequilibrio persistente entre las redes atencionales del hemisferio izquierdo y el derecho (He et al. 2007). Según tales hipótesis, la recuperación de la negligencia está relacionada con la restauración del equilibrio interhemisférico (Cappa y Perani, 2010; Corbetta, Kincade, Lewis, Snyder y Sapiro, 2005)

y de las conexiones del lóbulo parietal derecho e izquierdo (He et al. 2007).

Lesiones en la circunvolución temporal media y superior, el lóbulo parietal inferior, la unión temporo-parietal y la circunvolución fronto-medial, son predictoras de una negligencia persistente en el tiempo (Karnath et al. 2011; Saj, Verdon, Vocat y Vuilleumier, 2012.; Thiebaut de Schotten et al. 2014).

3. CLASIFICACIONES

3.1 Negligencia atencional

- 3.1.1 Heminegligencia

Puede detectarse cuando un paciente no presenta espontaneidad en dirigir su atención hacia estímulos presentados en el espacio contralesional. Sucede con estímulos de distintas modalidades: visuales, auditivos y/o táctiles; puede limitarse al espacio externo (heminegligencia espacial), al propio cuerpo (heminegligencia personal) o a ambos.

- 3.1.2 Extinción sensorial

Cuando la respuesta a estímulos situados en el lado contralesional sea normal y haya sospecha de posible negligencia, se debería explorar mediante doble estimulación simultánea, con la finalidad de encontrar un fenómeno de extinción sensorial. Éste ocurre cuando el paciente, ante la presencia de dos estímulos, no atiende a aquel estímulo situado en el hemiespacio contralesional. Podría presentarse de forma multimodal (visual, táctil y/o auditivo).

- 3.1.3 Negligencia espacial

Se determina negligencia espacial cuando el paciente negligencia el espacio extrapersonal contralesional en actividades como el vestido, el dibujo, la lectura, la escritura, etc. Esta dificultad podría objetivarse cuando el

paciente únicamente come la comida que está en el lado derecho del plato, lee sólo la mitad de un párrafo, se coloca correctamente el lado derecho de un pantalón, entre otros.

- **3.1.4 Negligencia personal**

También llamada hemisomatoagnosia. El comportamiento negligente está relacionado con el propio cuerpo. La alteración puede determinar una idea delirante o incluso un síndrome de hemidespersonalización, como es el caso de la aparición de un miembro supernumerario (reduplicación), o el adjudicar su miembro a otra persona. Esta conducta suele ir acompañada de anosognosia.

3.2 Negligencia motora

- **3.2.1 Akinesia**

La *akinesia* es un fallo en la iniciación del movimiento provocado por una alteración en los sistemas necesarios para activar las motoneuronas. Puede afectar a diferentes partes del cuerpo y variar dependiendo de la parte del espacio en que se mueve el miembro afecto o la dirección hacia donde debe dirigirse.

La *akinesia direccional* es una resistencia a mover un miembro en el hemiespacio contralateral a la lesión, sin existir dificultad si éste se mueve en el espacio ipsilateral.

La akinesia puede ser *exógena*, cuando el estímulo es de procedencia externa, o *endógena*, en el caso de que el paciente no mueva de forma espontánea alguno de sus miembros.

Cuando el paciente inicia una respuesta motora después de un tiempo anormalmente largo, diremos que presenta *hipokinesia*; la dificultad en este caso, vendría del sistema intencional.

- 3.2.2 Extinción motora

Se le realiza al paciente estimulación simultánea en los dos miembros y se le pide que mueva la parte del cuerpo que ha sido estimulada. Un paciente que presente extinción motora verbalizará haber notado la estimulación en ambas miembros (no hay extinción sensitiva), pero únicamente moverá el miembro ipsilesional.

- 3.2.3 Impersistencia motora

La impersistencia motora se detecta cuando bajo la demanda al paciente de que mantenga durante 10 segundos una posición determinada (por ejemplo ojos cerrados, boca abierta, lengua protuida), éste no puede mantener dicha acción. Se trata de un fenómeno atencional necesario para mantener la actividad.

3.3 Negligencia afectiva

El paciente se muestra como si no sucediera nada importante, a pesar de padecer una hemiplejía. En algunos casos el paciente sí es consciente de su hemiplejía pero no le da importancia (anosodiasforia); en otros pacientes incluso puede aparecer rechazo o maltrato del hemicuerpo izquierdo (misoplejía).

3.4 Negligencia representacional

Los pacientes que presentan esta dificultad negligencian una mitad de la representación o imagen mental de una situación real. Al evocar la representación mental, únicamente verbalizan aquello situado en el hemicampo derecho y obvian toda la información procedente del hemicampo izquierdo.

3.5 Otras clasificaciones

- **3.5.1 Basada en el procesamiento de la información visuo-espacial: Egocéntrica y/o Alocéntrica**

Rorden et al. (2012) definen la negligencia egocéntrica como aquella en la que la persona no responde a los estímulos del lado contralesional de su cuerpo; mientras que el término alocéntrico hace referencia al

hecho de ignorar el lado contralesional de los objetos, independientemente de su posición en el espacio.

Estos dos términos se pueden diferenciar tanto a nivel conductual como anatómico: la negligencia egocéntrica se asocia con lesiones en el lóbulo parietal inferior, giro temporal superior y giro frontal inferior; en cambio, cuando el déficit se centra en el objeto se asocia con lesiones en el temporal inferior (Corbetta y Shulman, 2011). Yue, Song, Huo y Wang (2012), han observado que ambos déficit comparten la zona neuroanatómica, siendo el giro temporal superior y medio derecho, el núcleo lenticular y la sustancia blanca las responsables. Gainotti y Ciaraffa (2013) están de acuerdo en la posibilidad de diferenciar la negligencia allocéntrica de la egocéntrica, pero sugieren que las características de los estímulos y los procedimientos utilizados para evaluar pueden influir en su diagnóstico. Si el estímulo es complejo y la tarea requiere una exploración minuciosa, la ubicación espacial del estímulo influye; si por el contrario, el estímulo es simple y puede ser identificado con pocas fijaciones oculares, la localización espacial del estímulo no debe influir en la ejecución.

- **3.5.2 Rangos de proximidad: espacio personal, peripersonal y/o extrapersonal**

El espacio personal es aquel que toma el propio cuerpo como referencia y, cuyo límite, es la extensión del brazo del sujeto; el espacio peripersonal es el situado alrededor del sujeto, al cual se accede realizando un leve desplazamiento; y por último, el espacio extrapersonal, es aquel que el paciente no llega a alcanzar incluso aunque realice un simple movimiento (Robertson, 1999).

Varios estudios muestran que la negligencia peripersonal es la más común, ya sea de forma aislada o combinada con la negligencia personal (Buxbaum et al. 2004; Hillis, 2006; Lindell et al. 2007).

3.6 Nota terminológica

En la literatura se utilizan múltiples términos para referirse a la negligencia: negligencia unilateral, hemiinatención, agnosia hemiespacial o visuo-espacial, negligencia unilateral, apraxia hemiespacial, amorfo-síntesis, entre otros. En el presente documento se ha optado por utilizar el término **heminegligencia visuo-espacial** (en adelante HVE). Consideramos que dicha expresión engloba aspectos de omisión de uno de los dos hemicampos, implica el sistema visual y de percepción del

espacio; siendo estos matices los que se han estudiado en el presente trabajo.

4. TEORÍAS EXPLICATIVAS

4.1 Teoría de Kinsbourne

Esta teoría, planteada a finales de la década de 1970, toma como base experimental el Efecto Sprague (Sprague, 1966). Kinsbourne postula que cada hemisferio dirige la atención hacia el campo visual contralateral, lográndose el equilibrio entre ambos hemisferios gracias a la inhibición recíproca; dicha inhibición se produce a través de interacciones cortico-subcorticales entre la corteza parietal y el colículo superior (Kinsbourne, 1977; Sprague, 1966). Kinsbourne sugirió que las lesiones hemisféricas unilaterales ocasionaban la pérdida de este equilibrio interhemisférico, produciéndose así una hiperactivación del hemisferio no afectado, debido a que el hemisferio afectado no contribuía a dicho equilibrio.

La teoría propuesta por Kinsbourne se ve apoyada por la evidencia de que los pacientes muestran una mejora de la HVE cuando, a través de la estimulación magnética transcraneal (EMT), se interfiere en el equilibrio de la inhibición recíproca entre ambos hemisferios (Oliveri et al. 1999). Oliveri (1999) llevó a cabo un estudio con pacientes en el que aplicando EMT sobre la corteza frontal y el surco intraparietal del hemisferio intacto, inhibieron la detección de estímulos táctiles contralaterales e ipsilaterales. Se encontró que la aplicación de EMT sobre el surco intraparietal derecho interfería en la detección tanto de estímulos presentados ipsilateral como contralateralmente, siendo el

efecto más pronunciado cuando la presentación era bilateral. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en estudios previos con presentación estimular unilateral (Seyal, Masuoka y Browne, 1992; Seyal, Siddiqui y Hundal, 1997).

4.2 La Teoría Hemiespacial de Heilman y Van Den Abell

Heilman y Van Den Abell (1980) propusieron que los mecanismos cerebrales subyacentes a la atención están distribuidos asimétricamente. Según estos autores, las neuronas del hemisferio izquierdo se activarán predominantemente por estímulos nuevos o significativos presentados en el hemiespacio derecho y, las del hemisferio derecho con información procedente de los dos hemiespacios, el derecho y el izquierdo. Este hecho explicaría que, cuando se lesiona el hemisferio izquierdo el paciente es capaz de atender a los dos hemicampos, mientras que cuando la lesión se produce en el hemisferio derecho, aparecen los síntomas característicos de la HVE. Este modelo asigna un papel dominante al hemisferio derecho respecto la direccionalidad de la atención y los procesos de activación e intención de las respuestas (Heilman y Van Den Abell, 1980; Mesulam, 1981).

4.3 Teoría de Posner

Michael Posner (1980) consideró que la atención selectiva es el resultado de la activación tanto del córtex parietal (pulvinar y colículos superiores), como del córtex frontal (giro cingulado anterior y ganglios de la base). Siendo el córtex parietal el encargado de localizar y desplazar el foco atencional, mientras que, el córtex frontal maneja el funcionamiento ejecutivo y el control motor.

Este autor argumenta que las lesiones parietales derechas provocan una imantación atencional en el lado ipsilesional, el paciente presenta dificultades para «desenganchar» su atención del estímulo central y desviarla hacia otra dirección. Para contrastar su hipótesis, Posner llevó a cabo experimentos con pacientes que presentaban HVE; estudió tres componentes de la atención visual: (a) la capacidad de mantener la atención visual sobre un objetivo; (b) la capacidad para desplazar la atención de dicho objetivo; (c) la capacidad para dirigir la atención a un nuevo objetivo. Sus conclusiones fueron que los pacientes con HVE eran capaces de orientar su atención tanto hacia el lado derecho como hacia el lado izquierdo pero, si se les presentaba una señal en el lado ipsilesional y el objetivo estaba en el contralesional, mostraban tiempos de reacción anormalmente largos; además, manifiestan dificultades para desplazar su foco atencional del campo visual derecho al izquierdo. Este efecto explica, en parte, por qué los pacientes muestran

dificultades para orientar su conducta espontánea hacia el lado contralesional, pero no explica los fallos que también presentan muchos pacientes para detectar estímulos en su lado ipsilesional.

4.4 Teoría de Mesulam

Marcel Mesulam (1981) planteó la existencia de una red neuronal constituida por cuatro regiones cerebrales responsables de la atención visuo-espacial. Dichas estructuras fueron: la formación reticular, la corteza parietal posterior, el giro cingular y la corteza frontal.

Más concretamente, añadió que la formación reticular es la encargada de incrementar y mantener un nivel de alerta adecuado para permitir el funcionamiento óptimo de los sistemas de procesamiento. La corteza parietal posterior posee una representación espacial del mundo externo que permite la orientación hacia los estímulos relevantes. El giro cingular participa en la regulación de los aspectos motivacionales que intervienen en la selección de los eventos del ambiente que son relevantes para el individuo. La corteza frontal es la encargada de gestionar la información motora. Una lesión en cualquiera de estas estructuras ocasionaría la aparición de la sintomatología presente en la HVE.

En una revisión del modelo, Mesulam (2000) propuso que en las lesiones del hemisferio izquierdo no aparecen alteraciones atencionales debido a que el hemisferio derecho se encarga de coordinar la distribución de la atención de ambos hemiespacios. En cambio, en las lesiones del hemisferio derecho, el izquierdo no coordina la distribución de la atención del hemiespacio izquierdo, por lo que aparece la conducta negligente. Este modelo se basa en tres postulados:

1. El hemisferio izquierdo interviene predominantemente en los registros del hemicampo derecho, coordina la distribución de la atención y los movimientos dirigidos al espacio contralateral.

2. El hemisferio derecho coordina y distribuye la atención de ambos hemicampos, el derecho y el izquierdo.

3. El hemisferio derecho utiliza más recursos neuronales para la atención espacial.

4.5 Teoría de Corwin y Vargo

Corwin y Vargo (1993) hallaron que la luz podía influir en el proceso de recuperación de los síntomas característicos en la HVE. Observaron que ratas con lesiones en la corteza fronto-medial izquierda, aceleraban la recuperación de los síntomas asociados a la HVE si les sometían a una privación de luz durante las primeras 48 horas postlesionales. Estos

autores atribuyen la mejora de los síntomas a la reducción del desequilibrio de las vías dopaminérgicas entre los dos hemisferios, provocada por la la privación de luz (Corwin et al. 1986; Fleet, Valenstein, Watson y Heilman, 1987).

4.6 Teoría Di Pellegrino, Basso y Frassinetti

Con objetivos parecidos a los de Posner (1980), Di Pellegrino, Basso y Frassinetti (1997) introdujeron el concepto de la *doble estimulación simultánea*. Estudiaron cómo podía influir la presentación de dos estímulos, uno en cada hemicampo visual, de forma simultánea o con alguna ventaja temporal. Su hipótesis inicial planteaba que en pacientes con HVE la extinción del hemicampo izquierdo sería mayor cuando se presentasen dos estímulos al mismo tiempo en ambos hemicampos. Dicha hipótesis fue contrastada y corroborada. Posteriormente, Rorden, Mattingley, Karnath y Driver (1997) replicaron el mismo estudio pero preguntaron a los pacientes cuál era el estímulo que se había presentado primero. Los pacientes reportaron consistentemente que el primer estímulo presentado se localizaba en el hemicampo ipsilesional. Los pacientes detectaban el estímulo localizado en el hemicampo contralesional si éste era presentado 200 milisegundos antes que el del ipsilesional. Esto sugiere que en pacientes con HVE los estímulos en el campo contralesional son subjetivamente procesados con mayor lentitud.

4.7 Teoría de Szczepanski

En 2010 el equipo formado por Szczepanski, Konen y Kastner aportaron nuevas evidencias que apoyan las ideas planteadas por Kinsbourne (1970). Szczepanski et al. (2010) afirmaron que en tareas de atención espacial se activan regiones de la corteza fronto-parietal de ambos hemisferios (Hopfinger, Buonocore y Mangun 2000; Kastner, Pinsk, De Weerd, Desimone y Ungerleider, 1999; Vandenberghe et al. 1997); observándose que la activación del hemisferio derecho tiende a ser mayor que la del hemisferio izquierdo (Corbetta, Miezin, Shulman y Petersen, 1993; Gitelman et al. 1999; Nobre et al. 1997). Asimismo, observaron que cada hemisferio tiene preferencia por el espacio visual contralateral (Egner et al. 2008; Huddleston y Deyoe, 2008; Serences y Yantis, 2006; Silver, Ress y Heeger, 2005).

5. REHABILITACIÓN DE LA HEMINEGLIGENCIA VISUO-ESPACIAL

Uno de los primeros estudios publicados sobre la rehabilitación de la HVE fue el realizado por Lawson en 1962. El tratamiento consistía en recordar repetidamente al paciente que mirase a la izquierda y que utilizase sus dedos para guiar la lectura de los textos. También se le pedía que encontrase el centro de un libro o bandeja de comida utilizando el tacto, y que se basase en la posición de sus dedos como un punto de referencia desde el cual explorar sistemáticamente la página o la bandeja. Lawson encontró que la generalización a las tareas no entrenadas fue pobre. De hecho, se observaron mejoras claras en la habilidad lectora del paciente, pero no hubo ningún cambio en otras habilidades visuo-espaciales que no estuvieron sujetas a entrenamiento específico.

Desde entonces hasta el día de hoy se han propuesto numerosas estrategias para rehabilitar la HVE. A pesar de este incremento, actualmente no existen recomendaciones basadas en evidencias que ayuden a los terapeutas a seleccionar una técnica o combinación de técnicas para rehabilitar los déficit que presentan los pacientes con HVE (Kerkhoff y Schenk, 2012).

Marshall (2009) divide las técnicas de rehabilitación de la HVE en tres grupos: técnicas extrínsecas o “top-down”, técnicas intrínsecas o “bottom-up” y tratamientos combinados.

5.1 Técnicas extrínsecas o “top-down”

En este grupo de técnicas el terapeuta proporciona indicaciones de forma continuada sobre la conducta errante del paciente. Estas técnicas requieren del esfuerzo consciente del paciente para garantizar su éxito.

En este grupo se enmarcarían las siguientes técnicas:

- Entrenamiento en escaneo visual
- Rehabilitación de la atención sostenida
- Entrenamiento en imaginación mental
- Rehabilitación de la memoria de trabajo espacial

- 5.1.1 Entrenamiento en escaneo visual

Los programas de entrenamiento en escaneo visual utilizan ejercicios (exploración de una imagen, copia, lectura, entre otros) con el propósito de explorar activamente el lado contralesional.

El terapeuta se coloca en el lado contralesional y le proporciona al paciente unas instrucciones que van desde órdenes verbales al

entrenamiento de los movimientos oculares (Barrett y Burkholder, 2006). Para la búsqueda visual se pueden usar señales que ayuden al paciente a dirigir su atención hacia el hemicampo contralesional (por ejemplo, un estímulo visual saliente). La dificultad y la extensión espacial de los estímulos contralesionales se va aumentando de forma progresiva. Algunos autores han reportado mejoras significativas de los signos de la HVE después de aplicar dicha técnica pero, las mejoras únicamente se obtuvieron en pruebas específicas donde los pacientes habían sido entrenados (Lawson, 1962; Robertson, 1990; Wagenaar, van Wieringen, Netelenbos, Meijer y Kuik, 1992).

- 5.1.2 Rehabilitación de la atención sostenida

Robertson, Tegnèr, Tham, Lo y Nimmo-Smith (1995) hipotetizaron que si mejoraba el sistema de atención sostenida de los pacientes con HVE mejoraría la sintomatología propia del déficit. Para poner a prueba su hipótesis, utilizaron el *Entrenamiento Auto-instruccional* propuesto por Meichenbaum y Goodman (1971). Los pasos que utilizaron fueron los siguientes:

1. Se le pide al paciente que realice una tarea particular y se le confronta con los errores que ha cometido.
2. Se explica al paciente la naturaleza de los problemas de atención sostenida y la estrategia de entrenamiento que se va a utilizar.

3. Se le pide que realice de nuevo el mismo ejercicio. Mientras lo está ejecutando, el terapeuta golpea ruidosamente la mesa del despacho en intervalos de 20 a 40 segundos, de forma impredecible, mientras dice en voz alta “¡Atiende!”.
4. Después de repetir varias veces la etapa anterior, el paciente debe autodecirse en voz alta “¡Atiende!” cuando el entrenador únicamente golpea la mesa.
5. Después de varias repeticiones se le hace una señal para que el paciente golpee la mesa aproximadamente con la misma frecuencia con la que lo hacía el terapeuta. El paciente dice, al mismo tiempo que golpea la mesa “¡Atiende!”.
6. El paciente debe golpear la mesa y decir “¡Atiende!” de forma subvocal.
7. El paciente señala si ha golpeado y dicho “¡Atiende!” mentalmente para prestar atención. Si no lo realiza el terapeuta le ayuda a implementar la estrategia.
8. Finalmente, se les pide que intenten aplicar esta estrategia habitualmente en las situaciones de vida diaria.

Los resultados confirmaron la hipótesis inicial: obtuvieron mejoras significativas de la HVE, sin haber utilizado una técnica explícita, que trabajase de forma directa la conciencia del hemisferio izquierdo.

También hubo pacientes que mejoraron en pruebas específicas de atención sostenida (Robertson et al. 1995).

- 5.1.3 Entrenamiento en imaginación mental

Existen estudios que sugieren que la HVE está relacionada con una alteración en la representación mental (Bisiach y Luzzati, 1978; Caramazza y Hillis, 1990). Esta técnica pretende mejorar los signos presentes en la HVE a partir del uso de imágenes visuales mentales. Las representaciones mentales son esenciales para la mayoría de las manifestaciones conductuales y especialmente para la planificación y ejecución de acciones. Por ejemplo, alcanzar un objeto requiere la activación de la representación del movimiento (Jeannerod, 1994) y del mapa espacial que incluye la posición del cuerpo y los marcos de referencia del objeto (Andersen, Snyder, Chiang-Shan y Stricanne, 1993). De esta manera, una interrupción en la capacidad para realizar una representación mental, podría explicar algunos errores de los pacientes con HVE durante las actividades de la vida diaria (Smania, Bazoli, Piva y Guidetti, 1997). En un estudio pusieron a prueba dicha técnica, sometieron a los pacientes con HVE a un entrenamiento, donde cada profesional del centro de rehabilitación, le recordaba a los pacientes que tenían que girar la cabeza de izquierda a derecha; les referían el símil de que el rastreo visual tenía que realizarse igual que

los faros que iluminan hacía el mar (Niemeier, Cifu y Kishore, 2001). Los pacientes que recibieron este entrenamiento, a diferencia de los controles (que estaban en lista de espera), obtuvieron diferencias significativas en las pruebas de evaluación.

- **5.1.4 Rehabilitación de la memoria de trabajo espacial**

Klingberg (2010) demostró que, si sometía a los pacientes a entrenamiento de la memoria de trabajo espacial, no sólo mejoraban el rendimiento de esta función cognitiva sino que también se producía una transferencia a actividades que no habían sido entrenadas. Existen estudio previos que han señalado que la memoria de trabajo espacial y la atención espacial son dos funciones distintas pero están controladas por las mismas regiones cerebrales (lóbulo frontal y parietal posterior) (Corbetta, Kincade y Shulman, 2002; Ikkai y Curtis, 2011). Otros estudios argumentan que se requiere de atención espacial para poder mantener y manipular la memoria de trabajo espacial (Awh y Jonides, 2001; Theeuwes, Belopolsky y Olivers, 2009). Teniendo en cuenta que la atención espacial y la memoria de trabajo espacial comparten redes cerebrales, no es de extrañar que las lesiones en las regiones fronto-parietales derechas, además de ocasionar HVE, son también susceptibles de causar déficit en la memoria de trabajo espacial (Karnath, Ferber y Himmelbach, 2001; Mort et al. 2003; Sapir, Kaplan,

He y Corbetta, 2007). En las pruebas de cancelación utilizadas para evaluar la HVE se ha visto que pese a obviar el hemicampo izquierdo, los pacientes tampoco detectan los estímulos situados en el hemicampo derecho. La estrategia de búsqueda es ineficiente, el paciente presenta problemas, tiende a repetir el lugar por donde ya realizó el rastreo. Aunque este patrón se podría considerar una manifestación clásica de las dificultades atencionales, existen estudios que demuestran que la HVE refleja claramente alteración de la memoria de trabajo espacial, siendo esta independiente de los sesgos atencionales (Husain et al. 2001; Wojciulik, Rorden, Clarke, Husain y Driver, 2004).

5.2 Técnicas intrínsecas o “bottom-up”

Este grupo de técnicas intenta corregir la HVE sin la participación consciente del paciente; se consigue a partir de dispositivos externos que propician que el paciente aumente la percepción del lado contralesional.

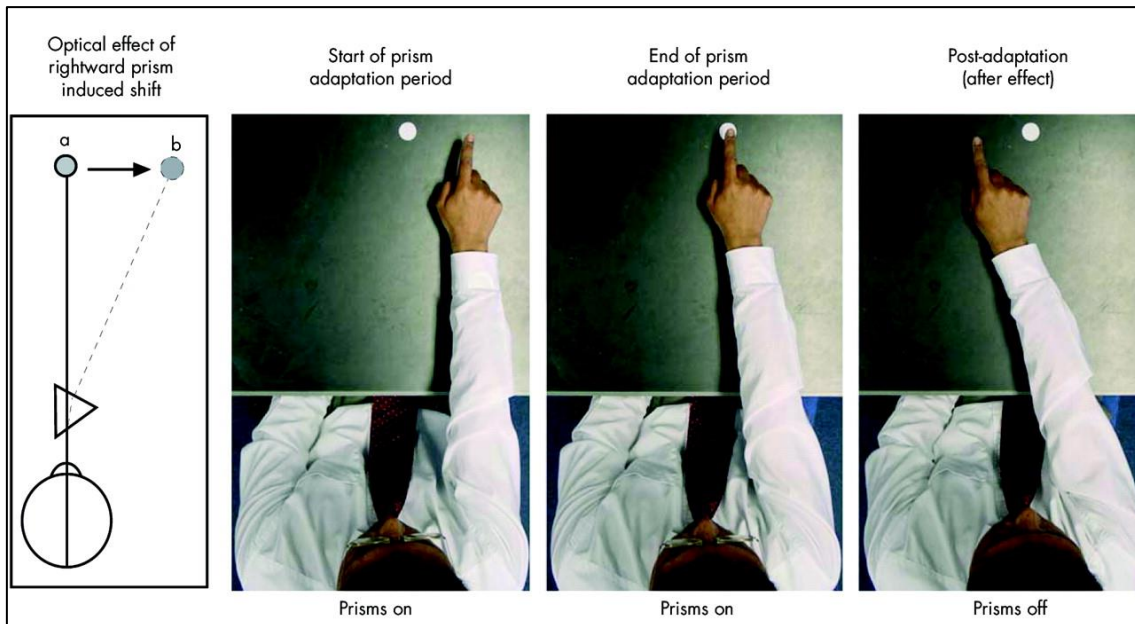
Dentro de este grupo encontramos las siguientes técnicas:

- Adaptación de prismas
- Alerta fásica
- Rotación de tronco
- Parches oculares

- Activación del miembro
- Vibración del músculo del cuello
- Estimulación calórica
- Estimulación optocinética
- Terapia en espejo
- Estimulación magnética transcraneal
- Estimulación transcraneal por corriente directa
- Tratamiento farmacológico
- Realidad virtual
- Programas informatizados

- **5.2.1 Adaptación de prismas**

Mediante la adaptación de prismas se persigue que el sistema motor se adapte a unas nuevas coordenadas visuales y espaciales impuestas por unas lentes que provocan un desvío de la imagen de 10° hacia la derecha (Rossetti et al. 1998). Los pacientes con HVE cuando utilizan las gafas prismáticas, se observa un desplazamiento del dedo hacia la derecha del estímulo.



(Parton, Malhotra y Husain, 2004)

En el estudio de Rossetti et al. (1998), evaluaron el rendimiento neuropsicológico a un grupo de pacientes con HVE antes y después de utilizar unas gafas con prismas durante un breve período de tiempo. En comparación con un grupo control de pacientes expuestos a unas lentes neutras, estos pacientes mostraron mejoras significativas que se mantuvieron durante 2 horas después de haber llevado el dispositivo. Se han reportado los efectos positivos y duraderos de la adaptación de prismas, tanto en tareas de papel y lápiz, como en actividades de la vida cotidiana en diversos estudios (Frassinetti, Angeli, Meneghello, Avanzi y Làdavas, 2002; Jacquin-Courtois et al. 2013; Luauté, Halligan, Rode, Rossetti y Boisson, 2006a; Luauté et al. 2006b; Newport y Schenk, 2012; Rossetti et al. 1998; Saevarsson, Kristjánsson, Hildebrandt y Halsband, 2009; Serino, Angeli, Frassinetti, Làdavas, 2006;

Serino, Barbiani, Rinaldesi y Làdavas, 2009; Serino, Bonifazi, Pierfederici y Làdavas, 2007; Vangkilde y Habekost, 2010).

