

REALIDAD VIRTUAL: UN NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO EN EL MANEJO DE PATOLOGÍAS DE BASE NEUROLÓGICA Y CURSO CRÓNICO. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE



Universidad de Jaén

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

Tesis Doctoral

Irene Cortés Pérez

Dirigida por:
Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez
y Dr. D. Esteban Obrero Gaitán

Jaén, 2022



Universidad de Jaén

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL



REALIDAD VIRTUAL: UN NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO EN EL MANEJO DE PATOLOGÍAS DE BASE NEUROLÓGICA Y CURSO CRÓNICO. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE

**PRESENTADA POR:
D^a. IRENE CORTÉS PÉREZ**

**DIRIGIDA POR:
DRA. D^a. MARÍA CATALINA OSUNA PÉREZ
DR. D. ESTEBAN OBRERO GAITÁN**

JAÉN, 14 DE DICIEMBRE DE 2021

*A las dos mujeres de mi vida, mi madre Victoria y mi
abuela Luisa. Gracias por haberme dado tanto.*

*A todos los que han creído en este proyecto y me han
ayudado de una manera u otra a hacerlo realidad.*



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE JAÉN

**REALIDAD VIRTUAL: UN NUEVO
ENFOQUE TERAPÉUTICO EN EL
MANEJO DE PATOLOGÍAS DE BASE
NEUROLÓGICA Y CURSO CRÓNICO.
ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA
CIENTÍFICA DISPONIBLE**

Irene Cortés Pérez

Directores de Tesis:

Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez

Dr. D. Esteban Obrero Gaitán

PhD
Profesora Contratada Doctora
Universidad de Jaén

PhD
Profesor Sustituto Interino
Universidad de Jaén

Jaén, 14 de Diciembre de 2021



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE JAÉN

Profesora Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez
Profesora Contratada Doctora

Profesor Dr. D. Esteban Obrero Gaitán
Profesor Sustituto Interino

Departamento de Ciencias de la Salud
Universidad de Jaén

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La **Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez** y el **Dr. D. Esteban Obrero Gaitán** como Directores de la Tesis Doctoral titulada **“REALIDAD VIRTUAL: UN NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO EN EL MANEJO DE PATOLOGÍAS DE BASE NEUROLÓGICA Y CURSO CRÓNICO. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE”** realizada por **D^a. Irene Cortés Pérez** en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo firmo para dar cumplimiento a los **Reales Decretos 56/2005 y 778/98**, en Jaén
a 13 de Diciembre de 2021.

Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez

Dr. D. Esteban Obrero Gaitán

Departamento de Ciencias de la Salud
Paraje Las Lagunillas, s/n – Edificio B3 – 23071- Jaén
Tel. (+34) 953 21 18 51 – Fax (+34) 953 21 29 43

Índice

LISTA DE PUBLICACIONES	7
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	11
SUMMARY	15
RESUMEN	21
INTRODUCCIÓN	27
1. Realidad Virtual	27
1.1. Realidad Virtual No Inmersiva	29
1.2. Realidad Virtual Semi-Inmersiva	31
1.3. Realidad Virtual Inmersiva	34
1.4. Sensores Hápticos para Realidad Virtual	39
1.5. Ventajas de los Dispositivos de Realidad Virtual	41
2. Patologías de Base Neurológica y Curso Crónico	43
2.1. Esclerosis Múltiple	43
2.1.1. Realidad Virtual y Esclerosis Múltiple	47
2.2. Otras Patologías del SNC	48
2.2.1. Accidente Cerebro Vascular	48
2.2.1.1. Realidad Virtual y Accidente Cerebro Vascular	51
2.2.2. Parálisis Cerebral Infantil	52
2.2.2.1. Realidad Virtual y Parálisis Cerebral Infantil	54
2.2.3. Enfermedad de Parkinson	55
2.2.3.1. Realidad Virtual y Enfermedad de Parkinson	57
2.3. Síndrome de Fibromialgia	58
2.3.1. Realidad Virtual y Fibromialgia	60
3. Plasticidad Neuronal.....	61
JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA DE LA TESIS DOCTORAL.....	67
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
MATERIAL Y MÉTODOS	77
1. Guías para la elaboración de las revisiones y registro	80

2. Etapa de búsqueda bibliográfica	81
3. Etapa de selección de los estudios	82
4. Etapa de extracción de datos	83
5. Etapa de evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	84
6. Etapa de evaluación de la calidad de la evidencia	86
7. Etapa de análisis estadístico de datos	87
8. Etapa de análisis adicionales	89
TRABAJO CIENTÍFICO Y RESULTADOS.....	93
<i>Estudio 1. Leap Motion Controller Video Game-Based Therapy for Upper Extremity Motor Recovery in Patients with Central Nervous System Diseases. A Systematic Review with Meta-Analysis</i>	<i>95</i>
<i>Estudio 2. Virtual Reality-Based Therapy Improves Fatigue, Impact, and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. A Systematic Review with a Meta-Analysis.....</i>	<i>119</i>
<i>Estudio 3. Virtual Reality Improves Balance and Reduces Fear of Falling in Patients with Multiple Sclerosis. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i>	<i>145</i>
<i>Estudio 4. Virtual Reality-Based Therapy Reduces the Disabling Impact of Fibromyalgia Syndrome in Women: Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i>	<i>187</i>
DISCUSIÓN GENERAL.....	213
CONCLUSIONES	227
Estudio 1	227
Estudio 2	228
Estudio 3	228
Estudio 4	229
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	233
AGRADECIMIENTOS	269

Lista de Publicaciones

LISTA DE PUBLICACIONES

Este trabajo de Tesis Doctoral se redacta bajo el formato “compendio de artículos” y está compuesto por cuatro artículos científicos que se detallan a continuación, de los cuales 3 han sido publicados en revistas científicas de impacto internacional dentro del primer cuartil del *Journal Citation Report* en 2021 y otro se encuentra enviado y en estado de “revisión” en una revista de la misma categoría a las anteriores.