- 5.2.2 Alerta Fásica

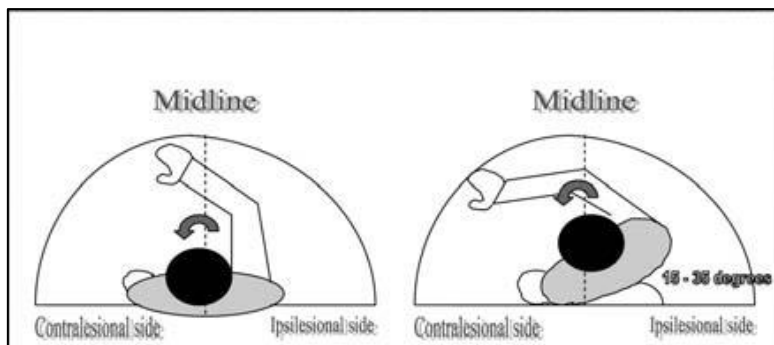
El estado de alerta "tónica" se refiere al umbral de vigilancia mínimo que se necesita para mantener la atención durante la realización de una tarea prolongada; mientras que el estado de alerta "fásico" denota la capacidad para dar una respuesta rápida ante algún estímulo relevante que se presenta de manera inesperada, siendo equivalente a un estado de vigilancia (Posner, 2008). La incapacidad para lograr y mantener un estado de alerta hacia la aparición de estímulos inminentes es una característica común entre los pacientes que presentan HVE (Heilman, Schwartz y Watson, 1978; Posner, 2008).

Existen estudios donde han analizado si la presencia de un estímulo visual o auditivo saliente, previo a dar una respuesta en uno de los dos hemisferios, provoca en los pacientes con HVE un estado de alerta fásica y hace que contesten de forma correcta, aunque el estímulo aparezca en el hemisferio que estos pacientes negligencian. Otros autores han observado que presentando un estímulo auditivo, independientemente de si éste procede del lado derecho o izquierdo, aumentaba el estado de alerta general, ocasionando así una mejora del sesgo de lateralización visuo-espacial (Finke et al. 2012; Marshall, 2009;

Robertson, Mattingley, Rorden y Driver, 1998). De tal forma las señales de alerta pueden reducir temporalmente la tendencia a negligir el hemisferio contralateral a la lesión (Finke et al. 2012).

- 5.2.3 Rotación de tronco

Esta técnica trata de entrenar al paciente con HVE a rotar de forma voluntaria el tronco hacia el espacio contralesional. El paciente debe girar el tronco entre 15-35° desde su línea media vertical hacia el espacio que negligencia.



(Fong et al. 2007)

La rotación se inicia a partir de la activación de la extremidad superior ipsilesional; se puede hacer uso de arcos o tableros de madera.



(Fong et al. 2007)

La rotación del tronco puede realizarse en tres posiciones diferentes: decúbito supino, sentado sin apoyo y/o de pie. Esta técnica estimula la atención visual y trabaja el control postural a través de la rotación del tronco hacia el lado contralesional.

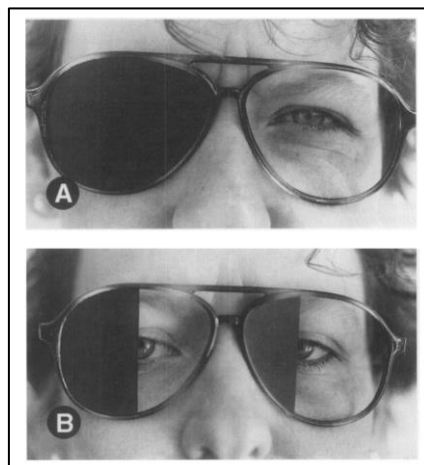
Se ha visto que mediante esta técnica puede darse una mejora de la detección visual y la exploración hacia el hemiespacio izquierdo (Karnath, Christ y Hartje, 1993); también se han reportado mejoras significativas en pruebas como bisección de líneas y cancelación (Schindler y Kerkhoff, 1997; Wiart et al. 1997).

- 5.2.4 Parches oculares

Los parches oculares son utilizados para alterar la entrada de la información visual y repercutir a su vez, en las estructuras cerebrales

encargadas del procesamiento de la información visual (Beis, André, Baumgarten y Challier, 1999). Es una técnica de bajo coste, fácil de utilizar y de combinar junto con otras técnicas (Wu et al. 2013).

Existen dos formas de aplicación, los parches monoculares (letra A en la siguiente figura) y los parches que ocluyen el hemisferio derecho de cada ojo (letra B en la siguiente figura). En la siguiente fotografía se puede observar la diferencia:



(Beis et al. 1999)

○ 5.2.4.1 Parches monoculares

Los parches monoculares se refieren a la oclusión de uno de los dos ojos mediante un parche. Dicha oclusión aumenta los movimientos oculares hacia el espacio contralateral del ojo tapado (Shulman, 1984). Hay estudios que informan que tras aplicar parches monoculares en

pacientes con HVE, mejora el rendimiento en pruebas de búsqueda visual (Butter y Kirsch, 1992; Khurshid, Longin, Crucian y Barrett, 2009; Serfaty, Soroker, Glicksohn, Sepkuti y Myslobodsky, 1995).

- **5.2.4.2 *Right hemifield eye patching* (RHEP)**

Tal y como su nombre indica, esta técnica consiste en la oclusión del campo visual derecho de cada ojo, provocando que el paciente concentre su atención en el espacio contralesional y, por consiguiente, disminuya su tendencia a orientarse hacia el espacio visual ipsilesional (Butter y Kirsch, 1992). Sobre esta técnica se han postulado diversas teorías que explican los fundamentos de este procedimiento: la Teoría del Efecto Sprague (Sprague y Meikle, 1965; Sprague, 1966), La Teoría del Balance Interhemisférico (Beis et al. 1999) y la *Visual Exploration Constraint Theory* (Arai et al. 1997; Ianes et al. 2012) (para una revisión exhaustiva ver Smania, Fonte, Picelli, Gandolfi y Varalta, 2013).

En el estudio de Beis et al. (1999) obtuvieron mejoras en el procesamiento visual del hemicampo izquierdo, un aumento de la atención en ambos hemisferios, en la intencionalidad de la mirada, así como en la percepción de la información contextual en pacientes que presentan HVE izquierda. En otro estudio realizado por Arai et al. (1997), observaron que los pacientes tratados con el RHEP mejoraban su rendimiento en diversos test neuropsicológicos (Bisección de Líneas,

Cancelación y la Copia de una Figura). Tsang, Sze y Fong (2009) combinaron la técnica del RHEP con tratamiento en terapia ocupacional. Los resultados mostraron que el grupo que recibió el tratamiento combinado obtuvo mejores puntuaciones en la batería de exploración.

- 5.2.5 Activación del miembro

Consiste en la activación conjunta de los mapas cerebrales motores y espaciales (Rizzolatti y Berti, 1990). Esta técnica parte del supuesto que si se mueve aquella parte del cuerpo que ha sido ignorada debido a que el sistema atencional se encuentra afectado, nuestra atención hacia esa parte del cuerpo debe mejorar (Robertson, 1999). Robertson y North (1992) observaron una reducción significativa de los síntomas presentes en los pacientes con HVE cuando las siguientes condiciones se dieron de forma simultánea: 1) un movimiento voluntario del miembro contralesional y, 2) dicho movimiento era realizado en el espacio contralesional. También se ha visto que incluso los movimientos de la extremidad contralesional de forma pasiva puede mejorar los signos de la HVE (Frassinetti, Rossi y Làdavas, 2001).

De forma similar otros estudios han demostrado que la HVE puede ser reducida si los estímulos son detectados o manipulados con el brazo contralateral a la lesión (Halligan, Marshall y Wade, 1989; Joannette y Brouchon, 1984; Joannette, Brouchon, Gauthier y Samson, 1986; Lin,

Cermak, Kinsbourne y Trombly, 1996; Robertson y North, 1992, 1993); aunque también se ha visto que el efecto desaparece si se pide a estos pacientes que sitúen o muevan su brazo izquierdo en el hemiespacio derecho (Halligan, Manning y Marshall, 1991; Robertson y North, 1992).

- **5.2.6 Vibración del músculo del cuello**

Mediante esta técnica se persigue compensar el desplazamiento físico hacia la derecha que tiene el paciente con HVE. Consiste en estimular los músculos del cuello del lado contralesional mientras el paciente realiza diferentes tareas. Esta técnica está basada en el efecto de la estimulación sensorial (Schindler, Kerkhoff, Karnath, Keller y Goldenberg, 2002) y, en los estudios que argumentan que el lóbulo parietal es un área de integración multimodal (Karnath, 1997). Karnath et al. (1993) encontraron que aplicando vibraciones en la parte posterior izquierda del cuello, en combinación con una rotación del tronco de 15° hacia la izquierda, se reducía considerablemente la HVE; en cambio, si se estimulaban otras partes del cuerpo no se obtenían los mismos resultados. Los principales inconvenientes encontrados con esta técnica radican en la dificultad de que el paciente lleve puesto el aparato de forma continuada.

- 5.2.7 Estimulación calórica

Fue Rubens (1985) quien observó que aplicando agua fría en el oído contralesional o agua caliente en el ipsilesional, en pacientes con HVE, se producía una desviación de la mirada transitoria en la dirección opuesta debido a un reflejo del sistema vestibular. Rubens, basándose en unas observaciones previas de Silberpfenning (1941) y Marshall y Maynard (1983), estudió los efectos de la estimulación vestibular calórica sobre la dirección de la mirada y sobre la repercusión en los síntomas presentes en la HVE. Su hipótesis fue que a partir de aplicar estimulación vestibular calórica podría reducir tanto el sesgo de la mirada como el de la postura. Sus resultados confirmaron dicha hipótesis, además también obtuvieron mejoras en las pruebas de evaluación. En la misma línea Cappa, Sterzi, Vallar y Bisiach (1987) también obtuvieron mejoras temporales en la negligencia personal y la anosognosia.

Se debe reconocer, sin embargo, que aunque la remisión de la HVE durante la estimulación vestibular calórica es un hecho objetivo, sus efectos están limitados a la duración del entrenamiento, cuando éste termina deja de ser efectiva (Robertson, Halligan y Marshall, 1993); destacar también la incomodidad de su aplicación (Rubens, 1985).

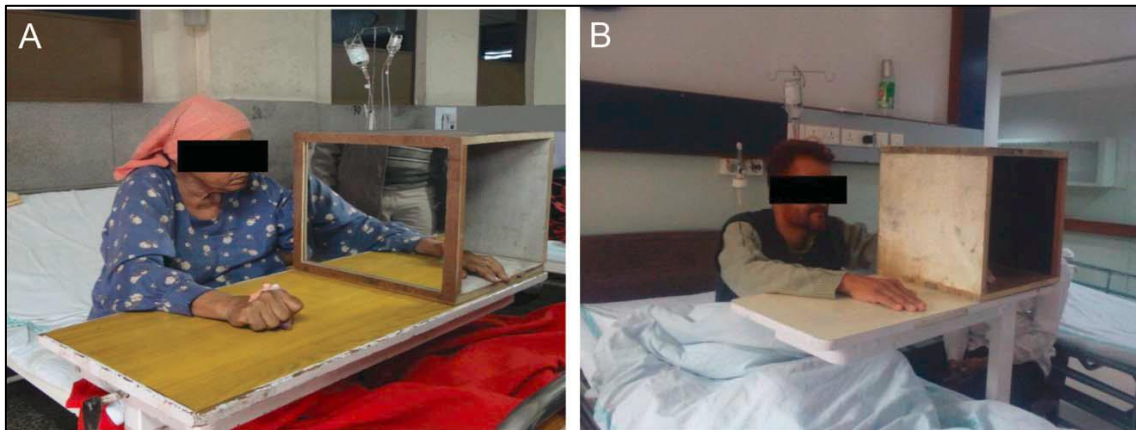
- **5.2.8 Estimulación optocinética**

Este tipo de estimulación puede aplicarse pidiéndole al paciente que mire una onda que está en movimiento en dirección hacia el hemicampo izquierdo sobre un fondo estático; de esta manera se consigue captar la atención del paciente del espacio que negligencia. Pizzamiglio, Frasca, Guariglia, Inocchia y Antonucci (1990) observaron que se puede obtener una reducción temporal de la HVE cuando se realiza una tarea, por ejemplo bisección de líneas, con un fondo que se mueve continuamente hacia la izquierda, produciendo una desviación de la mirada en la misma dirección del movimiento.

- **5.2.9 Terapia en espejo**

Las neuronas espejo se activan cuando ejecutamos un movimiento (por ejemplo, de la mano) y también cuando observamos un movimiento realizado por otra persona. Las áreas neuroanatómicas que están involucradas son la circunvolución frontal inferior, la corteza premotora y, el lóbulo parietal inferior (Rizzolatti y Craighero, 2004). Una de las hipótesis respecto a que los pacientes que presentan HVE se pueden llegar a beneficiar de esta terapia, es la relacionada con la localización lesional. Con frecuencia la HVE se asocia a lesiones en el lóbulo parietal inferior, región cerebral clave en el sistema de neuronas espejo. El entrenamiento consiste en colocar en una mesa una caja que tiene

en la superficie derecha un espejo. La mano afectada se oculta detrás del espejo, dentro de la caja y, la mano no afectada se coloca en frente del espejo. A los pacientes se les pide que únicamente miren al espejo.

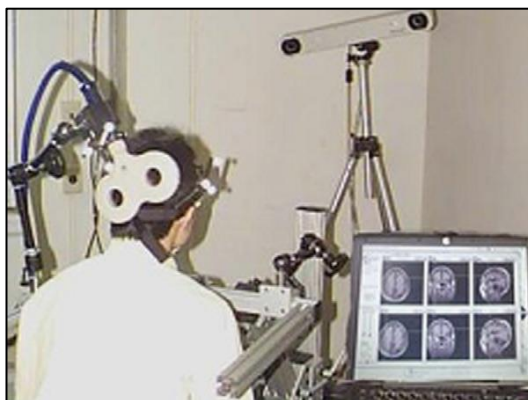


(Pandian, Arora, Kaur, Sharma, Vishwambaran y Arima, 2014)

Mientras los pacientes miran al espejo, realizan movimientos de flexión y extensión de la mano y de los dedos no paréticos. El objetivo es que miren el reflejo de la mano no afectada en el espejo y lo atribuyan al movimiento de la mano afectada que se encuentra dentro de la caja. Existen estudios recientes que muestran evidencias respecto a esta técnica aplicada en pacientes que presentan HVE (Pandian et al. 2014; Wang et al. 2015).

- 5.2.10 Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica que permite modular la actividad cerebral, de forma segura y no invasiva, mediante la generación de un campo magnético que penetra a través del cráneo. A través de la EMT es posible activar o interferir determinadas funciones cerebrales de forma específica, consiguiendo incluso efectos a largo plazo. Es una excelente técnica para el estudio de la HVE debido a que permite generar 'lesiones virtuales' con la ventaja de que éstas pueden ser limitadas en el tiempo (Muñoz-Marrón, Redolar-Ripoll y Zulaica-Cardoso, 2012). Esta técnica se sustenta en la teoría de Rivalidad Interhemisférica de Kinsbourne (1977) (explicada en el apartado Teorías Explicativas). En un estudio demostraron que aplicando EMT repetitiva a baja frecuencia (≤ 1 Hz) sobre el hemisferio sano, redujeron su activación y, en consecuencia obtuvieron mejoras en la sintomatología de la HVE (Fierro, Brighina y Bisiach, 2006).



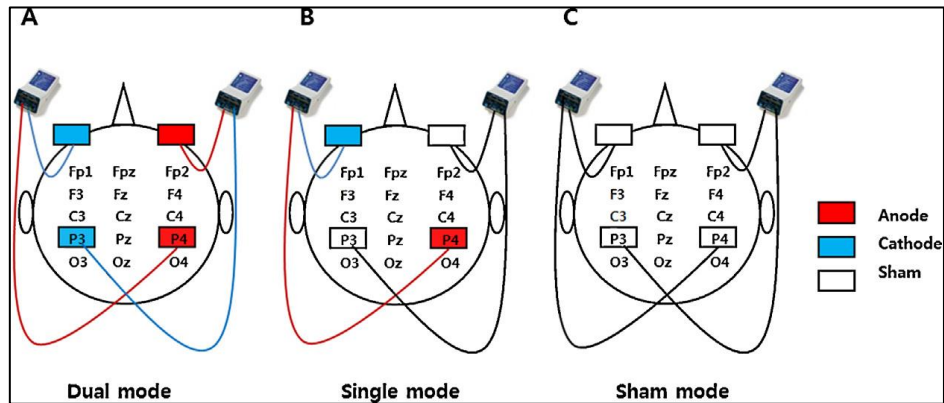
(Bayón, 2011)

- 5.2.11 Estimulación transcraneal por corriente directa

La estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) es una técnica no invasiva, de bajo coste y fácil de usar. La tDCS se basa en la aplicación de una corriente continua de baja amplitud que fluye entre dos electrodos localizados sobre el cuero cabelludo y que penetra en el cráneo hasta acceder al cerebro. La tDCS modifica la excitabilidad neuronal espontánea y la despolarización o hiperpolarización del potencial de membrana en reposo (Purpura y McMurtr, 1965), influyendo así en el nivel de excitabilidad cortical, que repercute a su vez en la descarga neuronal espontánea. Cuando la tDCS se aplica durante un tiempo suficiente, tiene un efecto en la activación cortical que se extiende más allá del período de estimulación (Nitsche y Paulus, 2001).

Sparing et al. (2009) demostró por primera vez que, aplicando tDCS anódica (estimulación cerebral) en sujetos sanos diestros, sobre la corteza parietal posterior del hemisferio derecho o izquierdo, provocaba un sesgo en la atención visuo-espacial contralateral durante la ejecución de una tarea de detección visual. En cambio, cuando aplicó tDCS catódica (inhibición cerebral) sobre la corteza parietal posterior izquierda, obtuvo un sesgo atencional en el hemiespacio ipsilateral. Los mismos autores también aplicaron dicha técnica en pacientes que presentaban HVE, obtuvieron una reducción de los síntomas tras aplicar tDCS

anódica en la corteza parietal posterior derecha como tDCS catódica aplicada en la misma región pero en el hemisferio izquierdo.



(Sunwoo et al. 2013)

- 5.2.12 Tratamiento Farmacológico

La dopamina presente en la corteza prefrontal, desempeña un papel crucial para la atención y la memoria de trabajo. Existen estudios experimentales con monos que han demostrado que la memoria de trabajo visuo-espacial está modulada por el receptor de dopamina D₁ (Goldman-Rakic, Muly y Williams, 2000; Williams y Goldman-Rakic, 1995). Castner y Goldman-Rakic (2004) reportaron que un agonista selectivo del receptor D₁ mejoraba la memoria de trabajo en los monos e incluso revertía la alteración de memoria de trabajo espacial inducida experimentalmente (Castner, Williams y Goldman-Rakic, 2000). Las redes neuronales dopaminérgicas tienen un papel reconocido de los

estados de alerta y reconocimiento de las señales sensoriales inesperadas (Bromberg-Martin, Matsumoto y Hikosaka, 2010). Estos resultados han planteado la posibilidad de modular los receptores D₁ para alterar la actividad atencional y/o la memoria de trabajo con el objetivo de mejorar la HVE. Hasta el momento pocos estudios han probado la modulación de la actividad dopaminérgica como una opción terapéutica para la HVE. Geminiani, Bottini y Sterz (1998) realizaron un ensayo con cuatro pacientes donde obtuvieron, a partir de apomorfina, una mejoría transitoria en tres de los cuatro pacientes que presentaban HVE. En los estudios de Grujic et al. (1998) y Barrett (1999), obtuvieron un empeoramiento de la HVE tras la administración de dicha medicación. En un ensayo donde administraron amantadina a cuatro pacientes, no demostró ningún efecto beneficioso de los síntomas de la HVE (Buxbaum et al. 2007). En un estudio reciente, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, administraron rotigotina a 16 pacientes que presentaban HVE (Gorgoraptis et al. 2012). El fármaco que administraron era un agonista de la dopamina con una alta afinidad por el receptor D₁ (Naidu y Chaudhuri, 2007). Los resultados apuntaron a una mejora de la atención selectiva debido al aumento de la actividad dopaminérgica, aunque no de la atención sostenida. Son necesarios más estudios para extraer conclusiones más robustas sobre la influencia de la medicación en la mejora de la HVE.

- 5.2.13 Realidad virtual

La realidad virtual (RV) implica el uso de tecnologías avanzadas, incluyendo ordenadores y diversos dispositivos multimedia, los cuales pueden producir una simulación de la realidad. Mediante la RV los usuarios interactúan con imágenes visuales, pueden mover y manipular objetos virtuales generando así un sentimiento de realidad (Ansuini, Pierno, Lusher y Castiello, 2006). La RV puede ser utilizada tanto para la evaluación como para la rehabilitación de pacientes que han sufrido una lesión cerebral (Ansuini et al. 2006); aporta:

- Capacidad para medir objetivamente el comportamiento de un objetivo concreto, entornos seguros y, ecológicamente válidos.
- Mantiene un estricto control experimental sobre la manipulación de los estímulos utilizados.
- Individualiza el tratamiento a las necesidades del paciente.
- Ofrece la posibilidad de aumentar gradualmente la complejidad de las tareas.



(Kim, Chun, Yun, Song y Young, 2011)

Katz et al. (2005) examinaron la eficacia de una aplicación de RV donde los pacientes con HVE eran entrenados en cruzar una calle. Después de nueve horas de entrenamiento, el grupo experimental mostró una mejora significativa en la integración del hemisferio izquierdo, mientras que el grupo control se mantuvo igual. Según Kim et al. (2011) en comparación con las técnicas de rehabilitación convencionales, la terapia mediante RV estimula el interés y la participación, ya que el paciente recibe de forma inmediata el feedback de su propia ejecución en un espacio tridimensional. Asimismo, sugieren que la RV puede ser una técnica ecológica, altamente beneficiosa para los pacientes con HVE.

- 5.2.14 Programas informatizados

El primer estudio que encontramos sobre el uso de ordenadores en la rehabilitación de la HVE es el realizado por Robertson, Gray, Pentland y Waite (1990). Los resultados no mostraron diferencias estadísticas tras aplicar un tratamiento mediante ordenador en pacientes que presentaban HVE. Los autores hicieron especial mención a la necesidad de establecer la tipología, la frecuencia y la duración del entrenamiento para poder lograr resultados óptimos en la rehabilitación. Años más tarde, en otro estudio Robertson y Manly (2004) observaron que al aumentar la carga atencional mediante tareas duales, era posible aumentar las estrategias de compensación de pacientes que presentan HVE. Sin embargo, en otros estudio han detectado que a partir de tareas duales lo que provocaban son más omisiones en el espacio contralesional (Bonato y Deouell, 2013; Bonato, Priftis, Marenzi, Umiltà y Zorzi, 2012) y, tiempos de reacción más lentos en ese hemiespacio que en tareas de papel y lápiz (Deouell, Sacher y Soroker, 2005). Otros autores postulan que a partir de tareas duales informatizadas, pese a no ser un entrenamiento ecológico, tienen un alto potencial tanto para el diagnóstico como para el entrenamiento de la HVE (Bonato y Deouell, 2013; Schendel y Robertson, 2002).

5.3 Tratamientos combinados

Saevarsson, Halsband y Kristjansson (2011) analizaron 11 estudios donde habían aplicado de forma combinada diferentes técnicas para la mejora de pacientes que presentaban HVE. La razón subyacente a la aplicación de este tipo de intervenciones, es que la HVE es un déficit multimodal, causada por la disfunción o daños en varios circuitos corticales y subcorticales (Saevarsson et al. 2009). Se cree que a partir de la aplicación de varias técnicas es posible llegar a repercutir en más de un síntoma de todos los que puede manifestar el paciente con HVE (Saevarsson et al. 2011).

Estos autores hacen especial inciso en que el diseño de la intervención parece jugar un papel importante, independientemente del número o intensidad de las sesiones terapéuticas que se aplican. Esto indica que el tipo de tratamiento empleado no es el único factor importante de la rehabilitación, el diseño de éste y la forma en que interactúan las técnicas son igualmente importantes. Los resultados de otro estudio llevado a cabo por Keller, Lefin-Rank, Löscher y Kerkhoff (2009) también abalan dichas conclusiones. Este hallazgo debe transformar futuros estudios sobre la rehabilitación neuropsicológica de la HVE.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Los **objetivos generales** del presente trabajo fueron:

- Analizar si la administración de intervenciones combinadas, en pacientes que presentan heminegligencia visuo-espacial izquierda, es más eficaz que la aplicación aislada de un único tratamiento.

- Estudiar la relación entre el tiempo de evolución post-ictus y la respuesta a un tratamiento, ya sea combinado o único.

Objetivo Específico I

Analizar si la administración combinada de rehabilitación cognitiva informatizada y la técnica del RHEP en pacientes que presentan heminegligencia visuo-espacial izquierda, como consecuencia de un ictus hemisférico derecho, es más eficaz que la rehabilitación cognitiva informatizada aplicada de forma aislada.

Hipótesis I

Se obtendrán diferencias significativas entre los pacientes que reciban el tratamiento combinado y aquéllos que reciban únicamente el tratamiento cognitivo informatizado.

A partir del objetivo específico I se elaboraron los artículos **1** y **2**.

Objetivos Específicos II

- a) Valorar cómo el tiempo transcurrido entre el ictus y el inicio de tratamiento repercute en la mejora del paciente.

- b) Analizar la interacción entre el tiempo de evolución y tipo de intervención (tratamiento único y tratamiento combinado) en la respuesta de los pacientes al tratamiento.

Hipótesis II

- a) Se observarán diferencias significativas en la respuesta a la intervención en función del tiempo de evolución post-ictus.

- b) Los pacientes que reciban el tratamiento combinado durante el periodo de recuperación neurológica espontánea, mostrarán una mejor respuesta al tratamiento.

A partir de los objetivos específicos II se elaboró el estudio **3**.

ESTUDIO 1

Publicado en la revista **Brain Injury**:

- **Brain Injury** es la revista oficial de investigación de la International Brain Injury Association (IBIA).
- ISSN 0269-9052 (print). 1362-301X (electrónico).
- Impact Factor 2014: 1.808.
- Neurosciences Q3; Rehabilitation Q2.

Aparicio-López, C., García-Molina, A., García-Fernández, J., Lopez-Blazquez, R., Enseñat-Cantalops, A., Sánchez-Carrión, R., Muriel, V., Tormos, J. M., Roig-Rovira, T. (2015). Cognitive rehabilitation with right hemifield eye-patching for patients with sub-acute stroke and visuo-spatial neglect: A randomized controlled trial. *Brain Injury*, 29 (4): 501-7. doi: 10.3109/02699052.2014.995230

Celeste Aparicio-López^{a,b,c,d}, Alberto García-Molina^{a,b,c}, Raquel Lopez-Blazquez^{a,b,c}, R. Antonia Enseñat-Cantalops^{a,b,c}, Rocío Sánchez-Carrión^{a,b,c}, Vega Muriel^{a,b,c,d}, Jose María Tormos^{a,b,c}, Teresa Roig-Rovira^{a,b,c}.

^a Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació, adscrito UAB, 08916 Badalona (Barcelona, Spain).

^b Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès, Spain).

^c Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona, Spain).

^d Departament de Psicologia Clínica i de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès, Spain).

Correspondence

Celeste Aparicio-López, Área de Rehabilitación NeuroPiscoSocial, Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació, Universitat Autònoma de Barcelona.

Tel.: +34 934977700; Fax: +34 934977707; E-mail: caparicio@guttmann.com

**COGNITIVE REHABILITATION WITH RIGHT HEMIFIELD EYE-
PATCHING FOR PATIENTS WITH SUB-ACUTE STROKE AND
VISUO-SPATIAL NEGLECT: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

ABSTRACT

Objective: To assess whether, following a right-hemisphere stroke, the combined administration of computer-based cognitive rehabilitation and right hemifield eye-patching in patients with visuo-spatial neglect is more effective than computer-based cognitive rehabilitation alone.

Methods: Twelve patients were randomized into two treatment groups: a single treatment group (n= 7) and a combination treatment group (n= 5). In both cases, the treatment consisted of a mean number of 15 sessions, each lasting 1 hour. Visuo-spatial neglect was assessed using a specific exploration protocol (Bell Cancellation Test, Figure Copying of Odgen, Line Bisection, Baking Tray Task and Reading Task). The functional effects of the treatment were assessed using the Catherine Bergego Scale.