- I. Cortés-Pérez, I.; Zagalaz-Anula, N.; Montoro-Cárdenas, D.; Lomas-Vega, R.; Obrero-Gaitán, E.; Osuna-Pérez, M.C. Leap Motion Controller Video Game-Based Therapy for Upper Extremity Motor Recovery in Patients with Central Nervous System Diseases. A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sensors* 2021, 21, 2065. Published 2021 March 15. <https://doi.org/10.3390/s21062065>
- II. Cortés-Pérez, I.; Sánchez-Alcalá, M.; Nieto-Escámez, F.A.; Castellote-Caballero, Y.; Obrero-Gaitán, E.; Osuna-Pérez, M.C. Virtual Reality-Based Therapy Improves Fatigue, Impact, and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Sensors* 2021, 21, 7389. Published 2021 November 6. <https://doi.org/10.3390/s21217389>
- III. Cortés-Pérez, I.; Osuna-Pérez, M.C.; Montoro-Cárdenas, D.; Lomas-Vega, R.; Obrero-Gaitán, E.; Nieto-Escámez, F.A. “Virtual Reality Improves Balance and Reduces Fear of Falling in Patients with Multiple Sclerosis. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”. *BMC Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. Sometido a la revista el día 14/12/2021 (en estado de revisión).
- IV. Cortés-Pérez I, Zagalaz-Anula N, Ibancos-Losada MdR, Nieto-Escámez FA, Obrero-Gaitán E, Osuna-Pérez MC. Virtual Reality-Based Therapy Reduces the Disabling Impact of Fibromyalgia Syndrome in Women: Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(11):1167. Published 2021 November 9. <https://doi.org/10.3390/jpm11111167>

Lista de Abreviaturas

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Realidad Virtual	RV
Terapia Basada en Realidad Virtual	TBRV
Síndrome de Fibromialgia	SFM
Realidad Virtual No Inmersiva	RVNI
Realidad Virtual Semi-Inmersiva	RVSI
Realidad Virtual Inmersiva	RVI
Parálisis Cerebral Infantil	PCI
Esclerosis Múltiple	EM
Enfermedad de Parkinson	EP
Accidente Cerebro Vascular	ACV
Leap Motion Controller	LMC
Sistema Nervioso	SN
Sistema Nervioso Central	SNC
Sistema Nervioso Periférico	SNP
Sistema Nervioso Autónomo	SNA
Patologías del Sistema Nervioso	PSN
Terapia Convencional	TC
Sensibilización Central	SC
Terapia Robótica de Asistencia a la Marcha	TRAM
Terapia Convencional Basada en Ejercicio Físico	TCBEF
Diferencia de Medias Estandarizada	DME
Intervalo de Confianza al 95%	IC 95%
Diferencia de Medias	DM
Cambio Clínico Mínimamente Relevante	CCMR

Summary

SUMMARY

Virtual Reality (VR) is defined as the use of simulations based in computerized software and hardware, giving users the opportunity to be included and interact in virtual environments, sometimes similar to those in the real world, and in others created for a specific purpose in a setting that does not have to correspond to real life. VR devices favor the integration of the user in the virtual world through immersion and presence, thus achieving a feeling of realism in a scenario that is not real. Depending on the level of immersion and presence (from low to high), there are several VR modalities, such as non-immersive virtual reality, semi-immersive virtual reality and immersive virtual reality. The devices within each modality vary substantially, from the point that, at the lowest exposure levels, the visualization of the images is two-dimensional and the objects are manipulated with manual controllers, while, at the 360-degree exposure, the system allows you to recognize your own hands, introduce them into the virtual world and use them to interact with virtual objects.

In the last decade there has been a growing interest in the application of VR devices in the field of rehabilitation. VR-based therapy (VRBT) consists of the use of different VR modalities in the approach to motor, sensory, balance, functional and psychocognitive symptoms experienced by patients with neurological damage and/or musculoskeletal pathology. It is based on the principles of repetitive practice, constant feedback and multimodal and multisensory stimulation in different simulated environments, which is why it is considered a new therapeutic approach to implement classic treatment protocols. There is a large scientific production on the effectiveness of VR in neurological pathologies with very positive results. However, there is no common position regarding its effectiveness is greater when used alone or as complementary therapy combined with conventional therapy (CT), which could lead to a decrease in its full therapeutic potential and even in your choice as an alternative treatment in the field of neurorehabilitation. Therefore, the objective of this Doctoral Thesis is to compile all the scientific evidence available on the use of VRBT in chronic pathologies and neurological affection, in order to analyze its efficacy, either alone or in combination with CT.

To respond to this objective, a total of four systematic reviews with meta-analyses were carried out between 2020 and 2021. All the reviews were carried out in accordance with the standards contained in the PRISMA guideline. All the methodological phases of each study follow a common pattern and were carried out in pairs. The objective is to carry out a quantitative synthesis of the available evidence from the collection of clinical trials that analyze the effect of VRBT (alone or in combination with other therapies) compared to usual care or other interventions on the variables and population of interest in each case. The meta-analyses were performed following a random effects model and the effect was expressed as the standardized mean difference (SMD) with its 95% confidence intervals (95% CI). Where possible, the Mean Difference (MD) was calculated and this value was compared to the Minimally Relevant Clinical Change (CCMR) for that measure. Publication bias was analyzed using Egger's test and the Trim-and-Fill method, and Higgins' degree of inconsistency was used to measure heterogeneity. Finally, a sensitivity analysis was performed to analyze the contribution of each study to the overall result.

The main findings of the studies were: (1) The VR haptic sensor, Leap Motion, is effective in improving mobility of the upper plegic limb (SMD 0.9, 95% CI 0.4-1.4) and function-oriented mobility (SMD 1.3; 95% CI 0.8-1.7) in patients with cerebrovascular accident, as well as grip strength (SMD 0.4; 95% CI 0, 03-0.9) and gross manual dexterity (SMD 0.7; 95% CI 0.2-1.1) of the most affected upper limbs in patients with different non-acute neurological disorders other than stroke (multiple sclerosis [MS], infantile cerebral palsy and Parkinson's disease). (2) In patients with MS, VRBT has shown a beneficial effect compared to CT or usual care on fatigue (SMD -0.3, 95% CI -0.6-0.6) and quality of life in general (SMD 0.5, 95% CI 0.2-0.7)); (3) as well as in different dimensions of balance, functional (SMD 0.8; 95% CI 0.4-1.1), dynamic (SMD -0.3; 95% CI -0.4 -0.1) and reduced fear of falling (SMD -1; 95% CI -2 -0.07). (4) Finally, regarding fibromyalgia syndrome, TBRV appears to be effective in reducing its impact (SMD -0.6, 95% CI -0.9 -0.3), pain (SMD -0.4; 95% CI: -0.6 -0.2), fatigue (-0.5, 95% CI -1 -0.1), anxiety (SMD -0.47, 95% CI: -0.91 -0.03) and depression (SMD -0.46, 95% CI -0.76 -0.16), as well as an increase in quality of life (SMD 0.5, 95% CI %: 0, 3 to 0.8), aerobic capacity (SMD 0.32, 95% CI 0.004 to 0.63) and dynamic balance (SMD -07.6, 95% CI -1.12 to -0.39), compared to exercise CT or usual care.

In conclusion, VRBT can be considered an effective therapeutic tool in the improvement of motor, balance and psychological disorders associated with different neurological pathologies of chronic course, compared to CT or usual care.

Keywords: *Virtual Reality; Neurorehabilitation; Multiple Sclerosis; Stroke; Cerebral Palsy; Parkinson's Disease; Fibromyalgia; Upper Extremity; Postural Balance; Fatigue; Quality of Life.*

Resumen

RESUMEN

La Realidad Virtual (RV) se define como el uso de simulaciones que utilizan software y hardware computerizados otorgando a los/as usuarios/as la oportunidad de ser incluidos/as e interactuar en entornos virtuales, en ocasiones similares a los del mundo real, y en otras creados para un fin concreto en un escenario que no tiene por qué guardar correspondencia con la vida real. Los dispositivos de RV favorecen la integración del usuario en el mundo virtual a partir de la inmersión y la presencia, logrando así una sensación de realismo en un escenario que no es real. En función del nivel de inmersión y presencia (de menor a mayor), existen varias modalidades de RV, tales como la RV no inmersiva (RVNI), la RV semi-inmersiva (RVSI) y la RV inmersiva (RVI). Los dispositivos dentro de cada modalidad varían sustancialmente, desde el punto que, en los niveles de menor exposición, la visualización de las imágenes es bidimensional y los objetos se manipulan con controladores manuales, mientras que, en la exposición en 360 grados, el sistema permite reconocer las propias manos, introducirlas en el mundo virtual y utilizarlas para interactuar con los objetos virtuales.

En la última década se ha producido un interés creciente por la aplicación de los dispositivos de RV en el campo de la rehabilitación. La terapia basada en RV (TBRV) consiste en la utilización de las diferentes modalidades de RV en el abordaje de síntomas motores, sensoriales, del equilibrio, funcionales y psico-cognitivos que experimentan pacientes con daño neurológico y/o patología músculo-esquelética. Se basa en los principios de la práctica repetitiva, el feedback constante y la estimulación multimodal y multi-sensorial en distintos entornos simulados y por ello se considera como un nuevo enfoque terapéutico para implementar los protocolos clásicos de tratamiento. Existe una gran producción científica en cuanto a la efectividad de la RV en patologías neurológicas con resultados muy positivos. Sin embargo, no se aprecia una postura común en cuanto a su efectividad ni tampoco en cuanto a si su efecto es mayor cuando se utiliza de forma aislada o como terapia complementaria combinada con la terapia convencional (TC), lo que podría conllevar a una disminución de todo su potencial terapéutico e incluso de su elección como alternativa de tratamiento en el campo de la neurorrehabilitación. Por ello, el objetivo de esta Tesis Doctoral es recopilar toda la evidencia científica disponible

en cuanto al uso de la TBRV en patologías de base neurológica y curso crónico, con el ánimo de analizar su efectividad, bien por sí sola, o cuando es combinada con la TC.

Para dar respuesta a dicho objetivo, se llevan a cabo un total de cuatro revisiones sistemáticas con meta-análisis entre los años 2020 y 2021. Todas las revisiones se realizaron de acuerdo a los estándares contenidos en la guía PRISMA. Todas las fases metodológicas de cada estudio siguen un patrón común, y fueron realizadas por pares. Se pretende realizar una síntesis cuantitativa de la evidencia disponible a partir de la recopilación de ensayos clínicos que analicen el efecto de la TBRV (sola o combinada con otras terapias) en comparación a los cuidados habituales u otras intervenciones sobre las variables y la población de interés en cada caso. Los meta-análisis se realizan siguiendo un modelo de efectos aleatorios y el efecto se expresó como la Diferencia de Medias Estandarizada (DME) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Cuando fue posible se calculó la Diferencia de Medias (DM) y dicho valor se comparó con el Cambio Clínico Mínimamente Relevante (CCMR) para esa medida. El sesgo de publicación se analizó con el test de Egger y el método Trim-and-Fill, y para medir la heterogeneidad se usó el grado de inconsistencia de Higgins. Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para analizar la contribución de cada estudio en el resultado global.