Results: Significant between-group differences were observed when comparing the pre- and post-treatment scores for the Reading Task. No differences were observed in either group in the Catherine Bergego Scale administered at baseline and at the final intervention.

Conclusion: The results obtained do not allow one to conclude that the combination treatment with cognitive rehabilitation and right hemifield eye-patching is more effective than cognitive rehabilitation alone. Although partial improvement in the performance of neuropsychological tests was observed, this improvement is not present at functional level.

Keywords: Hemifield eye-patching, neglect, rehabilitation, stroke

INTRODUCTION

Visuo-Spatial Neglect (VSN) is clinically defined as the failure to detect, orientate to or respond to significant stimuli from the visual half-field opposite to a brain injury; with an origin that is non-attributable to sensory or motor alteration [1]. This impairment manifests itself in different ways at a behavioural level: ignoring part of the food on a plate, not finding cutlery on the contralesional side, shaving or making up only half of their face, hitting doors or furniture, reading only part of the pages in a book or magazine, etc. [2].

One out of every three people who suffer a stroke show signs of VSN [3, 4]; with a prevalence of up to 85% when the stroke happened in the right hemisphere [5]. Although spontaneous post-stroke recovery can occur during the first weeks or months, time does not necessarily imply an improvement of VSN-associated symptoms [6]. One year after the

stroke, VSN patients may still demonstrate symptoms [7-9]. In a recent study, Nijboer et al. [10] conducted research on temporal persistence of VSN in a sample of 101 patients with right-hemisphere stroke. VSN presence was confirmed in 51 subjects; 46% of these subjects demonstrated symptoms 3 months after injury; 40% of patients still had VSN 1 year after suffering a stroke.

VSN has been associated with poor functional ability, increased dependence in daily life activities (getting dressed, feeding, mobility); and is also related to longer hospital stages [7, 11-13]. In recent decades, various techniques to relieve, reduce or rehabilitate this impairment have, therefore, been proposed [14, 15].

VSN rehabilitation has been approached using different techniques and methods and also by different disciplines [16-18]. However, a fully effective treatment has yet to be identified [19]. Furthermore, it should be noted that current techniques have shown poor application in daily life activities. Recently, the trend in VSN intervention has been characterized by non-cognitive approaches, ignoring spatial attention rehabilitation. Cognitive processes that could negatively influence VSN recovery have also not been taken into account. These processes include changes in sustained attention [20] and selective attention [21], biased visual scanning [22] and/or impaired spatial work memory [23].

Thus, there are hardly any studies which assess whether cognitive impairment rehabilitation improves VSN symptomatology.

Non-cognitive approaches to VSN treatment in right hemisphere strokes include right hemifield eye-patching (RHEP). A number of different theories have been proposed to explain RHEP, including the Sprague Effect Theory [24, 25], the Interhemispheric Balance Theory [26] and the Visual Exploration Constraint Theory [27, 28] (for a thorough review, see Smania et al. [29]). At a practical level, RHEP consists of covering the right visual field of each eye so as to make the patient focus his or her attention on the contralesional space, thus reducing the patient's inclination to orientate to the ipsilesional visual space [30]. The results obtained show improved visual processing in the left half-field, increased attention in both half-fields, look intentionality and also in perception of contextual information [26]. Some studies have found that this technique temporarily reduces the severity of VSN [30, 31]. Arai et al. [27] observed in their study that patients treated with RHEP improved their performance in several neuropsychological tests commonly used in VSN exploration (Line Bisection, Cancellation, and Figure Copying). Efficacy of RHEP in relation to the monocular patches has been analyzed by Beis et al. [26]. They compared three groups of patients: one group used a monocular patch (n= 7), another was treated with RHEP (n= 7) and a control group (n= 8) did not receive any visual device. All three groups performed the same rehabilitation programme [32], but the test

groups wore visual devices 12 hours a day for 3 months. Test results showed that the RHEP group had higher scores on the Functional Independence Measure (FIM) scale. The RHEP group was also found to look to the right for a longer time than the other groups. Tsang et al. [33] combined RHEP with occupational therapy. They recruited two groups: the test group (n= 17), who received occupational therapy and RHEP; and the control group (n= 17), who received a conventional treatment consisting solely of occupational therapy. Results showed that the test group scored more highly in the test battery for the Behavioral Inattention Test; no significant differences were found in the FIM functional scale.

After analysing several techniques applied in VSN treatment, Saevarsson et al. [18] suggest the combined use of different techniques or methods. Both teams have observed that more effects are obtained by combining methods than by using these techniques separately. Saevarsson et al. [18] note that combined treatments can affect more than one clinical symptom in VSN patients. They also suggest that the design of the intervention plays a major role, regardless of the number or intensity of therapeutic sessions. This fact implies that the type of treatment used is not the only relevant factor and that both the design of the intervention and technique interaction can also be considered.

The aim of this study is to assess whether combined use of computer-based cognitive rehabilitation and RHEP in VSN patients, following a right-hemisphere stroke, is more effective than computer-based cognitive rehabilitation alone. The assumption is that patients who receive combined treatment will improve more than patients who only receive computer based cognitive treatment.

METHODS

Patients

Subjects were recruited among patients at the Institute Guttmann Neurorehabilitation Hospital, Brain Injury Unit between May and September 2013. Inclusion criteria included: (1) suffering a right-hemisphere stroke diagnosed by Computed Axial Tomography or Magnetic Resonance Imaging; (2) being 18 or older at the time of lesion; (3) right handedness; (4) Spanish as mother tongue; and (5) obtaining scores suggestive of VSN in the neuropsychological exploration protocol used to assess visuo-spatial attention. Patients with the following conditions were excluded from the study: (1) severe language alteration limiting the patient's communicative ability; (2) significant visual acuity impairment caused by cataracts, diabetes, retinopathy and/or glaucoma; and (3) pre-morbid history of other neurological diseases, psychiatric disorders and/or drug abuse. During

the sample recruitment period, 20 right-hemisphere stroke patients were assessed; eight did not meet the study's inclusion criteria (see Figure 1). The final sample consisted of 12 subjects (six male and six female); five of them had an ischaemic stroke and the rest a haemorrhagic stroke. The mean age at the time of the stroke was 48.08 years (SD= 9.07); 41.07% had been educated to primary level, 41.07% had received higher education and 16.7% had been educated to degree level.

The time to admission to the treatment after injury was 90 days (SD= 46.79; range= 36-194 days). These 12 patients were randomized into two treatment groups: one group received a single treatment (ST) (n= 7) and the other group received a combination treatment (CT) (n= 5). The treatment included a mean number of 15.17 hour-long sessions (SD= 1.11), with a weekly rate of 3.08 sessions (SD= 0.66). No statistically significant baseline differences were observed between the two groups (see Table I).

The study was approved by the Institute Guttmann's Teaching and Research Committee and Ethic Committee.

Materials

All patients included in the study were submitted to a specific neuropsychological exploration protocol for assessing visuo-spatial attention. This protocol consisted of the following tests: Bell Cancellation Test [34], Figure Copying of Ogden [35], Line Bisection [36], Baking

Tray Task [37] and a Reading test. The latter test was specifically designed for this study and consisted of reading three sentences on a horizontal A4 sheet. The total number of words read by the patient was counted, with the highest score being 43. Scores ≤ 41 were considered suggestive of VSN. The Catherine Bergego scale (CBS) [38] was also used for assessing VSN in daily life activities. The test was given either to the patient (self-administered version) or to a relative (rater version).

Procedures

An information sheet was given to participants and relatives. In cases where the patient was not fully aware of his impairment, the investigators explained the study to the patient's relative in order to obtain their support and understanding. Once the informed consent of the participants had been obtained, they were allotted a study number. These numbers corresponded to the order in which the patients entered the study. A simple randomization procedure was performed according to a computer-generated random number table on a master list for one of two treatments. Application of such a simple randomization procedure yielded seven patients in the ST group and five in the CT group. The research assistant who generated the allocation scheme was not clinically involved in the study (assessing or administering treatment to the patients).

The ST group followed a cognitive rehabilitation programme using the computer-based platform Guttman-NeuroPersonalTrainer® [39]. Exercises included attention, memory and executive function tasks. In all cases, adequate performance of the assigned tasks required visual processing of stimuli homogeneously distributed across the screen. The CT group carried out the same cognitive treatment as the ST group, combined with the RHEP. RHEP was implemented by using non-prescription glasses especially made for the study. These glasses had a completely opaque right half-field for each eye. This group wore these glasses during all cognitive treatment sessions. Before starting treatment and also after, the neuropsychological exploration protocol described in the Materials section was administered.

Data analysis

Data were described using absolute and relative rates, along with means and standard deviations, according to the type of variables. Two types of comparison were made. The first one was a between-group comparison using a signed rank test to assess cognitive and functional alterations among pre- and post-treatment settings. A Mann-Whitney test was used in order to study the between-group effect. Analyses were carried out via the SPSS v.16.0 statistical software for Windows and the set level of significance was $p < 0.05$.

RESULTS

Table II shows means and SD for the administered test before and after treatment in both groups. No statistically significant between-group comparison at baseline was observed: Bell Cancellation Test ($p= 0.149$), Figure Copying of Ogden ($p= 0.432$), Line Bisection (right deviation) ($p= 0.268$), Line Bisection (left deviation) ($p= 0.343$), Line Bisection (lines omitted) ($p= 0.343$), Baking Tray Task (left) ($p= 0.268$), Baking Tray Task (right) ($p= 0.268$), Reading Task ($p= 0.073$), CBS self-version ($p= 0.876$) and CBS rater-version ($p=0.202$).

After the intervention, the ST group showed statistical significance in Line Bisection (lines omitted) ($p= 0.039$); whereas the CT group showed it in the Bell Cancellation Test ($p= 0.043$) and Line Bisection (right deviation) ($p= 0.043$). No differences in either group were observed in CBS administered after intervention. Significant between-group differences were obtained in the comparison of pre-treatment and post-treatment differences in the Reading Task ($p= 0.048$): the CT group showed a higher increase in the number of read words before and after the treatment (see Table III).

DISCUSSION

The aim of this study is to assess whether a combined dosing, based on computer-based cognitive rehabilitation and RHEP in patients plus right-hemisphere stroke-related VSN, was more effective than computer-based cognitive rehabilitation alone. Based on the conclusions drawn from the Saevarsson et al. [18] review work, the initial hypothesis was that patients receiving a combined treatment obtained better results than those who only received the computer-based cognitive treatment. Thus, it was expected to see significant differences in neuropsychological exploration that could mean a functional improvement for the patient. Results show a slight between-group difference in neuropsychological exploration, although no statistically significant differences were observed at a functional level. Several studies claiming that combined administration, consisting of various techniques leading to a higher recovery in VSN-related symptoms, can be found in the literature [27, 33, 40]. However, other authors did not obtain conclusive results regarding the effectiveness of technique combination in rehabilitation. In the study carried out by Fong et al. [41], no differences were observed when comparing a treatment programme that consisted of voluntary trunk rotation treatment plus RHEP against administration of voluntary trunk rotation treatment alone or occupational therapy.

While noting poor between-group difference after the intervention, no significant differences were observed at a functional level (assessed by CBS). The lack of changes at this level supports the revision article 'Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke', carried out by the Cochrane Collaboration in 2007 [42]. The authors note that VSN rehabilitation improves assessment test performance, but not the impairment itself [42]. The CBS consists of a questionnaire that allows the presence of VSN in daily life situations to be assessed. Other scales used in functional assessment of VSN include the Barthel Index [43] and the FIM [44]; both of them significantly correlate to CBS but don't directly assess the impact caused by VSN impairment in daily life [45]. CBS is a useful and effective tool for assessing the efficacy of rehabilitation. Furthermore, it is reliable, acceptable and sensitive to changes following a rehabilitation programme [38, 46]. Several studies have obtained a significant improvement in CBS after applying rehabilitation specific programmes for VSN patients [47-51]. Wul et al. [52] compared three therapeutic approaches: constraint induced therapy plus eye-patching, using only constrain induced therapy and occupational therapy, observing differences in CBS only between the two first groups. These results differ from those obtained here and from those obtained by Turton et al. [53] and Mizuno et al. [54]. In this case, the lack of changes in CBS scores after treatment is due to the patients receiving in-patient treatment. It is believed that this situation noticeably limits the

patient's ability to perceive his or her impairment appropriately. There could also be bias based on CBS answers provided by the family. The family can undervalue the patient's impairment. This may be the result of comparing the current situation and the moment right after the injury: the family would thus deem the patient's evolution as excessively positive, minimizing the existing after-effects. In other cases, the family is not aware of the extent of the impairment [55].

The relevance of the reported results should be assessed taking into consideration the methodological limitations of the study. It is believed that the timing of the administration of RHEP could have affected the final result. Studies were found in the literature that use a similar methodology, but with different results. Fong et al. [56], after using the same technique 1 hour a day/5 days a week for 30 days, obtained results similar to those in this study. However, Tsang et al. [33] found significant differences between pre- and post-treatment neuropsychological exploration after using RHEP 1 hour a day for 4 weeks combined with occupational therapy. Similar findings were reported by Zeloni et al. [40] after an intensive application of this technique. It should be noted that lanes et al. [28] did not observe differences between RHEP, 8 hours a day for 15 consecutive days and visual scanning training, 40 minutes a day for 15 days.

Another aspect one needs to take into account is the time of onset of the intervention programme. As noted in the literature, the shorter the time between the injury and the start of treatment, the greater the benefits from rehabilitation. An early intervention may influence the processes of post-stroke neuroplasticity [57, 58]. Tsang et al. [33] obtained psychometric improvement when treatment was begun a mean period of 22.18 days after the stroke (SD= 15.87). Similarly, in the study carried out by Ianes et al. [28], the groups started the treatment after a mean period of 12.8 days (SD= 1.81) and 13.12 days (SD= 1.96), respectively. However, the longer the time between the injury and the start of treatment, the poorer the role of spontaneous recovery and, thus, the “purer” the impact of the technique. A recent study [10] reports that spontaneous recovery in VSN is present until the 12-14 week post-stroke; after that time the severity of VSN could be stable. It is well known that the size and location of the injury affects the manifestation and extent of the VSN-related symptomatology; this is why it is considered that including neuroanatomical information could have enhanced investigation [15, 59, 60]. Another aspect that was not taken into account while developing this study is the role played by motivational factors. Malhotra et al. [61] showed that reward can alter attention in VSN patients. In the light of this, future studies should take into account the treatment of anosognosia, which is very common in VSN patients. Presence of anosognosia has been associated with

poststroke recovery [62, 63] and also with the severity of VSN [64, 65]. Vossel et al. [59] note that, for the performance of daily life activities, awareness of own VSN impairments is more important than the severity of those impairments.

Given the extent, persistence, heterogeneity and impairing effects of VSN, further investigations should be carried out in order to improve its diagnosis and rehabilitation. The results obtained from the present study show that combined treatment (RHEP glasses plus a cognitive rehabilitation programme using the computer-based platform Guttman-NeuroPersonalTrainer®) is able partially to improve the results in neuropsychological exploration but does not lead to a functional improvement.

Acknowledgements

We thank all our **patients who made this study possible.**

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

1. Heilman KM, Valenstein E. Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Annals of Neurology* 1979;5:166-170.
2. Adair JC, Barrett AM. Spatial neglect: Clinical and neuroscience review: A wealth of information on the poverty of spatial attention. *The New York Academy of Sciences* 2008;1142:21-43.
3. Appelros P, Karlsson GM, Seiger A, Nydevik I. Neglect and anosognosia after first-ever stroke: Incidence and relationship to disability. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2002;34:215-220.
4. Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. Neural basis and recovery of spatial attention in spatial neglect. *Nature Neuroscience* 2005;8:1603-1610.
5. Azouvi P, Samuel C, Louis-Dreyfus A, Bernati T, Bartolomeo P, Beis JM, Chokron S, Leclercq M, Marchal F, Martin Y, et al. Sensitivity of clinical and behavioural tests of spatial neglect after right hemisphere stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002;73:160-166.
6. Kerkhoff G, Schenk T. Rehabilitation of neglect: An update. *Neuropsychologia* 2012;50:1072-1079.
7. Cherney L, Halper A. Unilateral visual neglect in right-hemisphere stroke: A longitudinal study. *Brain Injury* 2001;15:585-592.

8. Karnath HO, Rennig J, Johannsen L, Rorden C. The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: A longitudinal study. *Brain* 2011;134:903-912.
9. Rengachary J, He BJ, Shulman GL, Corbetta M. A behavioral analysis of spatial neglect and its recovery after stroke. *Frontiers in Human Neuroscience* 2011;4:29.
10. Nijboer T, Kollen B, Kwakkel G. Time course of visuospatial neglect early after stroke: A longitudinal cohort study. *Cortex* 2013; 49:2021-2027.
11. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N. Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1999;80:379-384.
12. Buxbaum L, Ferraro M, Veramonti T, Farne A, Whyte J, Ladavas E, Frassinetti F, Coslett H. Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology* 2004;62:749-756.
13. Franceschini M, La Porta F, Agosti M, Massucci M; ICR2 group. Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010;46:389-399.

14. Luaute´ J, Halligan P, Rode G, Rossetti Y, Boisson D. Visuo-spatial neglect: A systematic review of current interventions and their effectiveness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2006; 30: 961-982.
15. Ogourtsova T, Korner-Bitensky N, Ptito A. Contribution of the superior colliculi to post-stroke unilateral spatial neglect and recovery. *Neuropsychologia* 2010; 48:2407-2416.
16. Zubko O, Wilkinson D, Langston D, Sakel M. The effect of repeated sessions of galvanic vestibular stimulation on target cancellation in visuo-spatial neglect: Preliminary evidence from two cases. *Brain Injury* 2013;27:613-619.
17. Robertson I, Gray J, McKenzie S. Microcomputer-based cognitive rehabilitation of visual neglect: Three multiple-baseline single-case studies. *Brain Injury* 1988;2:151-163.
18. Saevarsson S, Halsband U, Kristjansson A. Designing rehabilitation programs for neglect: Could 2 be more than 1+1? *Applied Neuropsychology* 2011;18:95-106.
19. Chokron S, Dupierrix E, Tabert M, Bartolomeo P. Experimental remission of unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia* 2007;45: 3127-3148.
20. Robertson IH, Manly T, Beschin N, Daini R, Haeske-Dewick H, Ho¨mberg V, Jehkonen M, Pizzamiglio G, Shiel A, Weber E. Auditory

sustained attention is a marker of unilateral spatial neglect. *Neuropsychology* 1997;35:1527-1532.

21. Husain M, Shapiro K, Martin J, Kennard C. Abnormal temporal dynamics of visual attention in spatial neglect patients. *Nature* 1997;385:154-156.

22. Doricchi F, Incoccia C. Seeing only the right half of the forest but cutting down all the trees? *Nature* 1998;394:75-78.

23. Husain M, Mannan S, Hodgson T, Wojciulik E, Driver J, Kennard C. Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect. *Brain* 2001;124: 941-952.

24. Sprague JM, Meikle TH. The role of the superior colliculus in visually-guided behavior. *Experimental Neurology* 1965;11: 115-146.

25. Sprague JM. Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science* 1966;153: 1544-1547.

26. Beis JM, Andre´ JM, Baumfarten A, Challier B. Eye patching in unilateral spatial neglect: Efficacy of two methods. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1999;80:71-76.

27. Arai T, Ohi H, Sasaki H, Nobuto H, Tanaka K. Hemispatial sunglasses: Effect on unilateral spatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1997;78:230-232.

28. Ianes P, Varalta V, Gandolfi M, Picelli A, Corno M, Di Matteo A, Fiaschi A, Smania N. Stimulating visual exploration of the neglected space in the early stage of stroke by hemifield eyepatching: A randomized controlled trial in patients with right brain damage. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2012;48:189-196.
29. Smania N, Fonte C, Picelli A, Gandolfi M, Varalta V. Effect of eye patching in rehabilitation of hemispacial neglect. *Frontiers in Human Neuroscience* 2013;7:527.
30. Butter C, Kirsch N. Combined and separate effects of eye patching and visual stimulation on unilateral neglect following a stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1992;73: 1133-1139.
31. Barrett AM, Crucian GP, Beversdorf DQ, Heilman KM. Monocular patching may worsen sensoryattentonal neglect: A case report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001;82: 516-518.
32. Diller L, Weinberg J. Hemi-inattention in rehabilitation: Evolution of a rational mediation program. In: Weinstein EA, Friedland RP, editors. *Advances in Neurology*. Vol. 18. New York: Raven Press; 1977. pp 63-82.
33. Tsang MH, Sze KH, Fong KN. Occupational therapy treatment with right half-field eye-patching for patients with subacute stroke and

unilateral neglect: A randomised controlled trial. *Disability and Rehabilitation* 2009;31:630-637.

34. Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The Bells test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology* 1989;11:49-54.

35. Ogden JA. Anterior-posterior interhemispheric differences in the loci of lesions producing visual hemineglect. *Brain and Cognition* 1985;4:59-75.

36. Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurology* 1980;30:509-517.

37. Tham K. The baking tray task: A test of spatial neglect. *Neuropsychological Rehabilitation* 1996;6:19-26.

38. Bergego C, Azouvi P, Samuel C, Marchal F, Louis-Dreyfus A, Jokic C, Morin C, Renard G. Validation d'une échelle d'évaluation fonctionnelle de l'héminegligence dans la vie quotidienne: L'échelle CB. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique* 1995;38:183-189.

39. García-Molina A, Gómez A, Rodríguez P, Sánchez-Carrión R, Zumarraga L, Enseñat A, Bernabeu M, Tormos JM, Roig-Rovira T.

Programa clínico de telerrehabilitación cognitiva en el traumatismo craneoencefálico. *Trauma Fund MAPHRE* 2010;21:58-63.

40. Zeloni G, Farnè A, Baccini M. Viewing less to see better. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002;73:195-198.

41. Fong KN, Chan MK, Ng PP, Tsang MH, Chow KK, Lau CW, Chan FS, Wong IP, Chan DY, Chan CCh. The effect of voluntary trunk rotation and half-field eye-patching for patients with unilateral neglect in stroke: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2007;21:729-741.

42. Bowen A, Lincoln N. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cocherane Database of Systematic Reviews* 2007; CD003586:1-43.

43. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.

44. Granger C, Hamilton BB, Keith RA, Zielesny M, Sherwin F. Advances in functional assessment for medical rehabilitation. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 1986;1:59-74.

45. Chen P, Hreha K, Fortis P, Goedert KM, Barrett AM. Functional assessment of spatial neglect: A review of the Catherine Bergego scale and an introduction of the Kessler foundation neglect assessment process. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2012;19: 423-435.

46. Samuel C, Louis-Dreyfusab A, Kaschelab R, Makielaab E, Troubatab M, Anselmiab N, Cannizzoab V, Azouvia, P. Rehabilitation of very severe unilateral neglect by visuo-spatiomotor cueing: Two single-case studies. *Neuropsychological Rehabilitation* 2000;10:385-399.
47. Ertekin OA, Gelecek N, Yildirim Y, Akdal G. Supervised versus home physiotherapy outcomes in stroke patients with unilateral visual neglect: A randomized controlled follow-up study. *Journal of Neurological Sciences-Turkish* 2009;26:325-334.
48. Staubli P, Nef T, Klamroth-Marganska V, Riener R. Effects of intensive group training with the rehabilitation robot ARMin II in chronic stroke patients: Four single-cases. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation* 2009;6:48.
49. Fortis P, Maravita A, Gallucci M, Ronchi R, Grassi E, Senna I, Olgiati E, Perucca L, Banco E, Posteraro L, et al. Rehabilitating patients with left spatial neglect by prism exposure during a visuomotor activity. *Neuropsychology* 2010;24:681-697.
50. Kim YM, Chun MH, Yun GJ, Song YJ, Young HE. The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect in stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2011;35:309-315.
51. Cazzoli D, Muñiri RM, Schumacher R, Von Arx S, Chaves S, Gutbrod K, Bohlhalter S, Bauer D, Vanbellingen T, Bertschi M, et al.

Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain* 2012;135:3426-3439.

52. Wu CY, Wang TN, Chen YT, Lin KC, Chen YA, Li HT, Chen YA, Li HT, Tsai PL. Effects of constraint-induced therapy combined with eye patching on functional outcomes and movement kinematics in poststroke neglect. *American Journal of Occupational Therapy* 2013;67:236-245.

53. Turton AJ, O'Leary K, Gabb J, Woodward R, Gilchrist ID. A single blinded randomised controlled pilot trial of prism adaptation for improving self-care in stroke patients with neglect. *Neuropsychological Rehabilitation* 2010;20:180-196.

54. Mizuno K, Tsuji T, Takebayashi T, Fujiwara T, Hase K, Liu M. Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: A randomized, controlled trial. *Neurorehabilitation & Neural Repair* 2011;25: 711-720.

55. Tirapu J, García-Molina A, Ríos M, Ardila A. Impacto del daño cerebral adquirido en el funcionamiento ejecutivo. In: García-Molina A, editor. *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. 1st ed. Barcelona: Viguera; 2012. p 445-461.

56. Fong KN, Chan MK, Ng PP, Tsang MH, Chow KK, Lau CW, Chan FS, Wong IP, Chan DY, Chan CCh. The effect of voluntary trunk rotation and half-field eye-patching for patients with unilateral neglect in

stroke: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2007;21:729-741.

57. Horn SD, DeJong G, Smout RJ, Gassaway J, James R, Conroy B. Stroke rehabilitation patients, practice, and outcomes: Is earlier and more aggressive therapy better? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005;86:101-114 (12 Suppl 2).

58. Kolb B, Teskey GC, Gibb R. Factors influencing cerebral plasticity in the normal and injured brain. *Frontiers in Human Neuroscience* 2010;4:204.

59. Vessel S, Weiss PH, Eschenbeck P, Fink GR. Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke. *Cortex* 2013;49: 1782-1789.

60. Arene NU, Hillis AE. Rehabilitation of unilateral spatial neglect and neuroimaging. *Europa Medicophysica* 2007;43:255-269.

61. Malhotra PA, Soto D, Li K, Russell C. Reward modulates spatial neglect. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2012;29.

62. Pedersen P, Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, Olsen, T. Hemineglect in acute stroke incidence and prognostic implications: The Copenhagen stroke study. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 1997;76:122-127.

63. Gialanella B, Mattioli F. Anosognosia and extrapersonal neglect as predictors of functional recovery following right hemisphere stroke. *Neuropsychological Rehabilitation* 1992;2: 169-178.

64. Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: Anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia* 1986;24:471-482.

65. Dauriac-Le Masson V, Mailhan L, Louis-Dreyfus A, De Montety G, Denys P, Bussel B, Azouvi P. Double dissociation entre négligence unilatérale gauche et anosognosie. *Revue Neurologique* 2002;158: 427-430.

TABLES

Table 1. Summary of characteristics of the patients included in the study

	Single Treatment (n=7)	Combination treatment (n=5)	<i>p</i> Value
Age at injury (years) ¹	45.1 (7.03)	52.2 (10.75)	0.255
Gender ²	3/4	3/2	0.558
Stroke (type)			
Ischemic	3	2	
Hemorrhagic	4	3	0.921
Education level (%)			
Primary	42.9%	40%	
High	42.9%	40%	
Degree	14.3%	40%	0.966
Time between stroke and admission to the treatment (days) ¹	93.2 (59.17)	85.4 (26.93)	0.684
Sessions per week ¹	2.86 (0.37)	3.40 (0.89)	0.170

¹Mean/Standard Deviation

²Male/Female

Table 2. Group comparison of primary outcomes

	Single Treatment (n=7)			Combination Treatment (n=5)		
	Pre	Post	<i>p</i> Value	Pre	Post	<i>p</i> Value
The Bells Tests	23.4 (12.44)	27.0 (4.00)	0.397	11.0 (10.12)	21.6 (10.92)	0.043*
FCO	3.2 (1.78)	2.2 (2.04)	0.400	2.57 (1.39)	1 (1.29)	0.073
Line Bisection (percent positively for rightward deviations)	23.1 (11.84)	14.7 (6.14)	0.063	38.2 (21.30)	28.7 (20.44)	0.043*
Line Bisection (percent negatively for leftward deviations)	-9.1 (8.72)	-9.0 (5.32)	0.735	-3.8 (6.67)	-12.4 (14.58)	0.285
Line Bisection (lines omitted)	4.2 (4.11)	1.1 (1.46)	0.039*	5.8 (3.70)	4.8 (4.32)	0.416
BTT -left	3.1 (3.62)	4.2 (3.30)	0.336	1.2 (2.68)	2.0 (4.47)	0.317
BTT - right	12.8 (3.62)	11.7 (3.30)	0.336	14.8 (2.68)	14.0 (4.47)	0.317
Reading Task	38.0 (8.66)	38.7 (9.25)	1.000	23.4 (16.59)	33.6 (15.55)	0.068
CBS - self	7.8 (9.17)	3.9 (6.23)	0.345	5.6 (4.03)	5.2 (2.73)	1.000
CBS - rater	6.3 (7.53)	6.2 (8.06)	0.715	12.1 (8.77)	9.7 (6.98)	0.893

FCO: Figure Copying of Ogden; BTT: Baking Tray Task; CBS: Catherine Bergego Scale.