Los principales hallazgos de los estudios fueron: (1) El sensor háptico de RV, Leap Motion, es efectivo para mejorar la movilidad del miembro superior pléjico (DME 0.9; IC 95% 0.4-1.4) y la movilidad orientada a la función (DME 1.3; IC 95% 0.8-1.7) en pacientes con accidente cerebro vascular (ACV), así como la fuerza de prensión (DME 0.4; IC 95% 0.03-0.9) y la destreza manual gruesa (DME 0.7; IC 95% 0.2-1.1) del miembro superior más afecto en pacientes con diferentes alteraciones neurológicas no agudas distintas al ACV (esclerosis múltiple [EM], parálisis cerebral infantil [PCI] y enfermedad de Parkinson [EP]). (2) En pacientes con EM, la TBRV ha mostrado un efecto beneficioso en comparación a la TC o los cuidados habituales sobre la fatiga (DME -0.3; IC 95% -0.6 -0.6) y la calidad de vida global (DME 0.5; IC 95% 0.2-0.7); (3) así como en diferentes dimensiones del equilibrio, funcional (DME 0.8; IC 95% 0.4-1.1), dinámico (DME -0.3; IC 95% -0.4 -0.1) y reducción del miedo a caer (DME -1; IC 95% -2 -0.07). (4) Finalmente, sobre el Síndrome de Fibromialgia, la TBRV, parece ser efectiva para reducir su impacto (DME -0.6; IC 95% -0.9 -0.3), el dolor (DME -0.4, IC 95% -0.6 -0.2), la fatiga (-0.5; IC 95% -1 -0.1), la ansiedad (DME -0.47; IC 95% -0.91 -0.03) y la depresión (DME -0.46; IC 95% -0.76

-0.16), así como incrementar la calidad de vida (DME 0.5; IC 95% 0.3, 0.8), la capacidad aeróbica (DME 0.32; IC 95% 0.004, 0.63) y el equilibrio dinámico (DME -07.6; IC 95% -1.12 -0.39), en comparación a la TC basada en ejercicios o los cuidados habituales.

Como conclusión, se puede considerar a la TBRV como una herramienta terapéutica efectiva en la mejora de la alteración motora, del equilibrio y psicológica asociada a diferentes condiciones neurológicas de curso crónico, en comparación a la TC o los cuidados habituales.

Palabras clave: *Realidad Virtual; Neurorrehabilitación; Esclerosis Múltiple; Accidente Cerebro Vascular; Parálisis Cerebral Infantil; Enfermedad de Parkinson; Síndrome de Fibromialgia; Extremidad Superior; Equilibrio; Fatiga; Calidad de Vida.*

Introducción

INTRODUCCIÓN

1. REALIDAD VIRTUAL

En la última década, y especialmente en los últimos cinco años, se ha producido un interés creciente por el uso de las nuevas tecnologías en el ámbito de la salud. Dispositivos tecnológicos como los Smartphone, las pulseras inteligentes, los visores tridimensionales (gafas), las asistencias y/o exoesqueletos robóticos, o los dispositivos de realidad virtual (RV), son los más utilizados con fines diagnósticos y terapéuticos por los distintos profesionales sanitarios, especialmente aquellos relacionados con la Medicina Física y la Rehabilitación. Alteraciones motoras, como la movilidad; sensoriales, como el equilibrio; funcionales, como la calidad de vida; psicológicas como la ansiedad y depresión; y cognitivas como la función ejecutiva, son los principales desórdenes sobre los que puede ejercer un efecto positivo estas nuevas tecnologías, en especial la RV. La terapia basada en RV (TBRV) comprende tanto la rehabilitación de habilidades motoras (1) y del equilibrio (2), como la aplicada a la mejora de las funciones psicológico-cognitivas (3) y sensoriales, como el dolor(4). Se basa en los principios de la práctica repetitiva, el feedback que recibe el propio individuo con el dispositivo de RV y la estimulación multimodal y multi-sensorial en distintos entornos simulados(5). La TBRV representa un nuevo enfoque terapéutico para implementar los protocolos clásicos de tratamiento en pacientes con alteraciones neurológicas de diversa índole (daño cerebral adquirido (6), lesión medular (7), enfermedades neurodegenerativas (8), del desarrollo (9) o desmielinizantes (10) y otras como el trastorno del espectro autista (11)); alteraciones músculo-esqueléticas (12); o cuadros dolorosos de curso crónico como el síndrome de la Fibromialgia (SFM) (13), el dolor neuropático (14), oncológico (15) o el síndrome del dolor regional complejo (16). Otra aplicación novedosa de la TBRV es su utilización en el control del dolor en cirugías ambulatorias (17) o en el manejo de la ansiedad durante el período de espera a una intervención quirúrgica en niños/as (18). De manera adicional, recientemente y motivado por la pandemia de la COVID-19, existe una ebullición científica en cuanto al interés de la RV como herramienta didáctica en diferentes áreas de conocimiento, entre las que destacan las Ciencias de la Salud (19,20), y especialmente la disciplina de Fisioterapia (21).

Weiss, PL y cols. (2006) definen la RV como el uso de simulaciones interactivas que utilizan softwares y hardware computerizados otorgando a los/as usuarios/as la oportunidad de ser incluidos/as en entornos virtuales similares a los del mundo real e interactuar con objetos virtuales que reconocen como reales (22). Otra definición de RV hace referencia a la proyección de una serie de imágenes bidimensionales y/o tridimensionales para recrear un entorno virtual y simulado que el individuo reconoce como semejante a los de la vida real y que contienen objetos virtuales con los que el individuo interacciona con sus propias manos o a partir de controladores manuales, como *trackpads*, ratones (*trakcballs*) o mandos de videojuegos (*joysticks*), entre otros (23). En ese mundo recreado de manera virtual, el sujeto puede recibir retroalimentación visual a partir de una pantalla digital (que puede ser de diverso tamaño y con la característica o no de permitir la interacción táctil), o a través de un visor cefálico a modo de gafas que se acoplan a la cabeza del participante (24). Los dispositivos de RV, especialmente los más avanzados, también permiten al individuo recibir otra serie de estimulaciones distintas a la visual, tales como la retroalimentación auditiva y táctil mientras se desarrolla una actividad, permitiendo así una mayor inmersión del participante en el mundo virtual. La retroalimentación visual, auditiva y táctil permiten a los dispositivos de RV exponer a un individuo a un entorno multi-sensorial el cual puede incrementar el efecto positivo de dicha terapia sobre las distintas condiciones patológicas que presente.

Todos los dispositivos de RV se basan en dos características: la presencia y la inmersión. Por un lado, la presencia hace referencia a la sensación percibida por el participante de estar dentro de un entorno virtual similar al mundo real (25). Mientras que la inmersión, está vinculada al realismo sensorial experimentado y a las posibilidades de interacción con el entorno virtual (26). Los últimos avances en el mundo de los dispositivos comerciales de RV han permitido potenciar estas dos características inherentes al realismo virtual a través de la visualización de escenarios virtuales en 360 grados (27) o a la creación de guantes virtuales con sistemas de estimulación táctil y vibración, entre los que destacan *Sensors XR*, un proyecto pionero con sello andaluz creado por la empresa de base tecnológica Neurodigital Technologies SL, situada en Almería.

En función del nivel de inmersión y presencia (de menor a mayor) los entornos virtuales en los que se introduce al paciente pueden ser no inmersivos, semi-inmersivos o inmersivos, dando lugar a las tres modalidades de dispositivos de RV: RV no inmersiva (RVNI), RV semi-inmersiva (RVSI) y RV inmersiva (RVI) (28). Los dispositivos dentro de cada modalidad varían sustancialmente, hasta el punto que, mientras que, en los niveles de menor exposición, los objetos se manipulan con controladores manuales, en la exposición en 360 grados, el sistema permite reconocer las propias manos del paciente reproduciendo los movimientos de sus articulaciones y gestos dentro del mundo virtual.



Figura 1. Ilustración y definición de Realidad Virtual

Fuente: Elaboración Propia.

1.1. REALIDAD VIRTUAL NO INMERSIVA

La RVNI consiste en la proyección en pantallas bidimensionales de entornos virtuales con dispositivos periféricos como pueden ser las consolas de videojuegos comerciales o los ordenadores (29). LA RVNI permite a los pacientes ser observadores (30) del mundo virtual proyectado e interactuar con él y los elementos que lo componen mediante el uso de *trackpads*, *trackballs*, *joysticks* u otros dispositivos hápticos (31,32). El mundo virtual en el que se interactúa en estos dispositivos no inmersivos es dependiente del uso de videojuegos, y se caracterizan por ser fáciles de utilizar, económicos, accesibles y con un gran potencial de uso domiciliario (33), por lo que se ha generado una gran producción científica acerca de su uso en la recuperación de alteraciones en diversas patologías neurológicas (28,34) y músculo-esqueléticas que cursan con dolor (35), especialmente en la recuperación de la funcionalidad del miembro superior (36) y el equilibrio (37).

Los dispositivos de RVNI se encuentran entre las herramientas de RV más prometedoras para diseñar programas de Fisioterapia debido al gran potencial de rehabilitación mostrado (38). Sin embargo, estos sistemas cuentan con una serie de limitaciones: (1) reducen la conciencia postural y los movimientos de las extremidades ya que la retroalimentación se proporciona a través de un avatar (39); (2) no permiten la personalización del entorno virtual ni integran múltiples factores ambientales que podrían tener un impacto positivo en el individuo (40); (3) no son capaces de proporcionar tareas de entrenamiento apropiadas a personas con deterioro cognitivo (41); y (4), en la mayoría de los casos, son dependientes de juegos comerciales ya creados. Aun así, mantienen el componente multi-sensorial que resulta fundamental para la recuperación de los déficits sensorio-motores.

En el mercado existen diversos sistemas de RVNI comerciales tales como Nintendo® Wii o Nintendo Wii®-U, Microsoft Xbox®, Kinect® o Play Station® Move. Entre ellos, el sistema más utilizado en la investigación y la práctica clínica de los desórdenes neurológicos y ortopédicos es la consola de videojuegos Nintendo® Wii, con el accesorio Wii Balance Board, la cual favorece la realización de movimientos funcionales amplios, una participación muy activa por parte del participante y no es dependiente de órdenes verbales complejas como el resto de los dispositivos de RVNI citados anteriormente o los sistemas de RVI (42–44). La TBRV a partir de Nintendo® Wii permite a los pacientes interactuar con ambientes virtuales bidimensionales proyectados en una pantalla a través de controladores manuales o *joysticks*, a la misma vez que permite el uso de accesorios periféricos, como la plataforma de fuerzas Wii Balance Board, que posibilita trabajar en bipedestación y la reeducación de la funcionalidad del miembro inferior o el equilibrio (32). Nintendo® Wii es una videoconsola de bajo coste accesible (45) para los pacientes o como propuesta de inversión en los centros de Fisioterapia y tiene la ventaja de que permite la práctica de actividades físicas, cognitivas y funcionales en entornos seguros, como el propio domicilio (46). La terapia dependiente de este sistema de RVNI se caracteriza por exponer a los pacientes a situaciones y actividades lúdicas, motivadoras que pueden aumentar el grado de participación y favorecer la adherencia a la terapia, siendo muy recomendada para la rehabilitación de niños/as con desórdenes neurológicos como la parálisis cerebral infantil (PCI) (37). Entre los videojuegos más utilizados en este sistema, destacan aquellos que se basan en la práctica virtual de deportes como el tenis,