* Significant difference $p < 0.05$

Table 3. Pre-post comparison group differences

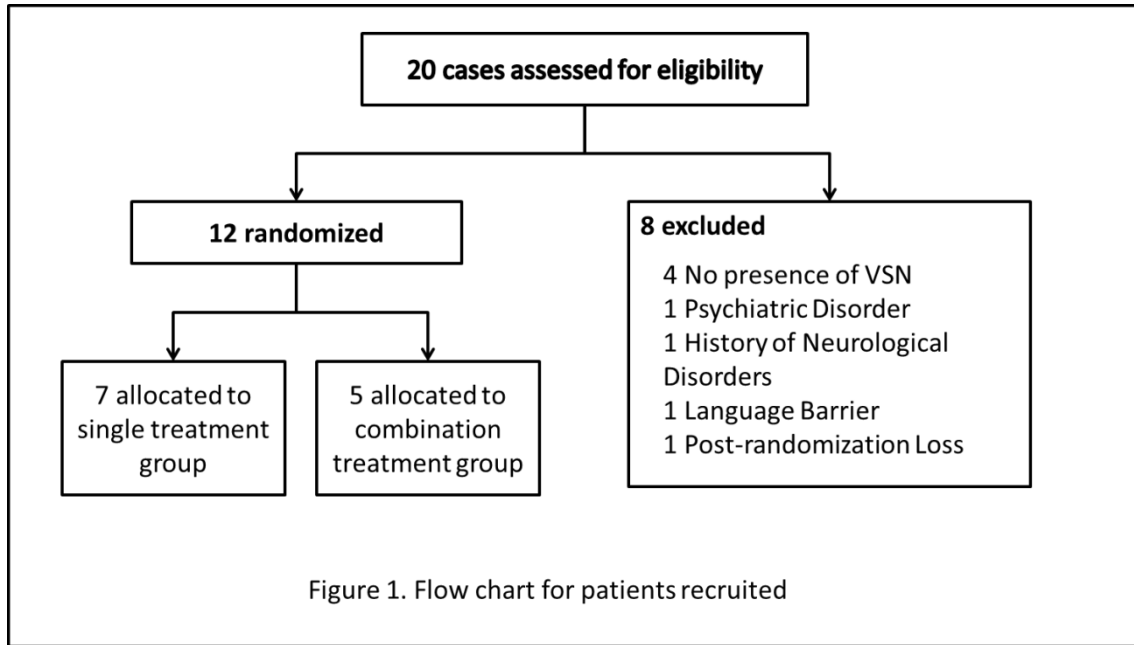
	<i>p</i> Value
The Bells Tests	0.343
FCO	0.530
Line Bisection (percent positively for rightward deviations)	0.755
Line Bisection (percent negatively for leftward deviations)	0.530
Line Bisection (lines omitted)	0.530
BTT - left	1.000
BTT - right	1.000
Reading Task	0.048*
CBS - self	0.530
CBS - rater	0.755

FCO: Figure Copying of Ogden; BTT: Baking Tray Task; CBS: Catherine Bergego Scale.

* Significant difference $p < 0.05$

FIGURE

Figure 1. Flow chart for patients recruited



ESTUDIO 2

Artículo enviado a la revista **Psicothema** (Impact Factor 2014: 1.21), en fecha 09/04/2015. El estado del mismo es: **En Revisión**.

El presente artículo mantiene la estructura y metodología del anterior, se elaboró con la finalidad de comprobar si el efecto obtenido se mantenía o aumentaba con un tamaño muestral mayor.

El mail de confirmación es el siguiente:

Estimado/a colega:

Acuso recibo de su manuscrito, cuya referencia aparece debajo. Le agradecemos que haya elegido nuestra revista como medio de publicación de sus trabajos.

Puede consultar el estado de su artículo desde <http://www.psicothema.com/enlaces2/estado.aspx> introduciendo el código que le proporcionamos al final de este mail.

Atentamente le saluda,

Olaya García Rodríguez

Gestora Editorial

93/2015 TRATAMIENTO COMBINADO EN LA REHABILITACIÓN DE LA NEGLIGENCIA ESPACIAL ¿DOS MEJOR QUE UNO?

Código:...

Psicothema

Colegio Oficial de Psicólogos del Principado de Asturias

Ildefonso S. del Río 4, 1ºB

33001 Oviedo (Spain)

Tel.:985 285 778 Fax: 985 281 374

TRATAMIENTO COMBINADO EN LA REHABILITACIÓN DE LA NEGLIGENCIA ESPACIAL ¿DOS MEJOR QUE UNO?

RESUMEN

Antecedentes: La negligencia espacial predice una peor recuperación de las habilidades motoras, un tiempo de hospitalización más prolongado y una mayor limitación funcional del paciente. El objetivo del presente estudio fue analizar si la administración combinada de rehabilitación cognitiva informatizada junto con el *right hemifield eye patching*, en pacientes que presentan negligencia espacial izquierda como consecuencia de un ictus hemisférico derecho, es más eficaz que la rehabilitación cognitiva informatizada aplicada de forma aislada.

Método: Ensayo clínico aleatorizado realizado con 28 pacientes. Dos grupos experimentales: grupo tratamiento único (TU) (n=15) y grupo tratamiento combinado (TC) (n=13). Todos ellos recibieron una media de 15 sesiones de rehabilitación cognitiva informatizada de una hora de duración mediante la plataforma de telerehabilitación Guttman-NeuroPersonalTrainer®. Los pacientes del grupo TC las ejecutaron con un dispositivo visual que llevaba el hemicampo derecho de cada ojo ocluido.

Resultados: Tras el tratamiento, tanto el grupo TU como el TC mostraron mejoras en el protocolo de exploración neuropsicológica aunque no hubo diferencias pre- y post-tratamiento en la escala funcional en ninguno de los dos grupos. Asimismo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación intergrupala.

Conclusiones: Los resultados derivados de este estudio indican que el tratamiento combinado no es más eficaz que la rehabilitación aplicada de forma aislada.

Palabras clave: Atención; Ictus; Heminegligencia; Neuropsicología; Rehabilitación Cognitiva; Right hemifield eye-patching.

ABSTRACT

Background: Spatial neglect predicts worse recovery of motor skills, a longer time of hospitalization and greater functional limitation of the patient. The aim of the present study was to analyze if the combined administration of computerized cognitive rehabilitation with right hemifield eye-patching in patients with left spatial neglect following a right hemisphere stroke, is more effective, than computerized cognitive rehabilitation applied in isolation.

Method: Randomized clinical trial conducted in 28 patients. These were grouped into two experimental groups: single treatment group (TU)

(n=15) and combined treatment group (CT) (n=13). All received an average of 15 one-hour sessions of computerized cognitive rehabilitation, using Guttman-NeuroPersonalTrainer® telerehabilitation platform. Those patients in the TC group that executed them with a visual device that had the right hemifield of each eye occluded.

Results: After treatment, both the TU and the TC group showed improvements in neuropsychological examination protocol although there were no differences pre- and post-treatment in functional scale in either group. Likewise, no statistically significant differences were observed in intergroup comparison.

Conclusions: The results from this study indicate that combination treatment is not more effective than rehabilitation applied in isolation.

Keywords: Attention; Stroke; Spatial neglect; Neuropsychology; Cognitive Rehabilitation; Right hemifield eye-patching.

INTRODUCCIÓN

La negligencia espacial (NE) se caracteriza por la omisión sistemática de uno de los dos hemicampos visuales afectando a actividades cotidianas como vestirse, comer, leer o escribir. Los pacientes muestran un defecto en la capacidad de atender, explorar y responder a estímulos nuevos o significativos presentados en el lado opuesto a la

lesión; defecto que no es atribuible a la presencia de hemianopsia homónima (a veces coexistente con la NE) ni tampoco a una alteración motora o sensorial (Heilman y Valenstein, 1979).

La NE es un trastorno neurológico grave que afecta a dos tercios de los pacientes que han sufrido un ictus en la arteria cerebral media o posterior del hemisferio derecho (Corbetta, Kincade, Lewis, Snyder y Sapiro, 2005); cuando la lesión se localiza en el hemisferio izquierdo su prevalencia varía entre el 2 y 12% (Arai, Ohi, Sasaki, Nobuto y Tanaka, 1997). Su etiología no siempre es de origen vascular, encontrando descritos en la literatura casos de NE tras traumatismos craneoencefálicos (García-Molina, García-Fernández, Aparicio-López y Roig-Rovira, 2014), esclerosis múltiples (Gilad, Sadeh, Boaz y Lampl, 2006) y enfermedades neurodegenerativas (Silveri, Ciccarelli y Cappa, 2011).

Durante las primeras semanas, o incluso meses, después de la instauración del ictus es posible observar una recuperación espontánea de los síntomas asociados a la NE. No obstante, es habitual que éstos perduren en el tiempo (Kerkhoff y Schenk, 2012). En un estudio reciente, Nijboer, Kollen y Kwakkel (2013) han investigado la persistencia temporal de la NE en una muestra de 51 pacientes. Un año después de la lesión el 40% de estos pacientes seguían presentando signos clínicos evidentes de este trastorno neurológico.

La NE interfiere de forma significativa en las actividades de vida diaria de los pacientes (vestido, higiene personal, alimentación, movilidad, entre otros) (Luauté, Halligan, Rode, Rossetti y Boisson, 2006); también se ha asociado con estancias hospitalarias más prolongadas (Franceschini et al., 2010) y períodos de rehabilitación más largos (Gillen, Tennen y McKee, 2005). Frente a esta problemática, se han propuesto múltiples técnicas para aliviar, reducir o rehabilitar la NE. No obstante, a día de hoy aún no se ha identificado un tratamiento plenamente eficaz (Chokron, Dupierrix, Tabert y Bartolomeo, 2007). Las técnicas utilizadas han mostrado una escasa capacidad de generalización a las actividades de la vida diaria; siendo éste el objetivo principal de toda intervención (Barrett, Goedert y Basso, 2012).

Tras analizar las técnicas utilizadas en el tratamiento de la NE, Saevarsson, Halsband y Kristjansson (2011) proponen que el abordaje terapéutico combinado es mejor que la aplicación aislada de tales técnicas o procedimientos. Según estos autores, las intervenciones combinadas pueden incidir en más de un signo clínico de todos los que se pueden observar en los pacientes con NE.

Entre los abordajes utilizados en el tratamiento de la NE encontramos el *right hemifield eye patching* (RHEP). El RHEP consiste en la colocación de un parche en el hemicampo derecho de cada ojo (tal parche se ubica en un soporte externo, usualmente unas gafas en las

cuales ambas lentes tienen ocluido el hemicampo derecho). Mediante este procedimiento se induce al paciente a que concentre su atención en el espacio contralesional y, por consiguiente, disminuya la tendencia a orientarse hacia el espacio visual ipsilesional. Se han postulado diversas teorías que explican los fundamentos del RHEP: el Efecto Sprague (Sprague y Meikle, 1965), la Teoría del Balance Interhemisférico (Beis, André, Baumfarten y Challier, 1999) y la Teoría de Restricción en Exploración Visual (Arai et al., 1997; Ianes et al., 2012) (para una revisión exhaustiva ver Smania et al., 2013). Las características del RHEP hacen que sea fácil de aplicar, favoreciendo así su utilización en intervenciones combinadas.

El objetivo del presente estudio es analizar si la administración combinada de rehabilitación cognitiva informatizada junto con RHEP, en pacientes que presentan NE como consecuencia de un ictus hemisférico derecho, es más eficaz que la rehabilitación cognitiva informatizada aplicada de forma aislada. Nuestra hipótesis es que los pacientes que realicen el tratamiento combinado mostrarán una mejor respuesta al tratamiento, tanto psicométrica como funcional, que aquellos que realicen únicamente el tratamiento cognitivo informatizado.

MÉTODO

Pacientes

Los participantes del estudio fueron reclutados entre los pacientes atendidos en la Unidad de Daño Cerebral, en el periodo de tiempo comprendido entre mayo del 2013 y junio del 2014. Los criterios de inclusión fueron: (1) sufrir un ictus hemisférico derecho diagnosticado por tomografía axial computarizada o resonancia magnética; (2) tener en el momento de la lesión, una edad igual o superior a 18 años; (3) dominancia manual derecha; (4) lengua materna catalán o castellano y, (5) obtener puntuaciones sugestivas de NE en al menos tres de las cinco pruebas que formaban el protocolo de exploración neuropsicológico utilizado para evaluar la atención visuo-espacial. Los criterios de exclusión fueron: (1) sufrir una alteración grave del lenguaje que limitase la capacidad comunicativa del paciente; (2) presentar un deterioro significativo de la agudeza visual causado por cataratas, diabetes, retinopatía y/o glaucoma, y (3) padecer una historia premórbida de otras enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos y/o consumo de drogas.

En el período de reclutamiento de la muestra un total de 59 pacientes con un ictus en el hemisferio derecho ingresaron en nuestro centro; 31 de los cuales fueron excluidos del estudio (Figura 1). La muestra final quedó formada por 28 sujetos (17 varones y 11 mujeres); 14 de ellos

sufrieron un ictus isquémico, el resto de tipo hemorrágico. La edad media en el momento del ictus fue de 47,9 años (DT = 8.09). El 50% había realizado estudios primarios, el 25% estudios secundarios y el 25% superiores.

El tiempo medio transcurrido entre la lesión y el inicio del tratamiento fue de 82.96 días (DT = 55.28; rango: 16-236 días). Estos 28 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: un grupo recibió tratamiento único (TU) (n=15) y el otro tratamiento combinado (TC) (n=13). Todos los pacientes siguieron tratamiento durante seis semanas, realizando un total de 15 sesiones de entre 45 y 60 minutos. La frecuencia semanal de sesiones fue de 2.71 sesiones (DT = .65). No se observaron diferencias estadísticamente significativas a nivel basal entre ambos grupos (ver Tabla 1).

El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética del Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann-UAB.

Materiales

A los pacientes se les administró un protocolo de exploración neuropsicológico específico para la evaluación de la atención visuo-espacial antes y después del tratamiento. Dicho protocolo estaba compuesto por las siguientes pruebas: Bell Cancellation Test (Gauthier, Dehaut y Joannette, 1989), Figure Copying of Ogden (Ogden, 1985), Line

Bisection (Schenkenberg, Bradford y Ajax, 1980), Baking Tray Task (Tham, 1996) y una tarea de Lectura de Frases. La funcionalidad de los pacientes se valoró mediante la Catherine Bergego Scale (Bergego et al., 1995).

Procedimientos

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio se les entregó la hoja informativa del estudio (tanto al paciente como al cuidador principal). Uno de los investigadores les explicaba el procedimiento experimental con el fin de obtener su colaboración y confirmar la comprensión del mismo. Tras firmar el consentimiento informado, se asignó a cada paciente un número de identificación personal; siendo estos correlativos al orden de llegada. Se realizó un procedimiento de aleatorización simple de acuerdo a una tabla de números aleatorios siguiendo una distribución uniforme (0, 1). La aplicación del procedimiento de aleatorización ubicó 15 pacientes en el grupo TU y 13 en el grupo TC. El investigador que generó el esquema de asignación no estuvo involucrado en el estudio clínico (ni en la evaluación ni en el tratamiento de los pacientes).

El grupo TU siguió un programa de rehabilitación cognitiva mediante la plataforma informatizada Guttman, NeuroPersonalTrainer® (GNPT) (García-Molina et al., 2010). El grupo TC realizó el mismo tratamiento cognitivo que el grupo TU pero con el dispositivo visual que llevaba

incorporado el RHEP. La RHEP se implementó mediante unas gafas no graduadas fabricadas específicamente para el estudio; en las cuales el hemicampo derecho de cada lente era totalmente opaco. Este grupo de pacientes llevó las gafas durante todas las sesiones de tratamiento cognitivo.

Antes de iniciar el tratamiento, así como a su finalización, se administró el protocolo de exploración neuropsicológica descrito en el apartado de Materiales.

Análisis estadístico

Los datos han sido descritos mediante frecuencias, absolutas y relativas, y medias y desviaciones estándares, según la tipología de las variables. Se realizaron dos tipos de comparaciones. Una comparación intragrupal mediante la prueba no paramétrica de los rangos con signo Wilcoxon para evaluar los cambios cognitivos y funcionales entre los resultados del pre-tratamiento y el post-tratamiento. Y una comparación intergrupala con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Los análisis se realizaron mediante el software estadístico SPSS v.16.0 para Windows y se fijó un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La Tabla 2 recoge las medidas y desviaciones estándar obtenidas por los integrantes de ambos grupos en las pruebas neuropsicológicas administradas antes y después del tratamiento. Al inicio del tratamiento no se observaron diferencias intergrupales estadísticamente significativas: Bell Cancellation Test ($p = .108$), Figure Copying of Ogden ($p = .525$), Line Bisection (porcentaje de desviación a la derecha) ($p = .316$), Line Bisection (porcentaje de desviación a la izquierda) ($p = .467$), Line Bisection (líneas omitidas) ($p = .217$), Baking Tray Task (hemicampo izquierdo) ($p = .717$), Baking Tray Task (hemicampo derecho) ($p = .717$), Lectura de Frases ($p = .201$), Catherine Bergego Scale (auto-administrado) ($p = .821$) y Catherine Bergego Scale (hetero-administrado) ($p = .555$).

Tras la intervención el grupo TU mostró cambios estadísticamente significativos en Bell Cancellation Test ($p = .001$), Figure Copying of Ogden ($p = .016$), Line Bisection (porcentaje de desviación a la derecha) ($p = .002$), Line Bisection (líneas omitidas) ($p = .017$), Baking Tray Task (hemicampo izquierdo) ($p = .026$), Baking Tray Task (hemicampo derecho) ($p = .026$). Mientras que el grupo TC en Bell Cancellation Test ($p = .003$), Line Bisection (porcentaje de desviación a la derecha) ($p = .019$), Baking Tray Task (hemicampo izquierdo) ($p = .042$), Baking Tray Task (hemicampo derecho) ($p = .042$) (ver Tabla 2).

No hubo diferencias entre la Catherine Bergego Scale administrada al inicio y final de la intervención en ninguno de los dos grupos. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación intergrupala de las diferencias entre las exploraciones neuropsicológicas post- y pre-tratamiento (ver Tabla 3).

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio era analizar si la administración combinada de rehabilitación cognitiva informatizada y RHEP en pacientes con NE, resultado de un ictus hemisférico derecho, era más eficaz que la rehabilitación cognitiva informatizada aplicada de forma aislada. Partiendo de las conclusiones de la revisión realizada por el equipo de Saevarsson (2011) y del estudio de Aparicio-López et al., (2015), nuestra hipótesis era que el tratamiento combinado sería más eficaz que el tratamiento cognitivo informatizado. De tal forma, esperábamos observar diferencias intergrupales en la exploración neuropsicológica y en la valoración funcional post-tratamiento a favor del grupo que recibiera el tratamiento combinado. Los resultados obtenidos no muestran diferencias intergrupales tras el tratamiento, ni psicométricas ni funcionales. En la literatura encontramos varios estudios que concluyen que la aplicación combinada de diferentes técnicas da lugar a una mayor recuperación de los síntomas asociados a NE (Arai et al., 1997; Tsang et al., 2009; Zeloni, Farnè y Baccini,

2002). Otros autores, en cambio, no obtienen resultados concluyentes. Fong et al., (2007) por ejemplo, no observan diferencias al comparar un programa de tratamiento consistente en la rotación de tronco de forma voluntaria junto con RHEP respecto a la administración aislada de la rotación de tronco o terapia ocupacional.

La ausencia de cambios a nivel funcional, tanto en el grupo TU como en el grupo TC, corroborarían las conclusiones de la revisión "*Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke*" realizada por *The Cochrane Colaboration*. Los autores de este trabajo indican que la rehabilitación de la NE mejora el rendimiento de las pruebas psicométricas, pero no mejora la discapacidad propiamente dicha (Bowen y Lincoln, 2007). En la literatura encontramos estudios que han utilizado escalas como el índice de Barthel (Mahoney y Barthel, 1965) o el *Functional Independence Measure* (Granger, Hamilton, Keith, Zielezny y Sherwin, 1986) para evaluar la funcionalidad de pacientes con NE. Ambas escalas correlacionan significativamente con la Catherine Bergego Scale pero no valoran directamente el impacto de los déficit de la NE en la vida cotidiana (Chen, Hreha, Fortis, Goedert y Barrett, 2012). La Catherine Bergego Scale es una herramienta útil y eficaz en la evaluación de la eficacia de la rehabilitación. Además, aporta una buena fiabilidad y validez, y es sensible al cambio tras aplicar un programa de rehabilitación (Bergego et al., 1995; Samuel et al., 2000). Varios estudios han obtenido una mejora significativa en la Catherine

Bergego Scale tras aplicar programas específicos de rehabilitación en pacientes con NE (Ertekin, Gelecek, Yildirim y Akdal, 2009; Cazzoli et al., 2012; Fortis et al., 2010; Kim, Chun, Yun, Song y Young, 2011; Staubli, Nef, Klamroth-Marganska y Riener, 2009; Wu et al., 2013). Sin embargo, como en nuestro caso, también hallamos en la literatura autores que no obtienen diferencias estadísticamente significativas pre- y post-tratamiento para esta escala (Mizuno, Tsuji, Takebayashi, Fujiwara, Hase y Liu, 2011; Turton, O'Leary, Gabb, Woodward y Gilchrist, 2010). En el presente estudio, la ausencia de cambios en las puntuaciones de la Catherine Bergego Scale tras el tratamiento podría atribuirse a que todos los pacientes recibieron el tratamiento durante el ingreso hospitalario. Creemos que esta situación limita sensiblemente la capacidad del paciente para percibir adecuadamente sus déficit. Asimismo, pueden haber sesgos en las respuestas proporcionadas por la familia, subestimando o sobreestimando los déficit que el paciente presenta. En el caso de la sobreestimación, ésta podría fundamentarse en una comparación entre la situación actual y la vivida poco después de la lesión; haciendo que la familia valore de forma excesivamente positiva la evolución experimentada por el paciente minimizando las secuelas existentes. En otros casos, quizás la familia no es consciente de la magnitud de los déficit que el paciente presenta, otorgándoles escasa relevancia (Tirapu, García-Molina, Ríos y Ardila, 2012).

Los resultados reportados deben interpretarse considerando las limitaciones metodológicas del estudio. En la presente investigación creemos que el tiempo de aplicación del RHEP puede haber influido en el resultado final. En la literatura hallamos estudios que utilizan una metodología similar a la empleada en el nuestro; si bien con resultados dispares. El equipo de Fong (2007) tras aplicar 1 hora diaria de RHEP, 5 días a la semana, durante 30 días, obtienen resultados parecidos a los nuestros. De forma similar, Ianes et al., (2012) tampoco observaron diferencias entre la aplicación del RHEP, 8 horas/día a lo largo de 15 días consecutivos, y entrenamiento en escaneo visual 40 min/día durante el mismo periodo de tiempo. El equipo de Machner et al., (2014) tampoco obtuvo mejoras significativas tras aplicar de forma intensiva el RHEP durante 7 días. Sin embargo, Tsang et al., (2009) sí las obtiene después de utilizar el RHEP 1 hora diaria durante 4 semanas en combinación con terapia ocupacional. Hallazgos análogos son descritos por Zeloni et al., (2002) tras la aplicación intensiva de esta técnica.

Otro aspecto a considerar es el momento de inicio del programa rehabilitador. Tal y como se recoge en la literatura, los beneficios de la rehabilitación tienden a ser mayores a menor tiempo entre la lesión y el inicio del tratamiento (Kolb, Teskey y Gibb, 2010). El equipo de Tsang (2009) obtuvieron mejoras psicométricas iniciando el tratamiento una media de 22.18 días (DT = 15.87) después del ictus. De la misma

manera, en el estudio de lanes et al., (2012) los grupos experimentales empezaron la rehabilitación una media de 12.8 días (DT = 1.81) y 13.12 días (DT = 1.96), respectivamente. No obstante, cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la lesión, menor es el papel de la recuperación espontánea, y, por extensión, más “puro” es el impacto de la técnica aplicada. Nijboer et al., (2013) refieren que la recuperación espontánea en la NE abarcaría hasta las 12-14 semanas post-ictus; transcurrido este tiempo la sintomatología asociada a la NE empieza a estabilizarse. En el presente estudio obtenemos diferencias psicométricas intragrupalas pre- y post-tratamiento en ambos grupos; iniciando el programa rehabilitador una mediana de 10 semanas tras el ictus. En futuros estudios sería conveniente valorar el papel de esta variable (tiempo de evolución al inicio del programa rehabilitador) en el resultado del tratamiento. No obstante, señalar que concurría una amplia variabilidad muestral respecto al tiempo de evolución al inicio de tratamiento (entre 16 y 236 días post-ictus). En futuras investigaciones sería necesario controlar esta variable a fin de homogeneizar su distribución y reducir la dispersión temporal de la que adolece el actual estudio.

Es conocido que el tamaño y localización de la lesión influyen en la manifestación y magnitud de la sintomatología asociada a la NE; por ello, pensamos que incluir información neuroanatómica hubiese enriquecido nuestra investigación (Ogourtsova, Korner-Bitensky y Ptito,

2010). También creemos que la anosognosia es un aspecto a valorar y tratar como parte de la rehabilitación de la NE. La presencia de anosognosia se ha asociado a la recuperación tras el ictus (Gialanella y Mattioli, 1992; Pedersen, Jorgensen, Nakayama, Raaschou y Olsen, 1997), así como a la gravedad de la NE (Dauriac-Le Masson et al., 2002). Vossel, Weiss, Eschenbeck y Fink (2013) señalan que la conciencia de los propios déficit visuoespaciales es más importante para el rendimiento de las actividades de la vida diaria que la severidad de los déficit visuoespaciales *per se*. Otra variable a incluir en futuros estudios es la participación activa de la familia en el proceso rehabilitador. Osawa y Maeshima (2010) han demostrado una relación directa entre la inclusión de ésta en el tratamiento y la mejora de la sintomatología asociada a la NE.

Dada la magnitud, persistencia, heterogeneidad y efectos discapacitantes de la NE, es necesario seguir realizando investigaciones que nos ayuden a mejorar el diagnóstico y la rehabilitación de este déficit. Los resultados derivados de este estudio indican que el tratamiento combinado (RHEP junto con un programa de rehabilitación cognitiva mediante la plataforma informatizada Guttman-NeuroPersonalTrainer®) no potencia los efectos del tratamiento cognitivo aplicado de forma aislada.

REFERENCIAS

Aparicio-López, C., García-Molina, A., García-Fernández, J., Lopez-Blazquez, R., Enseñat-Cantalops, A., Sánchez-Carrión, R., ... Roig-Rovira, T. (2015). Cognitive rehabilitation with right hemifield eye-patching for patients with sub-acute stroke and visuo-spatial neglect: A randomized controlled trial. *Brain Injury*, Jan 7: 1-7. [Epub ahead of print]

Arai, T., Ohi, H., Sasaki, H., Nobuto, H. y Tanaka, K. (1997). Hemispacial sunglasses: effect on unilateral spatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78: 230-2.

Barrett, A. M., Goedert, K. M. y Basso, J.C. (2012). Prism adaptation for spatial neglect after stroke: translational practice gaps. *Nature Reviews Neurology*, Oct; 8 (10): 567-77.

Beis, J. M., André, J. M., Baumfarten, A. y Challier, B. (1999). Eye patching in unilateral spatial neglect: efficacy of two methods. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80: 71-6.