el boxeo, los bolos o el béisbol, destacando Wii Sports o Wii Sports Resorts (47). El uso de Nintendo® Wii con o sin Wii Balance Board o Wii Fit ha mostrado unos resultados prometedores en una gran cantidad de alteraciones neurológicas, destacando la PCI (37), la esclerosis múltiple (EM) (48), la enfermedad de Parkinson (EP) (49) o el accidente cerebro vascular (ACV) (50).



**Figura 2. Dispositivo Realidad Virtual No Inmersiva Nintendo® Wii (A).
Participante usando el dispositivo Nintendo® Wii y Wii Fit Plus® (B)**

Fuente: A. Elaboración Propia; B. Meldrum et al (2012). Effectiveness of conventional versus virtual reality based vestibular rehabilitation in the treatment of dizziness, gait and balance impairment in adults with unilateral Peripheral vestibular loss: a randomised controlled trial (51).

1.2. REALIDAD VIRTUAL SEMI-INMERSIVA

La RVSI consiste en la proyección tridimensional a partir de un ordenador de alto rendimiento y la visualización de imágenes en pantallas panorámicas de gran superficie delante del individuo o mediante un casco de RV (52). Los sistemas de RVSI también utilizan tres pantallas de grandes dimensiones superpuestas formando dos ángulos rectos, de tal manera que el paciente tiene inmersión virtual al frente y a ambos lados, pero no por detrás, de ahí que estos sistemas no proporcionen una inmersión completa o en 360 grados. En comparación a la RVNI, la RVSI tiene proporcionalmente un mayor nivel de inmersión y presencia (53), ya que utiliza imágenes reales en un entorno virtual y también reporta menos efectos secundarios, en comparación a la RVI, como puede ser el mareo cibernético (54). La RVSI favorece la personalización de las terapias virtuales acorde a las características patológicas de cada paciente (39).

La mayoría de la investigación publicada acerca de la TBRV se basa en la utilización de los sistemas inmersivos o no inmersivos, sin embargo, en los últimos años se están desarrollando estos sistemas semi-inmersivos que están siendo altamente recomendados

en la rehabilitación física de diversas patologías, donde ha demostrado ser un método efectivo para mejorar el equilibrio, la movilidad y la marcha en personas mayores (53) y en el daño cerebral adquirido, como el traumatismo cráneo-encefálico (55) o los tumores cerebrales (56).

Entre los sistemas de RVSI destaca BTS-Nirvana. BTS-Nirvana fue el primer dispositivo terapéutico de RVSI utilizado sobre pacientes con daño neurológico que proporcionaba una estimulación multi-sensorial. Este sistema está altamente recomendado para ser usado en la rehabilitación de alteraciones motoras, sensoriales y cognitivas de pacientes con ACV (57). BTS-Nirvana está compuesto por uno o dos sensores de infrarrojos sin marcadores, una pantalla táctil o pantalla de trabajo (*touch screen*), una cámara web, un soporte para dicha cámara y el software BTS-Nirvana. Utilizando este sistema los pacientes realizan movimientos para poder interactuar con la pantalla táctil de grandes dimensiones o con una pared interactiva conectada a un proyector donde se visualizan una serie de ejercicios que el paciente tiene que reproducir (57). Además, los movimientos corporales del paciente son analizados con los sensores de infrarrojos de tal manera que dicha información puede ser utilizada como retro-alimentación para poder realizar correctamente los movimientos (58). Con este sistema el paciente interactúa con escenarios virtuales que proveen estímulos audiovisuales a través del movimiento, favoreciendo así una inmersión sensorial total que facilita la rehabilitación de las alteraciones del equilibrio, cognitivas y visuo-espaciales, en comparación con terapias tradicionales (59).



**Figura 3. Dispositivo Realidad Virtual Semi-Inmersiva BTS-Nirvana (A-B).
Participantes usando el dispositivo BTS-Nirvana (C)**

Fuente: A-B-C. Imágenes obtenidas en la página web <https://www.btsbioengineering.com/es>

Otros sistemas de RVSI que también están mostrando resultados prometedores y están siendo implementados en el campo de la neurorrehabilitación son DoveConsol (by YOUCANSTAR Inc.; Busan, Korea), IREX (Interactive Rehabilitation Exercise, by Gesture Tek.; Toronto, Canadá) y The vSail-Access® (by Virtual Sailing Pty Ltd, Melbourne, Australia). Dove Consol es un software más específico para el entrenamiento cognitivo y está compuesto de un proyector que refleja imágenes sobre una gran pantalla táctil (53) (Figura 4b). IREX es un sistema formado por una pantalla de televisión, una cámara, unos guantes rojos y una pantalla verde y un tapete verde como fondo que dispone de 20 juegos, siendo la mayoría relativos a deportes (39). The vSail-Access® está compuesto por un casco de barco y una pantalla de gran tamaño delante para simular la situación de manera real. Todo está controlado por un software que simula situaciones de navegación en un barco a vela y unos botones que hacen referencia a los instrumentos de manejo de la vela (7).



Figura 4. Dispositivos Realidad Virtual Semi-Inmersiva vSail-Access® (A) y DoveConsol (B).

Fuente: A. Manzanares, A. et al (2021). Effect of a semi-immersive virtual reality navigation therapy on Quality of life in persons with spinal cord injury (7); B. Hwang NK et al (2021). Effects of Semi-Immersive Virtual Reality-Based Cognitive Training Combined with Locomotor Activity on Cognitive Function and Gait Ability in Community-Dwelling Older Adults (53).

1.3. REALIDAD VIRTUAL INMERSIVA

La RVI consigue el mayor nivel de inmersión y realismo en el campo de la simulación de entornos virtuales. Representan la versión más moderna, realista y mejorada de los sistemas de RV disponibles para la práctica clínica (60), la investigación (34) y la innovación docente (61) en el campo de las ciencias de la salud. Son los dispositivos de RV en los que con más fuerza se representan los conceptos de inmersión y presencia, conceptos clave en los dispositivos de RV.

La RVI se basa en la introducción del individuo en un entorno o mundo virtual y tridimensional el cual puede visualizar en 360 grados con gran realismo, a través de unas gafas o cascos de realidad virtual (*head-mountain display*) (62). Lange, B y cols (2012) reportan que *"la RVI se consigue combinando computadoras, gafas o cascos de realidad virtual, sensores de seguimiento del cuerpo, dispositivos de interfaz especializados y gráficos en tiempo real para sumergir a un participante en un mundo simulado generado por un ordenador y que cambia naturalmente con movimiento de cabeza y cuerpo"* (63). En ese escenario virtual en 360 grados también hay una serie de objetos con los que el individuo puede interactuar mediante dos sistemas, en función del nivel de desarrollo tecnológico del sistema de RVI que se use. Por un lado, lo más usual es la interacción a partir de unos controladores manuales que el paciente maneja; mientras que los sistemas más modernos y sofisticados permiten el reconocimiento de los gestos de la mano dentro del cuadrilátero virtual con gran precisión, de tal manera que dichos movimientos se

reproducen en el escenario virtual (27). Esto representa una de las principales ventajas de estos sistemas, ya que no solo permiten rehabilitar movimientos globales y funcionales del miembro superior afecto, sino que posibilitan el entrenamiento de habilidades motoras finas (como la destreza manual) y de la fuerza de agarre manual, ya que se trabaja directamente con la mano, en lugar de usar un joystick.

Por otro lado, la RVI se caracteriza por permitir al paciente interactuar y sentirse completamente como parte de las actividades que se desarrollan en el entorno simulado a la misma vez que permiten una estimulación multi-sensorial en un escenario en 360º (64). Los sistemas de RVI no solo ofrecen una estimulación propioceptiva y visual, sino que la mayoría presentan un sistema de sonido integrado, localizado muy cerca del pabellón auricular para conseguir una mayor inmersión del usuario en el escenario virtual. Esto permite considerar a los sistemas de RVI como los dispositivos de RV que mayor experiencia multi-sensorial otorgan al paciente, pudiendo ser una buena herramienta para recuperar habilidades alteradas en pacientes con condiciones neurológicas que precisen de una estimulación multi-sensorial. Un tipo de esta estimulación multi-sensorial, recibe el nombre de intrínseca o inherente y está relacionada con la información propioceptiva, necesaria para garantizar la percepción corporal y la orientación espacial del paciente y que puede verse fuertemente afectada en pacientes con ACV (65) entre otros. El otro tipo de estimulación multi-sensorial es la extrínseca o aumentada y se estima que es la que más beneficio proporciona a estos pacientes (65), ya que la realización de ejercicios con movimientos amplificados facilita la tasa de aprendizaje motor y la recuperación (66).

Una de las ventajas de los sistemas de RVI es que en caso de no permitir el reconocimiento manual por sí mismos, permiten el uso de sensores hápticos como Leap Motion que colocados delante de las gafas de RVI detectan los movimientos y gestos de las manos y los trasladan al mundo virtual para que el individuo pueda interactuar con los objetos en él presentes sin necesidad de controladores manuales (60) (Figuras 5a y 5b).



**Figura 5. Dispositivo Realidad Virtual Inmersiva con Leap Motion (A).
Videojuegos de Realidad Virtual Inmersiva controlados con Leap Motion (B)**

Fuente: A-B. Ogün, MN et al (2019). Effect of Leap Motion-based 3D Immersive Virtual Reality Usage on Upper Extremity Function in Ischemic Stroke Patients (60).

Otra ventaja que presentan los sistemas de RVI es la posibilidad de modificar constantemente los escenarios de exposición al paciente, de tal manera que permite llevar a cabo la rehabilitación multi-sensorial en escenarios totalmente distintos en la misma sesión de tratamiento y sin necesidad de salir del centro de rehabilitación (24). Esto permite modificar constantemente la terapia y adaptarla a las necesidades del paciente. En este sentido estos sistemas permiten ajustar características como la intensidad, niveles de dificultad, adaptar el escenario a las preferencias del paciente (67), realizar el trabajo en bipedestación o sedestación, añadir un sistema automático para registrar datos del desarrollo de la terapia y establecer un sistema de retroalimentación visual al paciente mientras realiza la terapia para reducir movimientos compensatorios no deseados (68), entre otros. Finalmente, a diferencia de la RVNI, los sistemas de RVI permiten el diseño de videojuegos específicos orientados a una habilidad alterada, lo que favorece la personalización e individualización de las terapias, de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