Bergego, C., Azouvi, P., Samuel, C., Marchal, F., Louis-Dreyfus, A., Jokic, C., ... Deloche, G. (1995). Validation d'une échelle d'évaluation fonctionnelle de l'héminégligence dans la vie quotidienne: l'échelle CB. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 38: 183-9.

Bowen, A. y Lincoln, N. B. (2007). Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art No.: CD003586.

Cazzoli, D., Müri, R. M., Schumacher, R., Von Arx, S., Chaves, S., Gutbrod, K., ... Nyffeler, T. (2012). Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain*, Nov; 135: 3426-39.

Chen, P., Hreha, K., Fortis, P., Goedert, K. M. y Barrett, A. M. (2012). Functional assessment of spatial neglect: a review of the Catherine Bergego scale and an introduction of the Kessler foundation neglect assessment process. *Top Stroke Rehabilitation*, Sep-Oct; 19 (5): 423-35.

Chokron, S., Dupierrix, E., Tabert, M. y Bartolomeo, P. (2007). Experimental remission of unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*, Nov; 45 (14): 3127-48.

Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z. y Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention in spatial neglect. *Nature Neuroscience*, 8, 1603-1610.

Dauriac-Le Masson, V., Mailhan, L., Louis-Dreyfus, A., De Montety, G., Denys, P., Bussel, B. y Azouvi, P. (2002). Double dissociation entre

négligence unilatérale gauche et anosognosie. *Revue Neurologique*, 158: 427-30.

Ertekin, O. A., Gelecek, N., Yildirim, Y. y Akdal, G. (2009). Supervised versus home physiotherapy outcomes in stroke patients with unilateral visual neglect: A randomized controlled follow-up study. *Journal of Neurological Sciences-Turkish*, 26 (3): 325-334.

Fong, K. N., Chan, M. K., Ng, P. P., Tsang, M. H., Chow, K. K., Lau, C. W., ... Chan, C. Ch. (2007). The effect of voluntary trunk rotation and half-field eye-patching for patients with unilateral neglect in stroke: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, Aug; 21 (8): 729-41.

Fortis, P., Maravita, A., Gallucci, M., Ronchi, R., Grassi, E., Senna, I., ... Vallar, G. (2010). Rehabilitating patients with left spatial neglect by prism exposure during a visuomotor activity. *Neuropsychology*, 24 (6): 681-697.

Franceschini, M., La Porta, F., Agosti, M., Massucci, M. y ICR2 group. (2010). Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, Sep; 46 (3): 389-99.

García-Molina, A., García-Fernández, J., Aparicio-López, C. y Roig-Rovira, T. (2014). Hemispatial neglect secondary to a traumatic brain injury. *Neurología*, Feb; 17.

García-Molina, A., Gómez, A., Rodríguez, P., Sánchez-Carrión, R., Zumarraga, L., Enseñat, A., ... Roig-Rovira, T. (2010). Programa clínico de telerrehabilitación cognitiva en el traumatismo craneoencefálico. *Trauma Fund MAPHRE*, 21 (1): 58-63.

Gauthier, L., Dehaut, F. y Joannette, Y. (1989). The Bells test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11: 49-54.

Gialanella, B., Mattioli, F. (1992). Anosognosia and extrapersonal neglect as predictors of functional recovery following right hemisphere stroke. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2: 169-78.

Gilad, R., Sadeh, M., Boaz, M. y Lampl, Y. (2006). Visual spatial neglect in multiple sclerosis. *Cortex*, Nov; 42 (8): 1138-42.

Gillen, R., Tennen, H. y McKee, T. (2005). Unilateral spatial neglect: relation to rehabilitation outcomes in patients with right hemisphere stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Apr; 86 (4): 763-7.

Granger, C., Hamilton, B. B., Keith, R. A., Zielezny, M. y Sherwin, F. (1986). Advances in functional assessment for medical rehabilitation. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, 1: 59-74.

Heilman, K. M. y Valenstein, E. (1979). Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Annals of Neurology*, 5: 166-170.

lanes, P., Varalta, V., Gandolfi, M., Picelli, A., Corno, M., Di Matteo, A., ... Smania, N. (2012). Stimulating visual exploration of the neglected space in the early stage of stroke by hemifield eye-patching: a randomized controlled trial in patients with right brain damage. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, Jun; 48 (2): 189-96.

Kerkhoff, G. y Schenk, T. (2012). Rehabilitation of neglect: An update. *Neuropsychologia*, 50: 1072-1079.

Kim, Y. M., Chun, M. H., Yun, G. J., Song, Y. J. y Young, H. E. (2011). The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect in stroke patients. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Jun; 35 (3): 309-15.

Kolb, B., Teskey, G. C. y Gibb, R. (2010). Factors influencing cerebral plasticity in the normal and injured brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, Nov; 2; 4: 204.

Luauté, J., Halligan, P., Rode, G., Rossetti, Y. y Boisson, D. (2006). Visuo-spatial neglect: a systematic review of current interventions and their effectiveness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30 (7): 961-82.

Machner, B., Könemund, I., Sprenger, A., Gablentz, J. V. y Helmchen, C. (2014). Randomized Controlled Trial on Hemifield Eye Patching and Optokinetic Stimulation in Acute Spatial Neglect. *Stroke*, Jun; 12.

Mahoney, F. I. y Barthel, D. (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*, 14: 56-61.

Mizuno, K., Tsuji, T., Takebayashi, T., Fujiwara, T., Hase, K. y Liu, M. (2011). Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, Oct; 25 (8): 711-20.

Nijboer, T., Kollen, B. y Kwakkel, G. (2013). Time course of visuospatial neglect early after stroke: a longitudinal cohort study. *Cortex*, Sep; 49 (8): 2021-7.

Ogden, J. A. (1985). Anterior-posterior interhemispheric differences in the loci of lesions producing visual hemineglect. *Brain and Cognition*, 4: 59-75.

Ogourtsova, T., Korner-Bitensky, N. y Ptito, A. (2010). Contribution of the superior colliculi to post-stroke unilateral spatial neglect and recovery. *Neuropsychologia*, Jul; 48 (9): 2407-16.

Osawa, A. y Maeshima, S. (2010). Family participation can improve unilateral spatial neglect in patients with acute right hemispheric stroke. *European Neurology*, 63 (3): 170-5.

Pedersen, P., Jorgensen, H., Nakayama, H., Raaschou, H. y Olsen, T. (1997). Hemineglect in acute stroke incidence and prognostic implications: The Copenhagen stroke study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 76, 122-127.

Saevarsson, S., Halsband, U. y Kristjansson, A. (2011). Designing rehabilitation programs for neglect: could 2 be more than 1+1? *Applied Neuropsychology*, Apr; 18 (2), 95-106.

Samuel, C., Louis-Dreyfusab, A., Kaschelab, R., Makielaab, E., Troubatab, M., Anselmiab, N., ... Azouvi, P. (2000). Rehabilitation of very severe unilateral neglect by visuo-spatio-motor cueing: Two single-case studies. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10: 385-99.

Schenkenberg, T., Bradford, D. C. y Ajax, E. T. (1980). Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurology*, May; 30 (5): 509-17.

Silveri, M. C., Ciccarelli, N. y Cappa, A. (2011). Unilateral spatial neglect in degenerative brain pathology. *Neuropsychology*, Sep; 25 (5): 554-66.

Smania, N., Fonte, C., Picelli, A., Gandolfi, M. y Varalta, V. (2013). Effect of Eye Patching in Rehabilitation of Hemispatial Neglect. *Frontiers in Human Neuroscience*, Sep; 2, 7: 527.

Sprague, J. M. y Meikle, T. H. (1965). The role of the superior colliculus in visually-guided behavior. *Experimental Neurology*, 11, 115-146.

Staubli, P., Nef, T., Klamroth-Marganska, V. y Riener, R. (2009). Effects of intensive arm training with the rehabilitation robot ARMin II in chronic stroke patients: four single-cases. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, Dec; 6.

Tham, K. (1996). The baking tray task: a test of spatial neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*, Jan; 1; 6 (1): 19-26.

Tirapu, J., García-Molina, A., Ríos, M. y Ardila, A. (2012). Impacto del daño cerebral adquirido en el funcionamiento ejecutivo. En: García-Molina, A (Eds.). *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp.445-61). Barcelona: Viguera.

Tsang, M. H., Sze, K. H. y Fong, K. N. (2009). Occupational therapy treatment with right half-field eye-patching for patients with

subacute stroke and unilateral neglect: a randomised controlled trial. *Disability and Rehabilitation*, 31 (8): 630-7.

Turton, A. J., O'Leary, K., Gabb, J., Woodward, R. y Gilchrist, I. D. (2010). A single blinded randomised controlled pilot trial of prism adaptation for improving self-care in stroke patients with neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*, Apr; 20 (2): 180-96.

Vossel, S., Weiss, P. H., Eschenbeck, P. y Fink, G. R. (2013). Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke. *Cortex*, Jul-Aug; 49 (7): 1782-9.

Wu, C. Y., Wang, T. N., Chen, Y. T., Lin, K. C., Chen, Y. A., Li, H. T., Tsai, P. L. (2013). Effects of constraint-induced therapy combined with eye patching on functional outcomes and movement kinematics in poststroke neglect. *American Journal of Occupational Therapy*, Mar-Apr; 67 (2): 236-45.

Zeloni, G., Farnè, A. y Baccini, M. (2002). Viewing less to see better. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73 (2), 195-198.

TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Grupo TU (n=15)	Grupo TC (n=13)	<i>p</i>
Edad ¹	45.67 (8.05)	50.54 (7.61)	.173
Género ²	9/3	8/5	.934
Tipo de Ictus:			
Isquémico	7	7	
Hemorrágico	8	6	.705
Escolaridad (%):			
Estudios primarios	53.3%	46.2%	
Estudios secundarios	20.0%	30.8%	
Estudios superiores	26.7%	23.1%	.806
Tiempo transcurrido entre el ictus y el inicio del tratamiento (en días) ¹	85.26 (67.31)	80.30 (39.69)	.596
Sesiones por semana ¹	2.73 (0.45)	2.69 (0.85)	.467

¹Media (Desviación Típica)

²Masculino/Femenino

Tabla 2. Comparativas intragrupalas pre- y post-tratamiento

	Grupo TU (n=15)			Grupo TC (n=13)		
	Pre	Post	<i>p</i>	Pre	Post	<i>p</i>
Bell Cancellation Test	20.07 (9.16)	29.67 (3.83)	.001*	14.08 (9.35)	23.15 (9.20)	.003*
FCO	2.13 (1.72)	0.60 (0.98)	.016*	2.46 (1.89)	1.62 (1.75)	.131
Line Bisection (porcentaje de desviación a la derecha)	20.58 (10.39)	11.28 (6.13)	.002*	27.51 (16.70)	21.13 (16.39)	.019*
Line Bisection (porcentaje de desviación a la izquierda)	-9.44 (7.65)	-9.64 (6.85)	.955	-7.23 (7.42)	-13.82 (11.30)	.248
Line Bisection (líneas omitidas)	3.53 (4.10)	0.93 (1.38)	.017*	5.23 (4.64)	2.85 (3.55)	.066
BTT (hemisferio izquierdo)	2.73 (3.34)	4.07 (3.41)	.026*	2.42 (2.98)	4.50 (4.63)	.042*
BTT (hemisferio derecho)	13.27 (3.34)	11.93 (3.41)	.026*	13.58 (2.98)	11.50 (4.63)	.042*
Lectura de Frases	37.47 (12.02)	40.93 (6.43)	.321	31.15 (15.43)	35.46 (13.23)	.108
CBS (auto-administrado)	7.13 (6.48)	6.14 (6.13)	.925	6.82 (6.87)	4.40 (3.37)	.064
CBS (hetero-administrado)	10.58 (8.46)	8.83 (6.70)	.308	11.86 (7.73)	10.33 (6.60)	.552

Media (Desviación Típica)

FCO: Figure Copying of Ogden; BTT: Baking Tray Task; CBS: Catherine Bergego Scale.

* Diferencias significativas $p < 0.05$

Tabla 3. Comparativa intergrupar de las diferencias entre las evaluaciones post- y pre-tratamiento

	<i>p</i>
Bell Cancellation Test	.856
FCO	.496
Line Bisection (porcentaje de desviación a la derecha)	.387
Line Bisection (porcentaje de desviación a la izquierda)	.467
Line Bisection (líneas omitidas)	.892
BTT (hemicampo izquierdo)	.751
BTT (hemicampo derecho)	.751
Lectura de Frases	.118
CBS (auto-administrado)	.254
CBS (hetero-administrado)	.751

FCO: Figure Copying of Ogden; BTT: Baking Tray Task; CBS: Catherine Bergego

Scale.

ESTUDIO 3

Artículo enviado a la revista **Applied Neuropsychology: Adult** (Impact Factor 2014: 1.971), en fecha 16/03/2015. El estado del mismo es: **Under review.**

El mail de confirmación es el siguiente:

Dear Mr Aparicio-López:

Your manuscript entitled "IS IT POSSIBLE TO MAXIMIZE SPONTANEOUS NEUROLOGICAL RECOVERY FOLLOWING A STROKE? RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL WITH PATIENTS WITH VISUO-SPATIAL NEGLECT" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in *Applied Neuropsychology: Adult*.

Your manuscript ID is HAPN-2015-0030.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/hapn> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/hapn>.

Thank you for submitting your manuscript to *Applied Neuropsychology: Adult*.

Sincerely,

Applied Neuropsychology: Adult Editorial Office

**IS IT POSSIBLE TO MAXIMIZE SPONTANEOUS NEUROLOGICAL
RECOVERY FOLLOWING A STROKE?
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL WITH PATIENTS WITH VISUO-
SPATIAL NEGLECT**

Celeste Aparicio-López^{a,b,c,d}, Alberto García-Molina^{a,b,c}, Juan García-Fernández^{a,b,c}, Antonia Enseñat-Cantalops^{a,b,c}, Rocío Sánchez-Carrión^{a,b,c}, Vega Muriel^{a,b,c,d}, Jose María Tormos^{a,b,c}, Teresa Roig-Rovira^{a,b,c}.

^a Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació, adscrit a UAB, 08916 Badalona (Barcelona, Spain).

^b Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès, Spain).

^c Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona, Spain).

^d Departament de Psicologia Clínica i de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès, Spain).

Corresponding author

Celeste Aparicio-López, Àrea de Rehabilitació NeuroPiscoSocial, Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació, Universitat Autònoma de Barcelona.

Phone: +34 934977700; Fax: +34 934977707

E-mail: caparicio@guttmann.com

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all our patients who made this study possible.

ABSTRACT

Approximately 25-30% of patients with stroke show signs of visuo-spatial neglect. The aims of this study were: 1) to assess how the time between stroke and the start of treatment impacts (or can impact) patient improvement and 2) to analyze the response of patients to two treatments (single treatment: computerized cognitive stimulation vs. combination treatment: computerized cognitive stimulation with right hemifield eye-patching). Visuo-spatial neglect was assessed using a specific exploration protocol (Bell Cancellation Test, Figure Copying of Odgen, Line Bisection, Baking Tray Task and Reading Task). The functional effects of the treatment were assessed using the Catherine Bergego Scale. 31 patients were randomized into two treatment groups: a single treatment group (n=18) and a combination treatment group (n=13). In both cases, the treatment consisted of a mean number of 15 sessions each lasting 1 hour. Each treatment group was divided

according to the period that elapsed between the stroke and the start of treatment (≤ 12 weeks vs. > 12 weeks). The results obtained after applying these treatments indicated changes at intragroup level in the four groups analyzed. However, no between-group differences were found. No differences in either group were observed in the Catherine Bergego Scale. Neither the time between the stroke and the beginning of treatment nor the type of treatment received appear to be variables that influence the improvement of these patients.

Keywords: stroke, visuo-spatial neglect, spontaneous neurological recovery, cognitive rehabilitation, right hemi-field eye-patching.

1. INTRODUCTION

Visuo-Spatial Neglect (VSN) is clinically defined as the failure to detect, orientate to or respond to significant stimuli from the visual half-field opposite to a brain injury with an origin that is attributable neither to sensory or motor alteration (Heilman & Valenstein, 1979) nor to the presence of homonymous hemianopia (sometimes coexisting with VSN). VSN has been associated with longer hospital stays (Franceschini, La Porta, Agosti, & Masucci, 2010), longer periods of rehabilitation (Gillen et al., 2005) and poor motor recovery (Pedersen, Jorgensen, Nakayama, Raaschou, & Olsen, 1997). Additionally, it interferes with functional capacity (self-care, transfers and locomotion) (Luauté, Halligan, Rode,

Rossetti, & Boisson, 2006). Every year, between 3 and 5 million people around the world who have suffered a stroke have VSN (Corbetta, Kincade, Lewis, Snyder, & Sapir, 2005). This incidence will increase in the coming years due to the increased number of cerebrovascular diseases, an aging population, and lifestyle changes in Western countries.

Approximately 25-30% of patients with stroke show signs of VSN (Buxbaum et al., 2004). This deficit can result from an injury to either of the two cerebral hemispheres, with the right hemisphere being more commonly affected after a stroke (Stone, Patel, Greenwood, & Halligan 1992). The etiology is not always of vascular origin: in the literature we find descriptions of cases of VSN after traumatic brain injury (García-Molina, García-Fernandez, Aparicio-López, & Roig-Rovira 2014), multiple sclerosis (Gilad, Sadeh, Boaz, & Lampl, 2006) and neurodegenerative diseases (Silveri, Ciccarelli, & Cappa, 2011).

Following a brain injury, a number of changes are triggered that make possible what has been referred to as Spontaneous Neurological Recovery (SNR). SNR is caused by neuroplasticity mechanisms which the brain activates following a brain injury. It depends on such factors as the age of the patient, hand dominance, premorbid intellectual level, the etiology of the injury, the size and extent of the injury, and other variables (Fapur & Grady, 2001). The underlying intrinsic neurological

recovery mechanism is unknown, however it may be attributable to recuperation of penumbral tissue by reperfusion (Feeney & Baron, 1986; Nudo, 2011) and elevation of diaschisis (Feeney & Baron, 1986) in the first days and weeks post-stroke accompanied by increased levels of homeostatic neuroplasticity in the first weeks post-stroke (Murphy & Corbett, 2009; Kwakkel, Kollen, & Lindeman, 2004).

The literature contains multiple publications about the importance of SNR in post-stroke motor recovery of the upper and lower limb (Feys et al., 1998; Goodwin & Sunderland, 2003; Sunderland, Tinson, Bradley, & Langton Hewer, 1989; Kollen, Van de Port, Lindeman, Twisk, & Kwakkel, 2005; Kwakkel, Wagenaar, Twisk, Lankhorst, & Koetsier, 1999). These studies indicate that SNR occurs during the first 10-12 weeks post-stroke (Kwakkel, Kollen, & Twisk, 2006). However, there has been little research on the time during which SNR takes place in vascular patients with VSN (Cassidy, Lewis, & Gray, 1998; Farnè et al., 2004; Jehkonen et al., 2000; Jehkonen, Laihosalo, Koivisto, Dastidar, & Ahonen, 2007; Levine, Warach, Benowitz, & Calvanio, 1986; Rengachary, He, Shulman, & Corbetta, 2011). Stone, Patel, Greenwood, and Halligan (1992) demonstrated that in patients with VSN, recovery was faster during the first 10 days reaching a plateau at 12 weeks; this theory agrees with Nijboer, Kollen and Kwakkel (2013) who consider that SNR occurs in the first 12-14 weeks post-stroke. According to these

authors, after this period no noticeable improvement in symptoms is observed.

Multiple techniques have been proposed to alleviate, reduce or rehabilitate VSN. According to the analysis made by Yang, Zhou, Chung, Li-Tsang, and Fong (2013), the prism adaptation and transcranial magnetic stimulation techniques are showing better results regarding the improvement of symptoms present in the VSN. But the current trend is to combine interventions with the aim of being able to influence the patient deficit with VSN (Saevarsson, Halsband, & Kristjansson, 2011). This authors note that combined treatments can affect more than one clinical symptom in VSN patients. They also suggest that the design of the intervention plays a major role, regardless of the number or intensity of therapeutic sessions. This fact implies that the type of treatment used is not the only relevant factor and that both the design of the intervention and technique interaction can also be considered. Machner, Könemund, Sprenger, Gablentz and Helmchen (2014) compared the combined use hemifield the right eye patching with stimulation optokinetic. Aparicio-López et al., (2015) combine the right hemifield eye patching together with cognitive rehabilitation program using the computer-based platform Guttman-NeuroPersonalTrainer® (García-Molina et al., 2010); Nevertheless, there is currently no evidence for the efficacy of the techniques or combinations of techniques used in VSN rehabilitation. Neither is there

any consensus on when is the right time to initiate a specific intervention (Chokron, Dupierrix, Tabert, & Bartholomew, 2007). Furthermore, the relationship between rehabilitation programs administered in the acute post-stroke phase and the influence of SNR is unknown (or not taken into account) (Kollen, Van de Port, Lindeman, Twisk, & Kwakkel, 2005; Nijboer, Kollen, & Kwakkel, 2013; Kwakkel et al., 2008; Krakauer, Carmichael, & Corbett, 2012; Buma, Kwakkel, & Ramsey, 2013).

The aims of this study were: 1) to assess how the time between stroke and the start of treatment impacts (or can impact) on patient improvement, and 2) to analyze the response of patients to two treatments (single treatment and combination treatment). Our hypothesis was that patients who received a combined intervention during SNR would show a better response to treatment at both psychometric and functional level.

2. METHODS

2.1 Patients

Subjects were recruited from among patients at the Institute Guttmann Neurorehabilitation Hospital, Brain Injury Unit between May of 2013 and August of 2014. Inclusion criteria included: (1) suffering a right-

hemisphere stroke diagnosed by Computed Axial Tomography or Magnetic Resonance Imaging; (2) being 18 or older at the time of the lesion; (3) right-handedness; (4) Spanish or Catalan as mother tongue, and (5) obtain scores suggestive of VSN in three of the five tests that the neuropsychological exploration protocol used to assess visuo-spatial attention. Patients with the following conditions were excluded from the study: (1) severe language alteration limiting the patient's communicative ability; (2) significant visual acuity impairment caused by cataracts, diabetes, retinopathy and/or glaucoma; and (3) premorbid history of other neurological diseases, psychiatric disorders and/or drug abuse.

During the sample recruitment period, 78 right-hemisphere stroke patients were assessed; 47 did not meet the study's inclusion criteria (see Figure 1). The final sample consisted of 31 subjects (20 male and 11 female); 16 of them had suffered an ischemic stroke, the rest a hemorrhagic stroke. The mean age at the time of the stroke was 48.55 years (SD 7.91). 45.2% had received primary education, 29% had received secondary education, and 25.8% had been educated to degree level.

The 31 patients included in the study were randomized into two treatment groups (single treatment vs. combination treatment). After assigning the type of intervention, the variable time between the stroke and the beginning of treatment (≤ 12 weeks vs. > 12 weeks) was

checked. The single treatment (ST) consisted of a computerized cognitive rehabilitation program; the combination treatment (CT) consisted of a computerized cognitive rehabilitation program in combination with right hemifield eye patching (RHEP). Table 1 shows the demographic and clinical data of the four groups. At baseline, statistically significant between-group differences were observed in the variable “time between the onset of stroke and treatment time.” This was to be expected given that this variable was controlled because it is under study (see Table 1).

The study was approved by the Institute Guttman’s Teaching and Research Committee and Ethic Committee.

2.2 Materials

All patients included in the study were submitted to a specific neuropsychological exploration protocol for assessing visuospatial attention. This protocol consisted of the following tests: Bell Cancellation Test (Gauthier, Dehaut, & Joannette, 1989), Ogden’s Scene Copying (Ogden, 1985), Line Bisection (Schenkenberg, Bradford, & Ajax, 1980), Baking Tray Task (Tham, 1996) and a Reading Task. The Catherine Bergego scale (Bergego et al., 1995) was also used for assessing VSN in daily living activities.

The Bell Cancellation Test (Gauthier, Dehaut, & Joannette, 1989) is a cancellation test in which the patient has to locate and cross out, from

among 280 distracters, 35 bells that are distributed in a horizontally oriented DIN A4 paper. For this study, the omission of 6 or more bells located in the left hemifield (in the 3 left-side columns) was considered as the indicative cut-off point of VSN. In Ogden's Scene Copying (Ogden, 1985) the patient has to copy a scene consisting of two trees, a house, and a fence. A score ≥ 1 indicates the presence of VSN. In Line Bisection (Schenkenberg, Bradford, & Ajax, 1980) the patient must mark the midpoint of 18 lines of different length. The cut-off point was estimated at $\geq 10\%$ positive right deviation (toward the right). The Baking Tray Task (Tham, 1996) is a test where the evaluator asks the patient to distribute 16 symmetrical cubes of 3.5 cm across a board measuring 75 x 100 x 3.5 cm. The instructions say that each cube represents a cupcake and that all of them must be distributed (on the board) in the most appropriate way in order to bake them. To score, a division is made based on the midline of the board and the distribution and the number of cubes in each hemi-field is registered. The cutoff point is considered to be a percentage of cubes on the right hemifield of the board greater than 50%. The Reading Task, designed ad hoc for the study, consisted of reading three sentences presented in a horizontally oriented DIN A4 sheet. The total numbers of words read by the patient was registered with 43 being the highest score. A score ≤ 41 was considered indicative of VSN where words were omitted from the beginning of the sentences. The impact of VSN in activities of daily

living was assessed using the Catherine Bergego Scale, using the self-administered version for the patient and the hetero-administered version for the primary caregiver. The total score (0-30) was obtained from the average score of valid questions (sum of individual scores divided by the number of valid questions, multiplied by 10). Thanks to its sensitivity to change and its reliability and validity, the questionnaire has proven to be a useful instrument for evaluating the effectiveness of the rehabilitation instrument (Bergego et al., 1995; Samuel et al., 2000).

2.3 Procedures

Those patients that fulfilled the criteria specified in the “Patients” paragraph were provided with the fact sheet of the study (both the patient and main caregiver). One of the researchers explained the experimental procedure with the purpose of obtaining their cooperation and confirming their understanding. After signing their informed consent, each patient was assigned a personal identification number correlating to the order of arrival. A simple random procedure was performed to determine the type of treatment for each patient. Uniform distribution was followed in accordance with a table of random numbers (1, 0). The application of the randomized procedure ranked 18 patients in the ST group and 13 in the CT group. The researcher who generated the allocation scheme was not involved in the trial (or the evaluation or treatment of patients). Thereafter these groups were divided according to

the time that elapsed between the stroke and the start of treatment. Four experimental groups were formed: ST1: single treatment and ≤ 12 weeks post-stroke evolution, ST2: single treatment and > 12 weeks post-stroke evolution, CT1: combination treatment and ≤ 12 weeks post-stroke evolution, and CT2: combination treatment and > 12 weeks post-stroke evolution.

All groups followed a cognitive rehabilitation program using the computer-based platform Guttman-NeuroPersonalTrainer® (G-NPT®) (Garcia-Molina et al., 2010). Sessions by cognitive rehabilitation program included exercises were composed by attention, memory and executive function tasks. In all cases, adequate performance of the assigned tasks required visual processing of stimuli homogeneously distributed across the screen. All patients received 15 hour-long sessions.

The CT group received the same cognitive rehabilitation program as the ST groups but in combination with a visual device incorporated into the RHEP. The RHEP was implemented using non-prescription glasses manufactured specifically for the study, in which the right hemifield of each lens was completely opaque. These groups wore these glasses during all of the cognitive treatment sessions.

Before starting treatment, and also after, the neuropsychological exploration protocol described in the Materials section was administered.

2.4 Data analysis

Data were described using frequencies, absolute and relative, and mean and standard deviations, according to the type of variables. Potential cognitive and functional pre- and post-treatment changes were evaluated from a within-group analysis using nonparametric Wilcoxon signed ranks, with a significance level of $p < 0.05$. The Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$) was used for comparisons between different experimental groups. Comparisons were then conducted between pairs of groups using the Mann-Whitney U test. In order to reduce the type I error that may cause multiple comparisons, the level of significance was corrected using the Bonferroni post hoc method ($p < 0.0083$). Analyses were carried out via the SPSS v.16.0 statistical software for Windows.

3. RESULTS

Table 2 shows means and SD for the administered test before and after treatment in the four groups. It can be seen how, following intervention, all groups show statistical differences ($p < 0.05$) in one of the neuropsychological tests that make up the exploration protocol, achieving better scores following intervention. However, no differences in either group were observed in CBS administered after intervention.

At baseline the groups were entirely homogeneous, no statistically significant between-group differences were observed: Bell Cancellation Test ($p=0.141$), Ogden's Scene Copying ($p=0.248$), Line Bisection (right deviation) ($p=0.464$), Line Bisection (left deviation) ($p=0.689$), Line Bisection (lines omitted) ($p=0.418$), Baking Tray Task (left) ($p=0.404$), Baking Tray Task (right) ($p=0.404$), Reading Task ($p=0.266$), Catherine Bergego self-version Scale ($p=0.245$) and Catherine Bergego rater-version Scale ($p=0.825$). The post-treatment results were compared with the Kruskal-Wallis test; significant differences were observed in Reading Task ($p=0.016$), Ogden's Scene Copying ($p=0.031$) and Line Bisection (lines omitted) ($p=0.048$). Subsequent comparisons between pairs of groups (using the Mann-Whitney U test corrected by the Bonferroni method) showed that these did not differ significantly on either the psychometric or functional scales.

4. DISCUSSION

The initial hypothesis of this study was that patients who received combined intervention during SNR (≤ 12 weeks post-stroke) would respond better to treatment. However, no between-group differences were found in any of the variables under study: neither in the time that elapsed between the stroke and the start of treatment nor in the type of treatment. To carry out this study we share the assumption of Nijboer,

Kollen and Kwakkel (2013) who suggest that SNR *only* occurs during the first 12 weeks post-stroke. After this period it is difficult to observe notable changes. Our results lead to doubts about the temporal duration of SNR: the two groups that began treatment > 12 weeks post-stroke (ST2 and CT2) also showed post-treatment group differences. Perhaps the effect of SNR lasts beyond 12 weeks post-stroke, thus the groups compared are probably made up of patients where SNR is still present. The methodology used does not allow us to identify the possible enhancer or role attached to SNR treatment, nor does it allow us to isolate the changes caused by SNR from those arising from the application of the treatment. Future studies would be useful to compare groups of patients who start treatment in the acute post-stroke phase (evolutionary phase in which SNR is present) with other groups who are in a chronic phase (phase where presumably there is no SNR) for discerning the role of SNR after a stroke.

The literature shows contradictory conclusions about when is the right moment to start neurorehabilitation after stroke. Some authors are in favor of early rehabilitation, beginning a few days after injury (Franchignoni & Salaffi, 2004; Huang, Chung, Lai, & Sung, 2009). Others, however, suggest that rehabilitation during the acute phase has little impact on patient improvement (Cappa et al., 2005; Cicerone et al., 2000). However, some studies found improvements obtained after applying a treatment program in the chronic phase (Langhorne, Coupar,

& Pollock, 2009). Considering the limitations stated above, our results indicate that treatment response is independent of evolution time post-stroke. We think that probably any time may be appropriate to begin a rehabilitation program, providing we detect some needs, set realistic goals and apply an appropriate treatment.

Regarding the techniques used in the therapeutic approach VSN, several studies conclude that the combined application of different techniques enables greater recovery of symptoms (Tsang Sze & Fong, 2009; Arai, Ohi, Sasaki, Nobuto, & Tanaka, 1997; Zeloni, Farnè, & Baccini, 2002). Based on this assumption, for our study we decided to combine the cognitive rehabilitation program by G-NPT® with the RHEP. This latter technique attempts to induce the patient, while performing cognitive exercises, to focus their attention on the contralesional space and therefore reduce the tendency to orientate themselves toward the ipsilesional visual space (Smania, Fonte, Picelli, Gandolfi, & Varalta, 2013). As happens with variable time between the stroke and the beginning of treatment, our results indicate no between-group differences depending on the type of treatment (ST vs. CT). We believe that the RHEP application time may have canceled the enhancing effect of combination treatment. In the literature we found studies that used a similar methodology as ours, although with mixed results. Fong et al. (2007) obtained results similar to ours after applying RHEP for 1 hour a day, five days a week, for 30 days. Similarly, Ianes et al. (2012) did not

obtain differences between the application of RHEP, 8 hours/day over 15 consecutive days with visual scanning training 40 min/day over the same period. Machner, Könemund, Sprenger, Gablentz and Helmchen (2014) also did not obtain significant improvements after applying the RHEP intensively for 7 days. However, Tsang, Sze, and Fong (2009) did obtain favorable results after using the RHEP for 1 hour a day for 4 weeks in combination with occupational therapy. Analogous findings are described by Zeloni, Farnè and Baccini (2002) after the intensive application of this technique.

The absence of functional changes after intervention ratify the conclusions of the review "Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke" by Bowen and Lincoln (2007). These authors suggest that the rehabilitation of VSN improves performance of psychometric tests, but not the disability. However, several studies have obtained a significant improvement in the Bergego Catherine Scale in patients with VSN, following a specific intervention (Ertekin, Gelecek, Yildirim, & Akdal, 2009; Staubli, Nef, Klamroth-Marganska, & Riener, 2009; Fortis et al., 2010; Kim, Chun Yun, Song, & Young, 2011; Cazzoli et al., 2012; Wu et al., 2013). Review of the literature shows that studies like ours exist where no changes are observed after treatment (Turton, O'Leary, Gabb, Woodward, & Gilchrist, 2010; Mizuno et al., 2011). We think this could be attributed to the fact that all patients received treatment during hospitalization. We believe that this situation significantly limits the

patient's ability adequately to perceive the deficit that may appear. Also, the answers provided by the family may be biased, either under or overestimating the patient's deficit. In the case of overestimation, this could be based on a comparison between current situations and that experienced shortly after the injury, causing the family to overvalue the progress experienced by the patient and minimizing existing consequences. In other cases, the family may not be aware of the magnitude of the patient's deficit, assigning it low relevance (Tirapu, García-Molina, Rivers, & Ardila, 2012). In addition, patients' own assessment of their ability to achieve activities of daily living may be influenced by a lack of awareness of their own deficits. In patients with VSN, the presence of anosognosia is common. It is considered an indicator of the severity of the deficit (Friedland & Weinstein, 1977) and a factor that interferes with the rehabilitation process (Prigatano, 1999). If we had intervened at this level, we might perhaps have observed functional changes after the rehabilitation program.

A limitation of the study is that, despite having applied a treatment aimed at rehabilitating functions such as attention, memory and executive function, there have been no changes produced at this level after treatment. Note that when the patient is in an acute state, due to VSN, assessing other cognitive functions is more difficult. Therefore, in the present study, we were not able to collect data at the pre-treatment stage that could be compared with the post-treatment data. In the

literature, we found a recent study where they applied an intervention by computerized exercises and obtained significant changes in functions such as verbal memory and visual attention (Zucchella et al., 2014). Treatment was applied during the subacute phase. The experimental group received 1 hour cognitive rehabilitation over 16 sessions by computerized exercises while the control group spent the same period of time discussing in a group setting general issues concerning activities of daily living with a psychologist. The results show significant differences compared to the control group in their verbal memory and visual attention. These authors attribute the improvements to the approach of "retraining" which is based on the assumption that repetition can lead to the restoration of brain function and synaptic connectivity (Sturm et al., 2004; Kim et al., 2009). It would be of special interest to see in future studies if there is a direct relationship between improved cognitive functions and improving the VSN. Based on this knowledge, we could devise new forms of intervention. A further aspect that we have not analyzed was the type of stroke (ischemic vs. hemorrhagic). It is known that patients who have suffered a hemorrhagic stroke tend to recover faster than patients who have had an ischemic stroke (Hier, Mondlock, & Caplan, 1983; Paolucci et al., 2003). Future research needs to consider how this variable influences the recovery of patients. We have not collected the lesional localization of the patients in the sample. The size and location of the lesion influences the manifestation

and magnitude of symptoms associated with VSN. We therefore think that including neuroanatomical information would have enriched our research. Note that we have not had access to the initial score of the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (DeGraba, Hallenbeck, Pettigrew, Dutka, & Kelly, 1999) of patients included in the study. This data would have provided additional information on initial neurological status. In other studies the medication taken by patients could also be registered in order to analyze the possible effects of the treatment (Singh-Curry & Husain, 2010). Studies with larger sample sizes should be conducted to verify the results.

Further research is needed to help us to improve treatment of VSN. About one third of patients will manifest chronic symptoms (Kerkhoff & Schenk, 2012); presenting a greater risk of long-term depressive symptomatology (Nys et al., 2006) and a low perception of life satisfaction after the first year following the stroke (Verhoeven et al., 2011). Taking our results as a starting point, we believe that further research is needed on how SNR affects the rehabilitation treatment of VSN, the ideal time at which to begin rehabilitation, and which technique or techniques will help us to achieve the highest level of functionality in patients with VSN.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all our patients who made this study possible.

REFERENCES

Aparicio-López, C., García-Molina, A., García-Fernández, J., Lopez-Blazquez, R., Enseñat-Cantalops, A., Sánchez-Carrión, R., et al. (2015). Cognitive rehabilitation with right hemifield eye-patching for patients with sub-acute stroke and visuo-spatial neglect: A randomized controlled trial. *Brain Injury*, 7, 1-7.

Arai, T., Ohi, H., Sasaki, H., Nobuto, H., & Tanaka, K. (1997). Hemispacial sunglasses: effect on unilateral spatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78, 230-2.

Bergego, C., Azouvi, P., Samuel, C., Marchal, F., Louis-Dreyfus, A., Jokic, C., et al. (1995). Validation d'une échelle d'évaluation fonctionnelle de l'héminégligence dans la vie quotidienne: l'échelle CB. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 38, 183-9.

Bowen, A., & Lincoln, N. (2007). Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cocherane Database of Systematic Reviews*, 18(2), CD003586.

Buma, F., Kwakkel, G., & Ramsey, N. (2013). Understanding upper limb recovery after stroke. *Restorative Neurology Neuroscience*, 31, 707-722.

Buxbaum, L., Ferraro, M., Veramonti, T., Farne, A., Whyte, J., Ladavas, E., et al. (2004). Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*, 9, 62(5), 749-56.

Cappa, S. F., Benke, T., Clarke, S., Rossi, B., Stemmer, B., & Van Heugten, C. M. (2005). EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 12(9), 665-80.

Cassidy, T. P., Lewis, S., & Gray, C. S. (1998). Recovery from visuospatial neglect in stroke patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64, 555-577.

Cazzoli, D., Müri, R. M., Schumacher, R., Von Arx, S., Chaves, S., Gutbrod, K., et al. (2012). Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain*, 135(11), 3426-39.

Chokron, S., Dupierrix, E., Tabert, M., & Bartolomeo, P. (2007). Experimental remission of unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*, 45(14), 3127-48.

Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., et al. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(12), 1596-615.

Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z., & Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention in spatial neglect. *Nature Neuroscience*, 8, 1603-1610.

DeGraba, T. J., Hallenbeck, J. M., Pettigrew, K. D., Dutka, A. J., & Kelly, B. J. (1999). Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke score on patient stratification in future trials. *Stroke*, 30, 1208-1212.

Ertekin, O. A., Gelecek, N., Yildirim, Y., & Akdal, G. (2009). Supervised versus home physiotherapy outcomes in stroke patients with unilateral visual neglect: A randomized controlled follow-up study. *Journal of Neurological Sciences-Turkish*, 26(3), 325-334.

Farnè, A., Buxbaum, L. J., Ferraro, M., Frassinetti, F., Whyte, J., Veramonti, T., et al. (2004). Patterns of spontaneous recovery of neglect

and associated disorders in acute right brain-damaged patients. *Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 1401-1410.

Feeney, D. M., & Baron, J. C. (1986). Diaschisis. *Stroke*, 17, 817-830.

Feys, H. M., De Weerdt, W. J., Selz, B. E., Cox Steck, G. A., Spichiger, R., Vereeck, L. E., et al. (1998). Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: A single-blind, randomized, controlled multicenter trial. *Stroke*, 29, 785-792.

Fong, K. N., Chan, M. K., Ng, P. P., Tsang, M. H., Chow, K. K., Lau, C. W., et al. (2007). The effect of voluntary trunk rotation and half-field eye-patching for patients with unilateral neglect in stroke: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 21(8), 729-41.

Fortis, P., Maravita, A., Gallucci, M., Ronchi, R., Grassi, E., Senna, I., et al. (2010). Rehabilitating patients with left spatial neglect by prism exposure during a visuomotor activity. *Neuropsychology*, 24(6), 681-697.

Franceschini, M., La Porta, F., Agosti, M., & Massucci, M. (2010). Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 46(3), 389-99.

Franchignoni, F., & Salaffi, F. (2004). Generic and specific measures for outcome assessment in orthopaedic and rheumatological rehabilitation. In: M. Barat, & F. Franchignoni (Eds.), *Advances in physical medicine & rehabilitation: Assessment in physical medicine and rehabilitation* (pp. 58). Pavia: Maugeri Foundation Books.

Friedland, R. P., & Weinstein, E. A. (1977). Hemi-inattention and hemisphere specialization: introduction and historical review. *Advances in Neurology*, 18, 1-31.

García-Molina, A., García-Fernández, J., Aparicio-López, C., & Roig-Rovira, T. (2014). Hemispatial neglect secondary to a traumatic brain injury. *Neurología*, Feb, 17.

García-Molina, A., Gómez, A., Rodríguez, P., Sánchez-Carrión, R., Zumarraga, L., Enseñat, A., et al. (2010). Programa clínico de telerrehabilitación cognitiva en el traumatismo craneoencefálico. *Trauma Fund MAPHRE*, 21(1), 58-63.

Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The Bells test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11, 49-54.

Gilad, R., Sadeh, M., Boaz, M., & Lampl, Y. (2006). Visual spatial neglect in multiple sclerosis. *Cortex*, 42(8), 1138-42.

Gillen, R., Tennen, H., & McKee, T. (2005). Unilateral spatial neglect: relation to rehabilitation outcomes in patients with right hemisphere stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(4), 763-7.

Goodwin, N., & Sunderland, A. (2003). Intensive, time-series measurement of upper limb recovery in the subacute phase following stroke. *Clinical Rehabilitation*, 17, 69-82.

Grady, C. L., & Kapur, S. (2001). The use of neuroimaging in neurorehabilitative research. In D. T. Stuss, G. Winocur & I. H. Robertson (Eds.), *Cognitive Neurorehabilitation* (pp. 47-58). London: Cambridge University Press.

Heilman, K. M., & Valenstein, E. (1979). Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Annals of Neurology*, 5, 166-170.

Hier, D. B., Mondlock, J., & Caplan, L. R. (1983). Recovery of behavioural abnormalities after right hemisphere stroke. *Neurology*, 33, 345-350.

Huang, H. C., Chung, K. C., Lai, D. C., & Sung, S. F. (2009). The impact of timing and dose of rehabilitation delivery on functional recovery of stroke patients. *Journal of the Chinese Medical Association*, 72(5), 257-64.

Ianes, P., Varalta, V., Gandolfi, M., Picelli, A., Corno, M., Di Matteo, A., et al. (2012). Stimulating visual exploration of the neglected space in

the early stage of stroke by hemifield eye-patching: a randomized controlled trial in patients with right brain damage. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 48(2), 189-96.

Jehkonen, M., Ahonen, J. P., Dastidar, P., Koivisto, A. M., Laippala, P., & Vilkki, J. (2000). Visual neglect as a predictor of functional outcome one year after stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101, 195-201.

Jehkonen, M., Laihosalo, M., Koivisto, A. M., Dastidar, P., & Ahonen, J. P. (2007). Fluctuation in spontaneous recovery of left visual neglect: A 1-year follow-up. *European Neurology*, 58, 210-214.

Kerkhoff, G., & Schenk, T. (2012). Rehabilitation of neglect: An update. *Neuropsychologia*, 50, 1072-1079.

Kim, Y. M., Chun, M.H., Yun, G. J., Song, Y. J., & Young, H. E. (2011). The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect in stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 35(3), 309-15.

Kim, Y. H., Yoo, W. K., Ko, M. H., Park, C. H., Kim, S. T., Na, D. L. (2009). Plasticity of the attentional network after brain injury and cognitive rehabilitation. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 23 (5): 468-77.

Kollen, B., Van de Port, I., Lindeman, E., Twisk, J., & Kwakkel, G. (2005). Predicting improvement in gait after stroke: A longitudinal prospective study. *Stroke*, 36, 2676-2680.

Krakauer, J. W., Carmichael, S. T., & Corbett, D. (2012). Wittenberg GF Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26, 923-931.

Kwakkel, G., Kollen, B., & Lindeman, E. (2004). Understanding the pattern of functional recovery after stroke: Facts and theories. *Restorative Neurology Neuroscience*, 22, 281-299.

Kwakkel, G., Kollen, B., & Twisk, J. (2006). Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke*, 37, 2348-2353.

Kwakkel, G., Meskers, C. G., van Wegen, E. E., Lankhorst, G. J., Geurts, A. C., van Kuijk, A. A., et al. (2008). Impact of early applied upper limb stimulation: the EXPLICIT-stroke programme design. *BioMedCentral Neurology*, 8, 49.

Kwakkel, G., Wagenaar, R. C., Twisk, J. W., Lankhorst, G. J., & Koetsier, J. C. (1999). Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: A randomised trial. *Lancet*, 354, 191-196.

Langhorne, P., Coupar, F., & Pollock, A. (2009). Motor recovery after stroke: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 8, 741-754.

Levine, D. N., Warach, J. D., Benowitz, L., & Calvanio, R. (1986). Left spatial neglect: Effects of lesion size and premorbid brain atrophy on severity and recovery following right cerebral infarction. *Neurology*, 36, 362-366.

Luauté, J., Halligan, P., Rode, G., Rossetti, Y., & Boisson, D. (2006). Visuo-spatial neglect: a systematic review of current interventions and their effectiveness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(7), 961-82.

Machner, B., Könemund, I., Sprenger, A., Gablentz, J. V., & Helmchen, C. (2014). Randomized Controlled Trial on Hemifield Eye Patching and Optokinetic Stimulation in Acute Spatial Neglect. *Stroke*, 45(8), 2465-8.

Mizuno, K., Tsuji, T., Takebayashi, T., Fujiwara, T., Hase, K., & Liu, M. (2011). Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 25(8), 711-20.

Murphy, T. H. & Corbetta, D. (2009). Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 861-872.

Nijboer, T. C. W., Kollen, B. J., & Kwakkel, G. (2013). Time course of visuospatial neglect early after stroke: a longitudinal cohort study. *Cortex*, 49, 2021-2027.

Nudo, R. J. (2011). Neural bases of recovery after brain injury. *Journal of Communication Disorders*, 44, 515-520.

Nys, G. M., van Zandvoort, M. J., Van der Worp, H. B., de Haan, E. H., de Kort, P. L., Jansen, B. P., et al. (2006). Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 247(2), 149-56.

Ogden, J. A. (1985). Anterior-posterior interhemispheric differences in the loci of lesions producing visual hemineglect. *Brain and Cognition*, 4, 59-75.

Paolucci, S., Antonucci, G., Grasso, M. G., Bragoni, M., Coiro, P., De Angelis, D., et al. (2003). Functional outcome of ischemic and hemorrhagic stroke patients after inpatient rehabilitation: a matched comparison. *Stroke*, 34(12), 2861-5.

Pedersen, P., Jorgensen, H., Nakayama, H., Raaschou, H., & Olsen, T. (1997). Hemineglect in acute stroke incidence and prognostic implications: The Copenhagen stroke study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 76, 122-127.

Prigatano, G. P. (1999). Diller lecture: Impaired awareness, finger tapping, and rehabilitation outcome after brain injury. *Rehabilitation Psychology*, 44, 145-159.

Rengachary, J., He, B. J., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2011). A behavioral analysis of spatial neglect and its recovery after stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(5), 29.

Saevarsson, S., Halsband, U., & Kristjansson, A. (2011). Designing rehabilitation programs for neglect: could 2 be more than 1+1? *Applied Neuropsychology*, 18(2), 95-106.

Samuel, C., Louis-Dreyfusab, A., Kaschelab, R., Makielaab, E., Troubatab, M., Anselmiab, N., et al. (2000). Rehabilitation of very severe unilateral neglect by visuo-spatio-motor cueing: Two single-case studies. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10, 385-99.

Schenkenberg, T., Bradford, D. C., & Ajax, E. T. (1980). Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurology*, 30(5), 509-17.

Silveri, M. C., Ciccarelli, N., & Cappa, A. (2011). Unilateral spatial neglect in degenerative brain pathology. *Neuropsychology*, 25(5), 554-66.

Singh-Curry, V., & Husain, M. (2010). Hemispatial neglect: approaches to rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, 24, 675-684.

Smania, N., Fonte, C., Picelli, A., Gandolfi, M., & Varalta, V. (2013). Effect of Eye Patching in Rehabilitation of Hemispatial Neglect. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 527.

Staubli, P., Nef, T., Klamroth-Marganska, V., & Riener, R. (2009). Effects of intensive arm training with the rehabilitation robot ARMin II in chronic stroke patients: four single-cases. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 17, 6, 46.

Stone, S. P., Patel, P., Greenwood, R. J., & Halligan, P. W. (1992). Measuring visual neglect in acute stroke and predicting its recovery: The Visual Neglect Recovery Index. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 431- 436.

Sturm, W., Longoni, F., Weis, S., Specht, K., Herzog, H., Vohn, R., Thimm, M., Willmes, K. (2004). Functional reorganisation in patients with right hemisphere stroke after training of alertness: a longitudinal PET and fMRI study in eight cases. *Neuropsychologia*; 42 (4): 434-50.

Sunderland, A., Tinson, D. J., Bradley, L., & Langton Hewer, R. L. (1989). Arm function after stroke: An evaluation of grip strength as a measure of recovery and prognostic indicator. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52, 1267-1272.

Tham, K. (1996). The baking tray task: a test of spatial neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*, 6(1), 19-26.

Tirapu, J., García-Molina, A., Ríos, M., & Ardila, A. (2012). Impacto del daño cerebral adquirido en el funcionamiento ejecutivo. In: A,

García-Molina (Eds.), *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp. 445-61). Barcelona: Viguera.

Tsang, M. H., Sze, K. H., & Fong, K. N. (2009). Occupational therapy treatment with right half-field eye-patching for patients with subacute stroke and unilateral neglect: a randomised controlled trial. *Disability and Rehabilitation*, 31(8), 630-7.

Turton, A. J., O'Leary, K., Gabb, J., Woodward, R., & Gilchrist, I. D. (2010). A single blinded randomised controlled pilot trial of prism adaptation for improving self-care in stroke patients with neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*, 20(2), 180-96.

Verhoeven, C. L., Post, M. W., Schiemanck, S. K., van Zandvoort, M. J., Vrancken, P. H., & Van Heugten, C. M. (2011). Is cognitive functioning 1 year poststroke related to quality of life domain? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 20(5), 450-8.

Wu, C. Y., Wang, T. N., Chen, Y. T., Lin, K. C., Chen, Y. A., Li, H. T., et al. (2013). Effects of constraint-induced therapy combined with eye patching on functional outcomes and movement kinematics in poststroke neglect. *American Journal of Occupational Therapy*, 67(2), 236-45.

Yang, N. Y., Zhou, D., Chung, R. C., Li-Tsang, C. W., Fong, K. N. (2013). Rehabilitation Interventions for Unilateral Neglect after Stroke: A

Systematic Review from 1997 through 2012. *Frontiers in Human Neuroscience*; May 10; 7: 187.

Zeloni, G., Farnè, A., & Baccini, M. (2002). Viewing less to see better. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73(2), 195-198.

Zucchella, C., Capone, A., Codella, V., Vecchione, C., Buccino, G., Sandrini, G., Pierelli, F., Bartolo, M. (2014). Assessing and restoring cognitive functions early after stroke. *Functional Neurology*, Dec 16: 1-8.

Table 1. Summary of characteristics of the patients included in the study

	ST 1 (n=11)	ST 2 (n=7)	CT 1 (n=6)	CT 2 (n=7)	p value
Age at injury (years)¹	47.87 (7.52)	45.35 (8.95)	46.35 (3.72)	54.72 (8.06)	0.187
Gender²	8/3	4/3	1/5	3/4	0.430
Stroke (type)					
Ischemic	5	4	3	4	
Hemorrhagic	6	3	3	3	0.954
Education level (%)					
Primary	45.5%	42.9%	66.7%	28.6%	
Higher	36.4%	14.3%	16.7%	42.9%	
Degree	18.2%	42.9%	16.7%	28.6%	0.639
Time between stroke and admission to the treatment (days)¹	6.45 (3.20)	21.29 (7.69)	667 (2.25)	15.57 (4.11)	0.001*
Sessions per week¹	2.64 (0.50)	2.71 (0.48)	2.50 (0.54)	2.86 (1.06)	0.902

¹Mean/Standard Deviation

²Male/Female

* Significant difference $p < 0.001$

ST1: single treatment and ≤ 12 weeks post-stroke evolution, **ST2:** single treatment and > 12 weeks post-stroke evolution, **CT1:** combination treatment and ≤ 12 weeks post-stroke evolution, and **CT2:** combination treatment and > 12 weeks post-stroke evolution.

Table 2. Group comparison of primary outcomes

	ST 1			ST 2			CT 1			CT 2		
	Pre	Post	<i>p</i>	Pre	Post	<i>p</i>	Pre	Post	<i>p</i>	Pre	Post	<i>p</i>
Bell Cancellation Test	21.18 (9.91)	30.45 (3.07)	0.009*	19.71 (10.09)	28.43 (4.11)	0.041*	17.50 (10.98)	26.50 (7.86)	0.046*	11.14 (7.26)	20.29 (9.86)	0.028*
OSC	2.00 (1.94)	0.09 (0.30)	0.025*	1.71 (1.38)	1.43 (1.13)	0.414	1.50 (1.97)	1.00 (1.26)	0.593	3.29 (1.49)	2.14 (2.03)	0.157
Line Bisection (right deviation)	18.83 (6.48)	10.52 (3.57)	0.016*	24.70 (19.68)	16.63 (15.57)	0.018*	20.47 (6.83)	12.19 (4.96)	0.028*	33.55 (20.66)	28.78 (19.19)	0.176
Line Bisection (left deviation)	-8.25 (7.84)	-9.49 (7.49)	0.722	-10.07 (6.62)	-9.74 (4.04)	0.866	-6.79 (7.43)	-7.98 (8.91)	0.116	-7.59 (7.99)	-10.25 (12.54)	0.893
Line Bisection (lines omitted)	3.18 (4.06)	0.63 (1.20)	0.041*	3.85 (4.52)	1.57 (1.81)	0.109	4.16 (4.44)	1.33 (2.80)	0.144	6.14 (4.94)	4.14 (3.80)	0.246
BTT - left	2.63 (3.50)	3.72 (3.52)	0.088	3.64 (3.44)	6.85 (3.43)	0.042*	3.91 (3.38)	4.83 (4.96)	0.285	1.14 (2.03)	4.21 (4.70)	0.068
BTT - right	13.36 (3.50)	12.36 (3.41)	0.136	12.35 (3.44)	9.14 (3.43)	0.042*	12.08 (3.38)	11.16 (4.96)	0.285	14.85 (2.03)	11.78 (4.70)	0.068
Reading Task	39.09 (11.34)	42.91 (0.30)	0.131	33.71 (12.39)	36.57 (9.81)	0.465	37.17 (8.56)	43 (0)	0.109	26.00 (18.65)	34.57 (11.71)	0.042*
CBS – self	6.44 (5.10)	5.71 (5.77)	0.722	10.08 (7.29)	9.34 (8.20)	0.753	3.86 (2.72)	2.20 (1.93)	0.207	9.35 (8.49)	6.28 (3.26)	0.236
CBS – rater	11.84 (8.87)	8.27 (7.51)	0.066	10.01 (8.14)	10.34 (6.73)	0.917	10.20 (8.51)	6.54 (5.43)	0.173	13.27 (7.35)	13.57 (6.00)	0.499

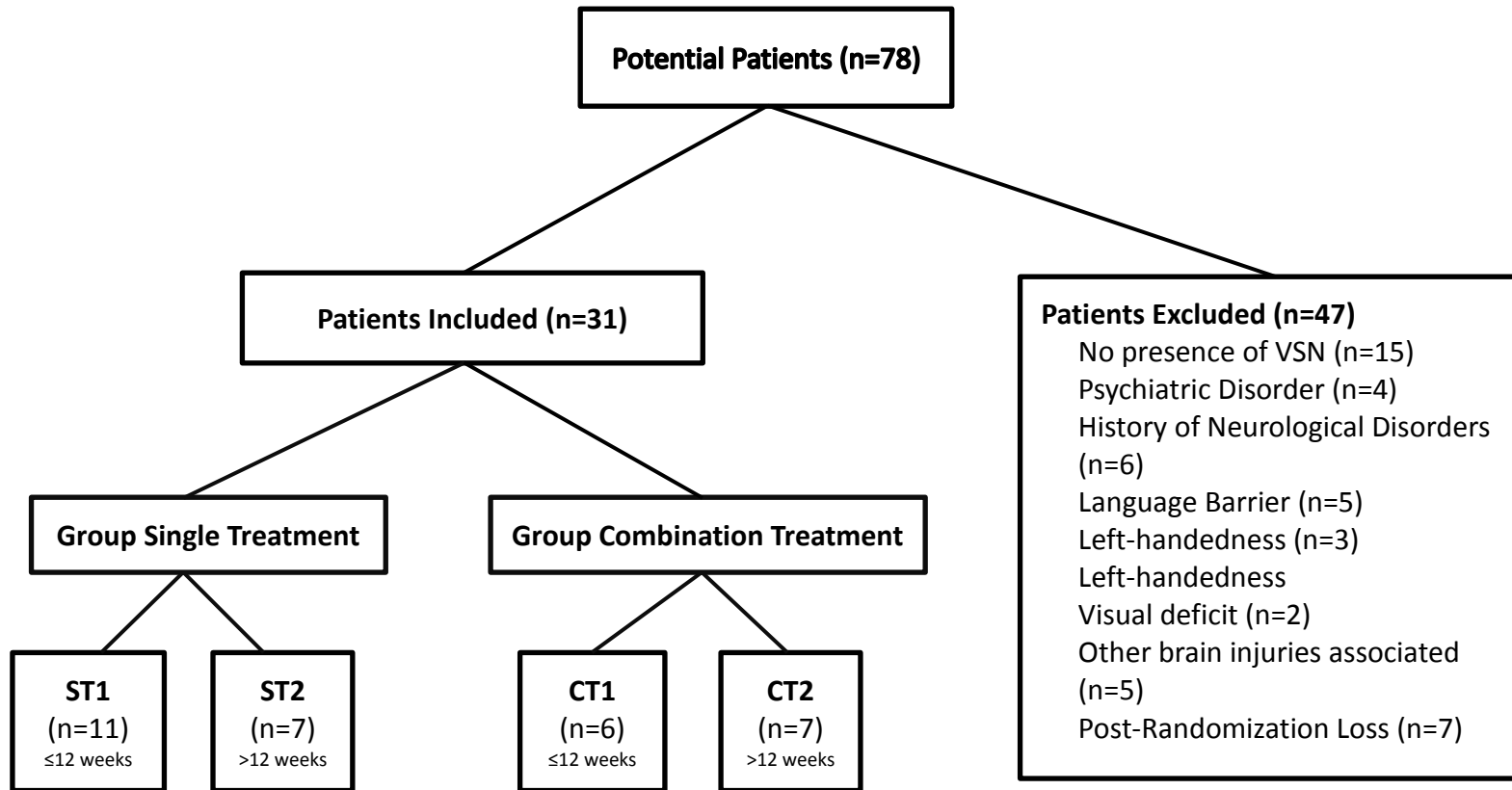
Mean (Standard Deviation)

OSC: Ogden’s Scene Copying; **BTT:** Baking Tray Task; **CBS:** Catherine Bergego Scale.

* Significant difference $p < 0.05$

ST1: single treatment and ≤ 12 weeks post-stroke evolution, **ST2**: single treatment and > 12 weeks post-stroke evolution, **CT1**: combination treatment and ≤ 12 weeks post-stroke evolution, and **CT2**: combination treatment and > 12 weeks post-stroke evolution.

Figure 1. Flow chart for patients recruited



DISCUSIÓN GENERAL

Los trabajos aquí expuestos se enmarcaron dentro de dos objetivos:

- Analizar si la administración de intervenciones combinadas, en pacientes que presentan heminegligencia visuo-espacial izquierda, es más eficaz que la aplicación aislada de un único tratamiento.

- Estudiar la relación entre el tiempo de evolución post-ictus y la respuesta a un tratamiento, ya sea combinado o único.

En el **primer estudio**, donde se compararon dos tipos de intervenciones (tratamiento único vs. tratamiento combinado), se obtuvieron diferencias intergrupales estadísticamente significativas en la prueba de evaluación *The Reading Task* del grupo que había recibido el tratamiento combinado. En el **segundo estudio**, replica del primero pero con una muestra de pacientes mayor, las diferencias observadas en el trabajo anterior desaparecieron: en el análisis intragrupal los dos grupos mostraron diferencias significativas al comparar las exploraciones pre- y post-tratamiento, pero no se obtuvieron diferencias intergrupales. La conclusión principal del **tercer estudio** es que la respuesta al tratamiento fue independiente del tiempo de evolución post-ictus; además, el tipo de tratamiento aplicado (único vs. combinado) tampoco repercutió en la mejora de estos pacientes.

Los resultados obtenidos en el **primer y segundo estudio** no permiten concluir que la administración combinada de rehabilitación cognitiva informatizada junto con la aplicación del RHEP, sea más eficaz que la rehabilitación cognitiva informatizada aplicada de forma aislada. Pese a observarse en el primer estudio mejoras parciales en la ejecución de los test neuropsicológicos, estas mejoras no se reflejaron a nivel funcional. Asimismo, estas mejoras parciales desaparecieron al ampliar la muestra (ver segundo estudio).

Por otra parte, cabe destacar que aunque hubiésemos obtenido cambios en el cuestionario funcional administrado, posiblemente hubiéramos tenido que ser cautelosos en nuestras conclusiones. La obtención de mejoras significativas en los cuestionarios destinados a evaluar la funcionalidad, pueden llegar a ser poco representativos a las situaciones reales de la vida cotidiana (de Noreña et al. 2010). Una diferencia significativa entre los resultados de la exploración neuropsicológica pre y post-tratamiento no garantiza ni una mejora *absoluta* de la HVE ni un funcionamiento óptimo en el día a día. Sabemos que en la mayoría de los casos el paciente deberá convivir, en mayor o menor medida, con las secuelas ocasionadas por la lesión cerebral. En esta línea, Bowen y Lincoln (2007) argumentan que en aquellos estudios en los que se obtienen cambios tras la rehabilitación de la HVE, el rendimiento en las pruebas psicométricas post-tratamiento mejora, pero no la discapacidad propiamente dicha.

La idea de intervenir mediante un enfoque combinado surge de la propuesta planteada por Saevarsson et al. (2011) así como de aquellos estudios donde han obtenido cambios sustanciales al combinar técnicas en la rehabilitación de pacientes con HVE (Arai et al. 1997; Tsang et al. 2009; Zeloni, Farnè y Baccini, 2002). Señalar que Saevarsson et al. (2011) hacen especial hincapié en que el diseño de la intervención juega un papel destacado, restando importancia a otras variables como el número de sesiones y la intensidad de las mismas. Quizás el diseño de la intervención implementado en nuestro estudio, no fuese el más adecuado. Al plantearnos esta investigación consideramos que la intervención mediante la plataforma de telerehabilitación cognitiva Guttman, NeuroPersonalTrainer® incidiría en las funciones cognitivas y, la aplicación del dispositivo visual (RHEP) forzaría a cambios estructurales a nivel de sistema nervioso central; los cuales se verían reflejados en una mejora de los síntomas de la HVE. Al comparar nuestra metodología con otras donde han obtenido diferencias estadísticas tras aplicar un enfoque combinado similar al utilizado por nosotros, consideramos que la nuestra no dista en exceso. Tsang et al. (2009) aplican diariamente 1 hora de RHEP junto con terapia ocupacional durante 4 semanas. Zeloni et al. (2002) aplicaron el RHEP, desde que el paciente se levantaba hasta que se iba a dormir, junto con entrenamiento en estrategias de compensación; al grupo control no se le aplicó el RHEP. Podríamos pensar que en nuestro caso, el

tiempo de aplicación pudo haber influido en el resultado final, nuestros pacientes llevaron el dispositivo visual durante 2/3 horas semanales, hasta un total de 15.

Una de las limitaciones del primer y segundo estudio es que, pese haber aplicado un tratamiento dirigido a rehabilitar funciones como la atención, la memoria y el funcionamiento ejecutivo, no se han registrado los cambios producidos a este nivel tras el tratamiento. Cabe destacar que cuando el paciente se encuentra en un estado agudo, la propia HVE dificulta la administración de algunos de los test que se utilizan para evaluar dichas funciones. Por este motivo, no dispusimos de los datos suficientes para comparar los cambios de la exploración pre-tratamiento respecto a los resultados una vez finalizado. En la literatura encontramos un estudio reciente donde obtienen cambios significativos tras aplicar en la fase subaguda, una intervención mediante ejercicios informatizados, a una muestra de pacientes que habían sufrido un ictus (Zucchella et al. 2014). El grupo experimental recibió 16 sesiones de 1 hora de rehabilitación cognitiva informatizada y, el grupo control, pasó el mismo periodo de tiempo pero debatiendo con un psicólogo temas generales sobre actualidad y sus actividades diarias. Los resultados muestran diferencias significativas, respecto al grupo control, en funciones como la memoria verbal y la *atención visual*; esta última acostumbra también a estar alterada en pacientes que presentan HVE (Husain et al. 1997). Estos autores atribuyen las mejoras al enfoque de

“retraining”, el cual se basa en la suposición de que la repetición de los ejercicios puede inducir a la restitución de las funciones cerebrales y su conectividad sináptica (Kim et al. 2009; Sturm et al. 2004). Sería de especial interés ver en futuros estudios si existe una relación directa entre la mejora de algunas de las funciones cognitivas y la mejora de la HVE; de esta manera podríamos plantear distintas formas de intervención.

Durante el reclutamiento de la muestra nos encontramos con pacientes que no aportaban de su hospital de origen la puntuación inicial del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (DeGraba, Hallenbeck, Pettigrew, Dutka y Kelly, 1999). Las pocas puntuaciones de las que dispusimos fueron elevadas. Para nosotros, no disponer de esta puntuación supuso una limitación debido a que no conocíamos la gravedad neurológica inicial de los pacientes que formaron parte de la muestra. Según Gallardo et al. (2015) los pacientes que presentan un NIHSS bajo se relacionan con un pronóstico favorable, mientras que las personas con un NIHSS alto se correlacionan con un pronóstico más grave.

En el **tercer trabajo** no pudimos aportar conocimiento respecto a si es más beneficioso para el paciente recibir un tratamiento en la fase aguda que en la sub-aguda, o viceversa. Cuando estudias cómo un

tratamiento puede influir en la mejora de un déficit, en este caso la HVE, es fácil que exista la disonancia de si el paciente ha mejorado por la intervención aplicada o debido a los efectos producidos por la recuperación neurológica espontánea (RNE). De ahí surgió la idea de realizar un análisis a este nivel, con la finalidad de valorar si al intervenir en fases agudas se potenciaban los mecanismos propios de la RNE.

Cuando analizamos la literatura vemos que existen pocos estudios que hayan abordado los beneficios de una intervención temprana después de un ictus. Nosotros consideramos que sería conveniente comparar dos grupos de pacientes, uno que iniciase el tratamiento en la fase aguda post-ictus (fase evolutiva en la que está presente la RNE), respecto a otro que estuviera en una fase crónica (fase en la que presumiblemente no hay RNE). De esta manera podríamos discernir entre las mejoras producidas por la RNE y las mejoras producidas por el tratamiento.

Nijboer et al. (2012) apuntan que en pacientes que presentan HVE, la RNE está únicamente presente en las primeras 12-14 semanas post-ictus. Nuestros resultados nos generaron dudas respecto a la duración temporal de la RNE: todos los grupos tratados, independientemente del tiempo de evolución post-ictus, mostraron mejoras significativas tras la intervención. No observándose diferencias intergrupales entre ellos. Esto

nos hizo pensar que quizás el efecto de la RNE va más allá de las 12 semanas post-ictus; con lo cual, probablemente, los grupos comparados estuvieron formados por pacientes en los que la RNE todavía estaba presente. El diseño metodológico utilizado no nos permitió identificar ni el posible papel potenciador del tratamiento unido a la RNE, ni aislar los cambios provocados por la RNE de aquéllos derivados de la aplicación del tratamiento.

La inclusión de la familia en el tratamiento podría haber ayudado a una mejor recuperación del déficit y/o compensación del mismo. En el estudio de Osawa y Maeshima (2010) informan que una intervención involucrando a los familiares del paciente repercute tanto en una mejora de la HVE como en una mejora en las actividades de vida diaria. La familia forma parte de todo proceso de rehabilitación y como tal, los pacientes se hubiesen podido beneficiar de sus aportaciones.

Para concluir, creemos que a día de hoy, todavía existen limitaciones en el estudio de la HVE que provocan que el conocimiento, la clasificación y la rehabilitación, sean aún poco precisos. Una de las principales limitaciones es que, no disponemos de una batería de exploración sistemática que garantice un correcto diagnóstico de todos los síntomas que pueden aparecer en los pacientes con HVE (Harvey y Olk, 2004). Actualmente únicamente nos estamos centrando en la vertiente visuo-espacial. Los déficit motores, representacionales, afectivos

y/o personales no se diagnostican porque no existen pruebas diagnósticas y, como consecuencia, tampoco se tratan ni se someten a investigación. Además, la clasificación de los pacientes no es fácil, faltando criterios diagnósticos específicos para determinar posibles grados de afectación que ayudasen a unificar los estudios y los tratamientos (Harvey y Olk, 2004).

Otro aspecto a considerar es el momento temporal en el que se realiza la evaluación tras la lesión (Azouvi et al. 2002). Es necesario saber que a dos tercios de los pacientes les remitirán los síntomas presentes en la fase aguda, pero, un tercio de ellos los presentará de forma crónica (Karnath et al. 2011).

También, sería necesario que los aspectos emocionales y conductuales, en especial la desinhibición fuesen considerados e incluidos en los programas de rehabilitación (Grabowska et al. 2011; Vossel et al. 2011).

Y por último, añadir que la localización neuroanatómica todavía no es precisa. El hecho de que no se utilicen las mismas técnicas de neuroimagen provoca que no haya consenso respecto a las demarcaciones anatómicas (Mort et al. 2003). Sería conveniente tener estos criterios en cuenta, a fin de ser más rigurosos en nuestra práctica clínica con los pacientes que presentan HVE.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento combinado mediante RHEP junto con la plataforma informatizada de rehabilitación cognitiva Guttman, NeuroPersonalTrainer®, es igual de efectivo que la aplicación aislada de rehabilitación cognitiva mediante la misma plataforma.
2. Añadir el RHEP al tratamiento cognitivo informatizado no potencia la mejora de los síntomas de pacientes que presentan HVE.
3. No se observaron diferencias significativas en la respuesta a la intervención en función del tiempo de evolución post-ictus.
4. Los pacientes que recibieron el tratamiento combinado durante el periodo de recuperación neurológica espontánea, no mostraron una mejor respuesta al tratamiento.
5. La rehabilitación de la HVE mejora el rendimiento de las pruebas de evaluación, pero no mejora la discapacidad propiamente dicha.

REFERENCIAS

Adair, J. C. y Barrett, A. M. (2008). Spatial neglect: clinical and neuroscience review: a wealth of information on the poverty of spatial attention. *The New York Academy of Sciences*, 1142, 21-43. doi: 10.1196/annals.1444.008

Andersen, R. A., Snyder, L. H., Chiang-Shan, L. y Stricanne, B. (1993). Coordinate transformations in the representation of spatial information. *Current Opinion in Neurobiology*, 3: 171-6.

Ansuini, C., Pierno, A. C., Lusher, D. y Castiello, U. (2006). Virtual reality applications for the remapping of space in neglect patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 24 (4-6): 431-41.

Arai, T., Ohi, H., Sasaki, H., Nobuto, H. y Tanaka, K. (1997). Hemispatial sunglasses: effect on unilateral spatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78 (2), 230-232.

Awh, E. y Jonides, J. (2001). Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 119-126.

Azouvi, P., Samuel, C., Louis-Dreyfus, A., Bernati, T., Bartolomeo, P., Beis, J. M., ... Rousseaux, M. (2002). Sensitivity of clinical and behavioural tests of spatial neglect after right hemisphere stroke. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, Aug; 73 (2): 160-6.

Barrett, A. M. (1999). Dopamine agonists reorient visual exploration away from the neglected hemispace. *Neurology*, 22; 53 (7): 1610; author reply 1610-1.

Barrett, A. M. y Burkholder, S. (2006). Monocular patching in subjects with right hemisphere stroke affects perceptual-attentional bias. *Journal of Rehabilitation Research and development*, 43: 337-346.

Bartolomeo, P., Thiebaut de Schotten, M. y Chica, A. B. (2012). Brain networks of visuospatial attention and their disruption in visual neglect. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6: 110. doi: 10.3389/fnhum.2012.00110

Bartolomeo, P., Thiebautde Schotten, M. y Doricchi, F. (2007). Left unilateral neglect as a disconnection syndrome. *Cerebral Cortex*, 17, 2479-2490.

Battersby, A. R., Southgate, R., Staunton, J. y Hirst, M. (1966). Synthesis of (+) and (-) scoulerine and of (+) and (-) coreximine. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1052-7.

Bayón, M. (2011). Estimulación magnética transcraneal en la rehabilitación del ictus. *Rehabilitación (Madr)*. doi: 10.1016/j.rh.2011.03.014

Beis, J. M., André, J. M., Baumgarten, A. y Challier, B. (1999). Eye patching in unilateral spatial neglect: efficacy of two methods. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80 (1): 71-6.

Bender, M. B. y Furlow, L. T. (1944). Phenomenon of visual extinction and binocular rivalry mechanism. *Transactions of the American Neurological Association*, 70: 87-93.

Berti, A., Ladavas, E. y Della Corte, M. (1996). Anosognosia for hemiplegia, neglect dyslexia, and drawing neglect: clinical findings and theoretical considerations. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2: 426-440.

Bisiach, E. y Luzzati, C. (1978). Unilateral neglect of representational space. *Cortex*, 14:12.

Bonato, M. y Deouell, L. Y. (2013). Hemispatial neglect: computer-based testing allows more sensitive quantification of attentional disorders and recovery and might lead to better evaluation of rehabilitation. *Frontiers in Human Neuroscience*, May 1; 7: 162. doi: 10.3389/fnhum.2013.00162

Bonato, M., Priftis, K., Marenzi, R., Umiltà, C. y Zorzi, M. (2012). Deficits of contralesional awareness: a case study on what paper-and-pencil tests neglect. *Neuropsychology*, 26 (1): 20-36. doi: 10.1037/a0025306

Bowen, A. y Lincoln, N. (2007). Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cocherane Database of Systematic Reviews*; CD003586:1-43.

Bozzali, M., Mastropasqua, C., Cercignani, M., Giulietti, G., Bonni, S., Caltagirone, C. y Koch, G. (2012). Microstructural damage of the posterior corpus callosum contributes to the clinical severity of neglect. *PLoS One*, 7: e48079. doi: 10.1371/journal.pone.0048079

Brain, W. R. (1941). Visual disorientation with special reference to lesions of the right hemisphere. *Brain*, 64, 244-272.

Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M. y Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 9; 68 (5): 815-34. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.022

Burwell, R. D. y Witter, M. P. (2002). Basic anatomy of the parahippocampal region in monkeys and rats. En: Witter, M.P., Wouterlood, F.G. (Eds.), *The Parahippocampal Region* (pp. 35-59). Oxford: Oxford University Press.

Butter, C. y Kirsch, N. (1992). Combined and separate effects of eye patching and visual stimulation on unilateral neglect following a stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 73, 1133-1139.

Buxbaum, L. J., Ferraro, M. K., Veramonti, T., Farne, A., Whyte, J., Ladavas, E., ... Coslett, H. B. (2004). Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*, Mar 9; 62 (5): 749-56.

Buxbaum, L. J., Palermo, M. A., Mastrogiovanni, D., Read, M. S., Rosenberg-Pitonyak, E., Rizzo, A. A. y Coslett, H. B. (2008). Assessment of spatial attention and neglect with a virtual wheelchair navigation task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30 (6): 650-60. doi: 10.1080/13803390701625821

Cals, N., Devuyst, G., Afsar, N., Karapanayiotides, T. y Bogousslavsky, J. (2002). Pure superficial posterior cerebral artery territory infarction in The Lausanne Stroke Registry. *Journal of Neurology*, Jul; 249 (7): 855-61.

Cambier, J., Masson, M., Elghozi, D., Henin, D. y Viader, F. (1980). Visual agnosia without right hemianopia in a right-handed patient. *Revue Neurologique*, 136 (11): 727-40.

Cappa, S. F. y Perani, D. (2010). Imaging studies of recovery from unilateral neglect. *Experimental Brain Research*, 206: 237-241. doi: 10.1007/s00221-010-2337-9

Cappa, S., Sterzi, R., Vallar, G. y Bisiach, E. (1987). Remission of hemineglect and anosagnosia during vestibular stimulation. *Neuropsychologia*, 25, 775-782.

Caramazza, A. y Hillis, A. E. (1990). Levels of representation, coordinate frames and unilateral neglect. *Cognitive Neuropsychology*, 7: 391-446.

Castner, S. A. y Goldman-Rakic, P. S. (2004). Enhancement of working memory in aged monkeys by a sensitizing regimen of dopamine D1 receptor stimulation. *Journal of Neuroscience*, 11; 24 (6): 1446-50.

Castner, S. A., Williams, G. V. y Goldman-Rakic, P. S. (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*, 17; 287 (5460): 2020-2.

Chaikin, L. R. (2007). Disorders of vision and visual-perceptual dysfunction. En Humphred DA (Eds.), *Neurological Rehabilitation* (pp. 973-1004). Maryland Heights, MO: Mosby.

Chen, P., Hreha, K., Kong, Y. y Barrett, A. M. (2015). Impact of Spatial Neglect in Stroke Rehabilitation: Evidence from the Setting of an Inpatient Rehabilitation Facility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Apr 7. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.apmr.2015.03.019

Ciaraffa, F., Castelli, G., Parati, E. A., Bartolomeo, P. y Bizzi, A. (2013). Visual neglect as a disconnection syndrome? A confirmatory case report. *Neurocase*, 19: 351-9. doi: 10.1080/13554794.2012.667130

Corbetta, M. (2014). Hemispatial neglect: clinic, pathogenesis, and treatment. *Seminars in Neurology*, Nov; 34 (5): 514-23. doi: 10.1055/s-0034-1396005

Corbetta, M. y Shulman, G. L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annual Review of Neuroscience*, 34: 569-99. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113731

Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z. y Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nature Neuroscience*, 8: 1603-10.

Corbetta, M., Kincade, J. M. y Shulman, G. L. (2002). Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 508-523.

Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L. y Petersen, S. E. (1993). A PET study of visuospatial attention. *Journal of Neuroscience*, 13, 1202-1226.

Corwin, J. V. y Vargo, J. M. (1993). Light deprivation produces accelerated behavioral recovery of function from neglect produced by unilateral medial agranular prefrontal cortex lesions in rats. *Behavioural Brain Research*, Sep 30; 56 (2): 187-96.

Corwin, J. V., Kanter, S., Watson, R. T., Heilman, K. M., Valenstein, E. y Hashimoto, A. (1986). Apomorphine has a therapeutic

effect on neglect produced by unilateral dorsomedial prefrontal cortex lesions in rats. *Experimental Neurology*, Dec; 94 (3): 683-98.

Damasio, A. R., Damasio, H. y Chui, H. C. (1980). Neglect following damage to frontal lobe or basal ganglia. *Neuropsychologia*, 18 (2): 123-32.

De Noreña, D., Sánchez-Cubillo, I., García-Molina, A., Tirapu-Ustárroz, J., Bombín-González, I. y Ríos-Lago, M. (2010). Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral adquirido (II): funciones ejecutivas, modificación de conducta y psicoterapia, y uso de nuevas tecnologías. *Revista de Neurología*, 51: 733-44.

DeGraba, T. J., Hallenbeck, J. M., Pettigrew, K. D., Dutka, A. J. y Kelly, B. J. (1999). Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke score on patient stratification in future trials. *Stroke*, 30, 1208-1212.

Denny-Brown, D. y Banker, B. Q. (1954). Amorphosynthesis from left parietal lesions. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 71: 302-13.

Deouell, L. Y., Sacher, Y. y Soroker, N. (2005). Assessment of spatial attention after brain damage with a dynamic reaction time test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, Oct; 11 (6): 697-707.

Di Pellegrino, G., Basso, G. y Frassinetti, F. (1997). Spatial extinction on double asynchronous stimulation. *Neuropsychologia*, 35, 1215-1223.

Doricchi, F. y Tomaiuolo, F. (2003). The anatomy of neglect without hemianopia: a key role for parietal-frontal disconnection? *NeuroReport*, 14, 2239-2243.

Doricchi, F., Onida, A. y Guariglia, P. (2002). Horizontal space misrepresentation in unilateral brain damage. II. Eye-head centered modulation of visual misrepresentation in hemianopia without neglect. *Neuropsychologia*, 40 (8), 1118-1128.

Doricchi, F., Thiebaut de Schotten, M., Tomaiuolo, F. y Bartolomeo, P. (2008). White matter (dis)connections and gray matter (dys)functions in visual neglect: gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex*, 44: 983-95. doi: 10.1016/j.cortex.2008.03.006

Egner, T., Monti, J. M., Trittschuh, E. H., Wieneke, C. A., Hirsch, J. y Mesulam, M. M. (2008). Neural integration of top-down spatial and feature-based information in visual search. *Journal of Neuroscience*, 28, 6141-6151. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1262-08.2008

Fierro, B., Brighina, F. y Bisiach, E. (2006). Improving neglect by EMT. *Behavioural Neurology*, 17: 169-76.

Finke, K., Matthias, E., Keller, I., Müller, H. J., Schneider, W. X. y Bublak, P. (2012). How does phasic alerting improve performance in patients with unilateral neglect? A systematic analysis of attentional processing capacity and spatial weighting mechanisms. *Neuropsychologia*, May; 50 (6): 1178-89. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.02.008

Fleet, W. S., Valenstein, E., Watson, R. T. y Heilman, K. M. (1987). Dopamine agonist therapy for neglect in humans. *Neurology*, 37 (11): 1765-70.

Fong, K. N., Chan, M. K., Ng, P. P., Tsang, M. H., Chow, K. K., Lau, C. W., ... Chan, C. Ch. (2007). The effect of voluntary trunk rotation and half-field eye-patching for patients with unilateral neglect in stroke: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, Aug; 21 (8): 729-41.

Frassinetti, F., Angeli, V., Meneghello, F., Avanzi, S. y Làdavas, E. (2002). Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain*, 125: 608-23.

Frassinetti, F., Rossi, M. y Làdavas, E. (2001). Passive limb movements improve visual neglect. *Neuropsychologia*, 39 (7): 725-33.

Gainotti, G. y Ciaraffa, F. (2013). Is 'object-centred neglect' a homogeneous entity? *Brain and Cognition*, Feb; 81 (1): 18-23. doi: 10.1016/j.bandc.2012.09.007

Gallardo, A., García, N., de la Cruz, C., Jiménez, M., Temboury, F., Rosell, E., ... Fernández, O. (2015). Análisis de factores asociados al pronóstico a largo plazo en el ictus isquémico fibrinolizado. *Emergencias*, 27: 34-38.

García-Molina, A., García-Fernández, J., Aparicio-López, C. y Roig-Rovira, T. (2014). Hemispatial neglect secondary to a traumatic brain injury. *Neurología*, Feb 17. doi: 10.1016/j.nrl.2013.12.018

Geminiani, G., Bottini, G. y Sterzi, R. (1998). Dopaminergic stimulation in unilateral neglect. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65 (3): 344-7.

Gilad, R., Sadeh, M., Boaz, M. y Lampl, Y. (2006). Visual spatial neglect in multiple sclerosis. *Cortex*, Nov; 42 (8): 1138-42.

Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., Kim, Y. H., Meyer, J. R. y Mesulam, M. (1999). A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain*, 122, 1093-1106.

Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C. y Williams, G. V. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research Reviews*, 31 (2-3): 295-301.

Gorgoraptis, N., Mah, Y. H., Machner, B., Singh-Curry, V., Malhotra, P., Hadji-Michael, M., ... Husain, M. (2012). The effects of the dopamine agonist rotigotine on hemispatial neglect following stroke. *Brain*, 135 (Pt 8): 2478-91. doi: 10.1093/brain/aws154

Grabowska, A., Marchewka, A., Seniów, J., Polanowska, K., Jednoróg, K., Królicki, L., ... Członkowska, A. (2011). Emotionally negative stimuli can overcome attentional deficits in patients with visuo-spatial hemineglect. *Neuropsychologia*, 49 (12), 3327-3337. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.006

Grujic, Z., Mapstone, M., Gitelman, D. R., Johnson, N., Weintraub, S., Hays, A., ... Mesulam, M. M. (1998). Dopamine agonists reorient visual exploration away from the neglected hemispace. *Neurology*, 51 (5): 1395-8.

Halligan, P. W., Manning, L. y Marshall, J. C. (1991). Hemispheric activation vs. spatio-motor cueing in visual neglect: A case study. *Neuropsychologia*, 29, 165-176.

Halligan, P. W., Marshall, J. C. y Wade, D. T. (1989). Visuospatial neglect: Underlying factors and test sensitivity. *Lancet*, 2, 908-911.

Harvey, M. y Olk, B. (2004). Comparison of the Milner and Bisiach Landmark Tasks: can neglect patients be classified consistently? *Cortex*, Sep-Dec; 40 (4-5): 659-65.

He, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Epstein, A., Shulman, G. L. y Corbetta, M. (2007). Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, Mar 15; 53 (6): 905-18.

Heilman, K. M., Bowers, D. y Watson, R. T. (1983). Performance on hemispatial pointing task by patients with neglect syndrome. *Neurology*, May; 33 (5): 661-4.

Heilman, K. M., Schwartz, H. D. y Watson, R. T. (1978). Hypoarousal in patients with the neglect syndrome and emotional indifference. *Neurology*, Mar; 28 (3): 229-32.

Heilman, K. M. y Valenstein, E. (1979). Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Annals of Neurology*, 5: 166-170.

Heilman, K. M. y Van Den Abell, T. (1980). Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*, 30, 327-330.

Hillis, A. E. (2006). Neurobiology of unilateral spatial neglect. *Neuroscientist*, 12, 153-163.

Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H. y Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature Neuroscience*, 3, 284-291.

Hornak, J. (1992). Ocular exploration in the dark by patients with visual neglect. *Neuropsychologia*, 30, 547-552.

Huddleston, W. E. y Deyoe, E. A. (2008). The representation of spatial attention in human parietal cortex dynamically modulates with performance. *Cerebral Cortex*, 18, 1272-1280.

Husain, M., Mannan, S., Hodgson, T., Wojciulik, E., Driver, J. y Kennard, C. (2001). Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect. *Brain*, 124, 941-952.

Husain, M., Shapiro, K., Martin, J. y Kennard, C. (1997). Abnormal temporal dynamics of visual attention in spatial neglect patients. *Nature*, 385, 154-156.

Ianes, P., Varalta, V., Gandolfi, M., Picelli, A., Corno, M., Di Matteo, A., ... Smania, N. (2012). Stimulating visual exploration of the neglected space in the early stage of stroke by hemifield eye-patching: a randomized controlled trial in patients with right brain damage.

European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 48 (2), 189-196.

Ikkai, A. y Curtis, C. E. (2011). Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention. *Neuropsychologia*, 49, 1428-1434. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.020

Jacquin-Courtois, S., O'Shea, J., Luauté, J., Pisella, L., Revol, P., Mizuno, K., ... Rossetti, Y. (2013). Rehabilitation of spatial neglect by prism adaptation: a peculiar expansion of sensorimotor after-effects to spatial cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, May; 37 (4): 594-609. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.02.007

Jason, E., Dastidar, P., Kalliokoski, A., Luukkaala, T. y Soimakallio, S. (2011). Diffusion tensor imaging of chronic right cerebral hemisphere infarctions. *Journal of Neuroimaging*, 21: 325-31. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00513.x

Jeannerod, M. (1994). The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. *Behavioral and Brain Science*, 17: 187-245.

Joanette, Y. y Brouchon, M. (1984). Visual allesthesia in manual pointing: Some evidence for a sensori-motor cerebral organization. *Brain and Cognition*, 3, 152-165.

Joanette, Y., Brouchon, M., Gauthier, L. y Samson, M. (1986). Pointing with left versus right hand in left visual field neglect. *Neuropsychologia*, 24, 391-396.

Karnath, H. O. (1997). Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. *Philosophical Transactions of the Royal Society: Biological*, Oct 29; 352 (1360): 1411-9.

Karnath, H. O., Christ, K. y Hartje, W. (1993) Decrease of contralateral heminegligencia by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain*, 116, 383-396.

Karnath, H. O., Ferber, S. y Himmelbach, M. (2001). Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature*, 411, 950-953.

Karnath, H. O., Fruhmann Berger, M., Küker, W. y Rorden, C. (2004). The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients. *Cerebral Cortex*, 14: 1164-1172.

Karnath, H. O., Rennig, J., Johannsen, L. y Rorden, C. (2011). The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain*, 134 (3), 103-112. doi: 10.1093/brain/awq355

Kastner, S., Pinsk, M. A., De Weerd, P., Desimone, R. y Ungerleider, L. G. (1999). Increased activity in human visual cortex

during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron*, 22, 751-761.

Katz, N., Ring, H., Naveh, Y., Kizony, R., Feintuch, U. y Weiss, P. L. (2005). Interactive virtual environment training for safe street crossing of right hemisphere stroke patients with unilateral spatial neglect. *Disability and Rehabilitation*, Oct 30; 27 (20): 1235-43.

Keller, I., Lefin-Rank, G., Lösch, J. y Kerkhoff, G. (2009). Combination of pursuit eye movement training with prism adaptation and arm movements in neglect therapy: a pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, Jan; 23 (1): 58-66. doi: 10.1177/1545968308317438

Kerkhoff, G. y Schenk, T. (2012). Rehabilitation of neglect: An update. *Neuropsychologia*, 50: 1072-1079. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.024

Kerkhoff, G., Marquardt, C., Jonas, M. y Ziegler, W. (2001). Repetitive optokinetische stimulation (R-OKS) zur Behandlung des multimodalen Neglects. *Neurologie & Rehabilitation*, 7, 179-184.

Khurshid, S., Longin, H., Crucian, G. P. y Barrett, A. M. (2009). Monocular patching affects in attention but not perseveration in spatial neglect. *Neurocase*, 15, 311-317. doi: 10.1080/13554790902776888

Kim, Y. M., Chun, M. H., Yun, G. J., Song, Y. J. y Young, H. E. (2011). The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect

in stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 35 (3): 309-15. doi: 10.5535/arm.2011.35.3.309

Kim, Y. H., Yoo, W. K., Ko, M. H., Park, C. H., Kim, S. T. y Na, D. L. (2009). Plasticity of the attentional network after brain injury and cognitive rehabilitation. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 23 (5): 468-77. doi: 10.1177/1545968308328728

Kinsbourne, M. (1977). Hemi-neglect and hemisphere rivalry. *Advances in Neurology*, 18, 41-49.

Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 14, 317-324. doi: 10.1016/j.tics.2010.05.002

Kortte, K. y Hillis, A. E. (2009). Recent advances in the understanding of neglect and anosognosia following right hemisphere stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, Nov; 9 (6): 459-65.

Lawson, I. R. (1962). Visual-spatial neglect in lesions of the right hemisphere. *Neurology*, 12, 23-33.

Lazar, R. M., Festa, J. R., Geller, A. E., Romano, G. M. y Marshall, R. S. (2007). Multi-tasking disorder from right temporo-parietal stroke. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20: 157-162.

Leibovitch, F. S., Black, S. E., Caldwell, C. B., Ebert, P. L., Ehrlich, L. E. y Szalai, J. P. (1998). Brain-behavior correlations in hemispatial neglect using CT and SPECT: the Sunnybrook Stroke Study. *Neurology*, Apr; 50 (4): 901-8.

Lin, K. C., Cermak, S. A., Kinsbourne, M. y Trombly, C. A. (1996). Effects of left-sided movements on line bisection in unilateral neglect. *Journal of the International Neuropsychological Society*, Sep; 2 (5): 404-11.

Lindell, A. B., Jalas, M. J., Tenovu, O., Brunila, T., Voeten, M. J. y Hämäläinen, H. (2007). Clinical assessment of hemispatial neglect: evaluation of different measures and dimensions. *Clinical Neuropsychology*, May; 21 (3): 479-97.

Linden, T., Samuelsson, H., Skoog, I. y Blomstrand, C. (2005). Visual neglect and cognitive impairment in elderly patients late after stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, Mar; 111 (3): 163-8.

Luauté, J., Halligan, P., Rode, G., Rossetti, Y. y Boisson, D. (2006a). Visuo-spatial neglect: a systematic review of current interventions and their effectiveness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30 (7): 961-82.

Luauté, J., Michel, C., Rode, G., Pisella, L., Jacquin-Courtois, S., Costes, N., ... Rossetti, Y. (2006b). Functional anatomy of the

therapeutic effects of prism adaptation on left neglect. *Neurology*, 27; 66 (12): 1859-67.

Lunven, M., Thiebaut De Schotten, M., Bourlon, C., Duret, C., Migliaccio, R., Rode, G. y Bartolomeo, P. (2015). White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. *Brain*, Mar; 138 (Pt 3): 746-60. doi: 10.1093/brain/awu389

Marshall, C. R. y Maynard, R. M. (1983). Vestibular stimulation for supranuclear gaze palsy: Case Report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 64, 134-146.

Marshall, R. S. (2009). Rehabilitation Approaches to Hemineglect. *The Neurologist*, 15: 4. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181942894

Meichenbaum, D. y Goodman, J. (1971). Training impulsive children to talk to themselves: A means of developing self-control. *Journal of Abnormal Psychology*, 77, 115-126.

Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10, 309-325.

Mesulam, M. M. (2000) Attention, confusional states and neglect syndromes. En M. M. Mesulam (Eds.), *Principles of behavioural neurology* (pp. 174-256). Oxford, England: Oxford University Press.

Mizoguchi, S., Suzuki, Y., Kiyosawa, M., Mochizuki, M. y Ishii, K. (2003). Neuroimaging analysis of a case with left homonymous

hemianopia and left hemispacial neglect. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 47 (1), 59-63.

Mort, D. J., Malhotra, P., Mannan, S. K., Rorden, C., Pambakian, A., Kennard, C. y Husain, M. (2003). The anatomy of visual neglect. *Brain*, 126 (Pt 9): 1986-97.

Motomura, N., Sawada, T., Inoue, N., Asaba, H. y Sakai, T. (1988). Neuropsychological and neuropsychiatric findings in right hemisphere damaged patients. *Japanese Society of Psychiatry and Neurology*, 42: 747-752.

Muñoz-Marrón, E., Redolar-Ripoll, D. y Zulaica-Cardoso, A. (2012). New therapeutic approaches in the treatment of neglect: transcranial magnetic stimulation. *Revista de Neurología*, 1; 55 (5): 297-305.

Naidu, Y. y Chaudhuri, K. R. (2007). Transdermal rotigotine: a new non-ergot dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4 (2): 111-8.

Newport, R. y Schenk, T. (2012). Prisms and neglect: what have we learned? *Neuropsychologia*, May; 50 (6): 1080-91. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.023

Niemeier, J. P., Cifu, D. X. y Kishore, R. (2001). The lighthouse strategy: Improving the functional status of patients with unilateral

neglect after stroke and brain injury using a visual imagery intervention.

Topics in Stroke Rehabilitation, 8 (2): 10-8.

Nijboer, T. C., Kollen, B. J. y Kwakkel, G. (2012). Time course of visuospatial neglect early after stroke: A longitudinal cohort study.

Cortex, 19. doi: 10.1016/j.cortex.2012.11.006

Nitsche, M. A. y Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57 (10): 1899-1901.

Nobre, A. C., Sebestyen, G. N., Gitelman, D. R., Mesulam, M. M., Frackowiak, R. S. y Frith, C. D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain*, 120, 515-533.

Oliveri, M., Rossini, P. M., Traversa, R., Cicinelli, P., Filippi, M. M., Pasqualetti, P., ... Caltagirone, C. (1999). Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral right brain damage. *Brain*, 122, 1731-1739.

Osawa, A. y Maeshima, S. (2010). Family participation can improve unilateral spatial neglect in patients with acute right hemispheric stroke. *European Neurology*, 63 (3): 170-5. doi: 10.1159/000286517

Pandian, J. D., Arora, R., Kaur, P., Sharma, D., Vishwambaran, D. K. y Arima, H. (2014). Mirror therapy in unilateral neglect after stroke

(MUST trial): a randomized controlled trial. *Neurology*, 9; 83 (11): 1012-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000773

Parton, A., Malhotra, P. y Husain, M. (2004). Hemispatial neglect. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Jan; 75 (1): 13-21.

Pineas, H. (1931). Ein fall non reumkicher orientierungs-störung mit dsy chirle. *Zeitschrift für de ges Neurologie und Psychiatrie*, 133, 180-195.

Pizzamiglio, L., Frasca, R., Guariglia, C., Inoccia, C. y Antonucci, G. (1990). Effect of optokinetic stimulation in patients with neglect. *Cortex*, 26, 535-540.

Posner, M. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3-5.

Posner, M. I. (2008). Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129: 193-9. doi: 10.1196/annals.1417.011

Purpura, D. P. y McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28: 166-185.

Rengachary, J., He, B. J., Shulman, G. L. y Corbetta, M. (2011). A behavioral analysis of spatial neglect and its recovery after stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4 (5), 29. doi: 10.3389/fnhum.2011.00029

Rizzolatti, G. y Berti, A. (1990). Neglect as a neural representation deficit. *Revue Neurologique*, 146 (10): 626-34.

Rizzolatti, G. y Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27: 169-92.

Robertson, I. H. (1990). Anomalies in the lateralisation of omissions in unilateral left neglect. *Neuropsychologia*, 27, 157-165.

Robertson, I. H. (1999). Cognitive Rehabilitation: attention and neglect. *Trends in cognitive sciences*, 3, 385-393.

Robertson, I. H. y North, N. (1992). Spatio-motor cueing in unilateral neglect: The role of hemispace, hand and motor activation. *Neuropsychologia*, 30, 553-563.

Robertson, I. H. y North, N. (1993). Active and passive activation of left limbs: Influence on visual and sensory neglect. *Neuropsychologia*, 31, 293-300.

Robertson, I. H., Gray, J. M., Pentland, B. y Waite, L. J. (1990). Microcomputer-based rehabilitation for unilateral left visual neglect: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 71 (9): 663-8.

Robertson, I. H., Halligan, P. W. y Marshall, J. C. (1993). Prospects for the rehabilitation of unilateral neglect. En I.H. Robertson y

J.C. Marshall (Eds.), *Unilateral neglect: Clinical and experimental studies* (pp. 279-292). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Robertson, I. y Manly, T. (2004). Cognitive routes to the rehabilitation of unilateral neglect". En H. O. Karnath, A. D. Milner, and G. Vallar (Eds.), *The Cognitive and Neural Bases of Spatial Neglect* (pp. 365-373) New York: Oxford University Press.

Robertson, I. H., Mattingley, J. B., Rorden, C. y Driver, J. (1998). Phasic alerting of neglect patients overcomes their spatial deficit in visual awareness. *Nature*, Sep 10; 395 (6698): 169-72.

Robertson, I. H., Tegnèr, R., Tham, K., Lo, A. y Nimmo-Smith, I. (1995). Sustained attention training for unilateral neglect: theoretical and rehabilitation implications. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 416-430.

Rorden, C., Hjaltason, H., Fillmore, P., Fridriksson, J., Kjartansson, O., Magnusdottir, S. y Karnath, H. O. (2012). Allocentric neglect strongly associated with egocentric neglect. *Neuropsychologia*, 50 (6), 1151-1157. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.031

Rorden, C., Mattingley, J. B., Karnath, H. O. y Driver, J. (1997). Visual extinction and prior entry: Impaired perception of temporal order with intact motion perception after unilateral parietal damage. *Neuropsychologia*, 35, 421-433.

Rossetti, Y., Rode, G., Pisella, L., Farné, A., Li, L., Boisson, D. y Perenin, M. T. (1998). Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature*, 10; 395 (6698): 166-9.

Rubens, A. B. (1985). Caloric stimulation and unilateral visual neglect. *Neurology*, Jul; 35 (7): 1019-24.

Sacks, O. (1985). *The Man Who Mistook His Wife for a Hat, and Other Clinical Tales*. New York: Summit Books/Simon & Schuster.

Saevarsson, S., Halsband, U. y Kristjánsson, A. (2011). Designing rehabilitation programs for neglect: could 2 be more than 1+1? *Applied Neuropsychology*, Apr; 18 (2): 95-106. doi: 10.1080/09084282.2010.547774

Saevarsson, S., Kristjánsson, A., Hildebrandt, H. y Halsband, U. (2009). Prism adaptation improves visual search in hemispatial neglect. *Neuropsychologia*, 47 (3): 717-25. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.11.026

Saj, A., Verdon, V., Vocat, R. y Vuilleumier, P. (2012). 'The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect' also depends on clinical tests. *Brain*, 135: e207. doi: 10.1093/brain/awr227

Sapir, A., Kaplan, J. B., He, B. J. y Corbetta, M. (2007). Anatomical correlates of directional hypokinesia in patients with hemispatial neglect. *Journal of Neuroscience*, 27, 4045-4051.

Schendel, K. L. y Robertson, L. C. (2002). Using reaction time to assess patients with unilateral neglect and extinction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Oct; 24 (7): 941-50.

Schindler, I. y Kerkhoff, G. (1997). Head and trunk orientation modulate visual neglect. *NeuroReport*, 8: 2681-2685.

Schindler, I., Kerkhoff, G., Karnath, H. O., Keller, I. y Goldenberg, G. (2002). Neck muscle vibration induces lasting recovery in spatial neglect. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Oct; 73 (4): 412-9.

Schwartz, A. S., Marchok, P. L., Kreinick, C., K. y Flynn, R. E. (1979). The asymmetric lateralization of tactile extinction in patients with unilateral cerebral dysfunction. *Brain*, 102: 669-84.

Serences, J. T. y Yantis, S. (2006). Selective visual attention and perceptual coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 38-45.

Serfaty, C., Soroker, N., Glicksohn, J., Sepkuti, J. y Myslobodsky, M. S. (1995). Does monocular viewing improve target detection in hemispatial neglect? *Restorative Neurology and Neuroscience*, 9, 77-83.

Serino, A., Angeli, V., Frassinetti, F. y Làdavas, E. (2006). Mechanisms underlying neglect recovery after prism adaptation. *Neuropsychologia*, 44 (7): 1068-78.

Serino, A., Barbiani, M., Rinaldesi, M. L. y Làdavas, E. (2009). Effectiveness of prism adaptation in neglect rehabilitation: a controlled trial study. *Stroke*, 40 (4): 1392-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.530485

Serino, A., Bonifazi, S., Pierfederici, L. y Làdavas, E. (2007). Neglect treatment by prism adaptation: what recovers and for how long. *Neuropsychological Rehabilitation*, 17 (6): 657-87.

Seyal, M., Masuoka, L. K. y Browne, J. K. (1992). Suppression of cutaneous perception by magnetic pulse stimulation of the human brain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 85 (6), 397-401.

Seyal, M., Siddiqui, I. y Hundal, N. S. (1997). Suppression of spatial localization of a cutaneous stimulus following transcranial magnetic pulse stimulation of the sensorimotor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 05, 24-28.

Shinoura, N., Suzuki, Y., Yamada, R., Tabei, Y., Saito, K. y Yagi, K. (2009). Damage to the right superior longitudinal fasciculus in the inferior parietal lobe plays a role in spatial neglect. *Neuropsychologia*, 47: 2600-3. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.010

Shulman, G. L. (1984). An asymmetry in the control of eye movements and shifts of attention. *Acta Psychologica*, Feb; 55 (1): 53-69.

Silberpfenning, J. (1941). Contributions to the problem of eye movements. III. Disturbances of ocular movements with pseudohemianopia in frontal tumors. *Confinia Neurologica*, 4, 1-13.

Silver, M. A., Ress, D. y Heeger, D. J. (2005). Topographic maps of visual spatial attention in human parietal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 94, 1358-1371.

Silveri, M. C., Ciccarelli, N. y Cappa, A. (2011). Unilateral spatial neglect in degenerative brain pathology. *Neuropsychology*, Sep; 25 (5): 554-66. doi: 10.1037/a0023957

Smania, N., Bazoli, F., Piva, D. y Guidetti, G. (1997). Visuomotor imagery and rehabilitation of neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Apr; 78 (4): 430-6.

Smania, N., Fonte, C., Picelli, A., Gandolfi, M. y Varalta, V. (2013). Effect of eye patching in rehabilitation of hemispatial neglect. *Frontiers in Human Neuroscience*, Sep 2; 7: 527. doi: 10.3389/fnhum.2013.00527

Sparing, R., Thimm, M., Hesse, M. D., Küst, J., Karbe, H. y Fink, G. R. (2009). Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain*, 132 (Pt 11): 3011-20. doi: 10.1093/brain/awp154

Sprague, J. M. (1966). Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science*, 153, 1544-1547.

Sprague, J. M., Chambers, W. W. y Stellar, E. (1961). Attentive, affective and adaptive behavior in the cat. *Science*, 133: 165-73.

Sprague, J. M. y Meikle, T. H. (1965). The role of the superior colliculus in visually-guided behavior. *Experimental Neurology*, 11, 115-146.

Sturm, W., Longoni, F., Weis, S., Specht, K., Herzog, H., Vohn, R., ... Willmes, K. (2004). Functional reorganisation in patients with right hemisphere stroke after training of alertness: a longitudinal PET and fMRI study in eight cases. *Neuropsychologia*, 42 (4): 434-50.

Sunwoo, H., Kim, Y. H., Chang, W. H., Noh, S., Kim, E. J. y Ko, M. H. (2013). Effects of dual transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral visuospatial neglect. *Neuroscience Letters*, 25; 554:94-8. doi: 10.1016/j.neulet.2013.08.064

Szczepanski, S. M., Konen, C. S. y Kastner, S. (2010). Mechanisms of spatial attention control in frontal and parietal cortex. *Journal of Neuroscience*, 30, 148-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3862-09.2010

Theeuwes, J., Belopolsky, A. y Olivers, C. N. (2009). Interactions between working memory, attention and eye movements. *Acta Psychologica*, 132, 106-114. doi: 10.1016/j.actpsy.2009.01.005

Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G. M. y Catani, M. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nature Neuroscience*, 14: 1245-6. doi: 10.1038/nn.2905

Thiebaut de Schotten, M., Tomaiuolo, F., Aiello, M., Merola, S., Silvetti, M., Lecce, F., ... Doricchi, F. (2014). Damage to white matter pathways in subacute and chronic spatial neglect: a group study and 2 single-case studies with complete virtual 'in vivo' tractography dissection. *Cerebral Cortex*, 24: 691-706. doi: 10.1093/cercor/bhs351

Thiebaut de Schotten, M., Urbanski, M., Duffau, H., Volle, E., Lévy, R., Dubois, B. y Bartolomeo, P. (2005). Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science*, 309: 2226-8.

Thomalla, G., Glauche, V., Weiller, C. y Rother, J. (2005). Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76: 266-268.

Tomaiuolo, F., Voci, L., Bresci, M., Cozza, S., Posteraro, F., Oliva, M. y Doricchi, F. (2010). Selective visual neglect in right brain damaged patients with splenial interhemispheric disconnection. *Experimental Brain Research*, Oct; 206 (2): 209-17. doi: 10.1007/s00221-010-2230-6

Tsang, M. H., Sze, K. H. y Fong, K. N. (2009). Occupational therapy treatment with right half-field eye-patching for patients with subacute stroke and unilateral neglect: a randomised controlled trial. *Disability and Rehabilitation*, 31 (8): 630-7. doi: 10.1080/09638280802240621

Umarova, R. M., Reisert, M., Beier, T. U., Kiselev, V. G., Klöppel, S., Kaller, C. P., ... Weiller, C. (2014). Attention-network specific alterations of structural connectivity in the undamaged white matter in acute neglect. *Human Brain Mapping*, 35: 4678-92. doi: 10.1002/hbm.22503

Urbanski, M., Thiebaut de Schotten, M., Rodrigo, S., Catani, M., Oppenheim, C., Touzé, E., ... Bartolomeo, P. (2008). Brain networks of spatial awareness: evidence from diffusion tensor imaging tractography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79: 598-601.

Urbanski, M., Thiebaut de Schotten, M., Rodrigo, S., Oppenheim, C., Touzé, E., Méder, J-F., ... Bartolomeo, P. (2011). DTI-MR tractography of white matter damage in stroke patients with neglect.

Experimental Brain Research, 208: 491-505. doi: 10.1007/s00221-010-2496-8

Vallar, G. y Perani, D. (1986). The anatomy of unilateral neglect after righthemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man. *Neuropsychologia*, 24, 609-622.

Vandenberghe, R., Duncan, J., Dupont, P., Ward, R., Poline, J. B., Bormans, G., ... Orban, G. A. (1997). Attention to one or two features in left or right visual field: a positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, 17, 3739-3750.

Vangkilde, S. y Habekost, T. (2010). Finding Wally: prism adaptation improves visual search in chronic neglect. *Neuropsychologia*, 48 (7): 1994-2004. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.020

Vossel, S., Eschenbeck, P., Weiss, P. H., Weidner, R., Saliger, J., Karbe, H. y Fink, G. R. (2011). Visual extinction in relation to visuospatial neglect after right-hemispheric stroke: quantitative assessment and statistical lesion-symptom mapping. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Aug; 82 (8): 862-8. doi: 10.1136/jnnp.2010.224261

Wagenaar, R. C., van Wieringen, P. C., Netelenbos, J. B., Meijer, O. G. y Kuik, D. J. (1992). The transfer of scanning training effects in

visual inattention after stroke: five single-case studies. *Disability and Rehabilitation*, 14 (1): 51-60.

Wang, W., Zhang, X., Ji, X., Ye, Q., Chen, W., Ni, J., ... Shan, C. (2015). Mirror neuron therapy for hemispatial neglect patients. *Science Reports*, Mar 2; 5:8664. doi: 10.1038/srep08664

Wiat, L., Côme, A. B., Debelleix, X., Petit, H., Joseph, P. A., Mazaux, J. M. y Barat, M. (1997). Unilateral neglect syndrome rehabilitation by trunk rotation and scanning training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78: 424-29.

Wilkinson, D., Sakel, M., Camp, S. J. y Hammond, L. (2012). Patients with hemispatial neglect are more prone to limb spasticity, but this does not prolong their hospital stay. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93: 1191-1195. doi: 10.1016/j.apmr.2012.01.010

Williams, G. V. y Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, 17; 376 (6541): 572-5.

Wojciulik, E., Rorden, C., Clarke, K., Husain, M. y Driver, J. (2004). Group study of an "undercover" test for visuospatial neglect: invisible cancellation can reveal more neglect than standard cancellation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75 (9): 1356-8.

Wu, C. Y., Wang, T. N., Chen, Y. T., Lin, K. C., Chen, Y. A., Li, H. T. y Tsai, P. L. (2013). Effects of constraint-induced therapy combined with eye patching on functional outcomes and movement kinematics in poststroke neglect. *American journal of occupational therapy*, Mar-Apr; 67 (2): 236-45. doi: 10.5014/ajot.2013.006486

Yue, Y., Song, W., Huo, S. y Wang, M. (2012). Study on the occurrence and neural bases of hemispatial neglect with different reference frames. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93, 156-162. doi: 10.1016/j.apmr.2011.07.192

Zeloni, G., Farnè, A. y Baccini, M. (2002). Viewing less to see better. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73 (2), 195-198.

Zucchella, C., Capone, A., Codella, V., Vecchione, C., Buccino, G., Sandrini, G., ... Bartolo, M. (2014). Assessing and restoring cognitive functions early after stroke. *Functional Neurology*, Dec 16: 1-8.