Sin embargo, el uso de los sistemas de RVI puede producir en los pacientes una serie de efectos adversos que es necesario considerar. (69). Entre ellos destacan las molestias visuales motivadas por el esfuerzo constante de vergencia y acomodación ocular para seguir con agudeza visual las imágenes virtuales (70), provocando fatiga ocular y distorsionando las aferencias visuales que llegan a corteza visual (69). Otros

efectos adversos son la aparición de náuseas, cefaleas, mareo cibernético (mareo transitorio que cursa con desorientación temporo-espacial), vértigo, la sensación de claustrofobia o la desorientación temporo-espacial (71). Esto se produce porque el cerebro detecta que hay una inconsistencia en la RV entre la información recibida por el cuerpo y los ojos (71). En el caso del mareo cibernético, éste se produce porque la información sensorial recibida mientras un individuo está expuesto a la RV es contradictoria con la información esperada para ese movimiento, tal y como está integrada en el esquema cerebral (72). Este mareo por movimiento se denomina mareo por movimiento inducido visualmente, porque se debe en gran medida a problemas con la información visual más que a la información del sentido vestibular o la propioceptiva (73). Estos efectos adversos se hacen más presentes cuando se expone al paciente a un videojuego cuyo fondo está en movimiento, que cuando éste está fijo (69). Los efectos adversos visuales que produce exposición a las imágenes virtuales inducen este mareo por movimiento o mareo cibernético y pueden alterar el equilibrio de estos pacientes, especialmente el estático, por lo que se podría incrementar el riesgo de caída mientras está expuesto a la RV (69). En caso que aparezcan estos síntomas, sería conveniente valorar el paso a sistemas semi-inmersivos, y en caso de que sigan persistiendo, se debería de utilizar los sistemas no inmersivos. Además, debido a su complejidad, el uso de RVI también conlleva que los pacientes cumplan una serie de características previas, tales como: (1) que tengan una afectación moderada-leve del miembro superior; (2) que no presenten grandes alteraciones cognitivas, especialmente relacionadas con la comprensión; (3) que sean capaces de mantener el equilibrio en bipedestación o sedestación de manera autónoma; (4) que no presenten episodios previos de efectos adversos; y (5) que sientan motivación por la terapia.

Los dos sistemas de RVI más utilizados con fines de rehabilitación son HTC Vive (HTC Corporation, Xindian City, Taipei) y Oculus Quest 2 (Facebook Technologies) (Figuras 6 y 7, respectivamente). Por un lado, HTC Vive está compuesto por unas gafas de RVI, dos mandos controladores inalámbricos y dos sensores estacionales mediante infrarrojos para la localización espacial del individuo y los joysticks. Dichos joysticks cuentan con varios touch buttons para realizar tanto el desplazamiento del individuo por el entorno (touchpad central) como para realizar movimientos de agarre y prensión de la mano. En cuanto al software, el sistema HTC Vive utiliza el software de control y configuración

SteamVR, el cual nos permite activar/desconectar los dispositivos, así como configurar la habitación virtual donde se llevará a cabo la acción. Cada vez que el equipo se enciende de nuevo se crea una nueva configuración del espacio virtual de trabajo. Para la utilización de este sistema se precisa de un ordenador que pueda soportar gráficos pesados.



**Figura 6. Dispositivo Realidad Virtual Inmersiva HTC Vive (A).
Espacio de rehabilitación (habitación virtual), usando el dispositivo HTC Vive (B)**
Fuente: Elaboración Propia

Por otro lado, Oculus Quest 2 es un dispositivo de RVI que no requiere conexión inalámbrica entre sus componentes que son unas gafas de RVI y dos controladores manuales. Además, tampoco requiere el uso de un ordenador para lanzar los videojuegos ni cableado entre las gafas y la pantalla de seguimiento donde se ven las imágenes que visualiza el paciente, por lo que abarata el coste de este sistema en comparación con HTC Vive. En comparación con dispositivos de RVI previos de la misma marca (como Oculus Rift), Quest 2 presenta las imágenes con una mayor calidad visual que podrían generar menos efectos adversos y aumentar el realismo en la inmersión. Oculus Quest 2 permite el acceso en línea a juegos útiles para ser empleados en neurorrehabilitación y permite entrenar de manera simultánea con pacientes de diferentes partes del mundo.



**Figura 7. Dispositivo Realidad Virtual Inmersiva Oculus Quest 2 (A).
Participantes usando el dispositivo Oculus Quest 2 (B)**

Fuente: Elaboración Propia

1.4. SENSORES HÁPTICOS PARA REALIDAD VIRTUAL INMERSIVA O NO INMERSIVA

Existen una gran variedad de sensores hápticos que pueden ser utilizados en sistemas de RVI o RVNI y cuyo objetivo es sustituir los controladores manuales de dichos sistemas por el reconocimiento de las manos, permitiendo así la interacción manual con los objetos virtuales proyectados. Estos dispositivos son de gran importancia cuando un sujeto no presenta las habilidades manuales necesarias para poder sostener o manipular un *joystick*, proporcionando así una nueva forma de interacción independiente de la sujeción de un controlador.

Leap Motion Controller (Leap Motion Inc., San Francisco, USA), en adelante LMC, es un sensor de movimiento que permite la interacción manual del individuo con un objeto virtual sin contacto (74) y sin necesidad de que se coloque ningún sensor en su cuerpo (75). LMC fue diseñado para detectar, reconocer y capturar los gestos de las manos y las posiciones de los dedos en aplicaciones de software interactivo (76). De manera complementaria, LMC también permite el reconocimiento y seguimiento de las posiciones de brazos, muñecas y manos de hasta cuatro participantes (76), característica fundamental para que la TBRV que use LMC pueda ser guiada en la misma pantalla por el terapeuta y reproducida por el paciente. Este sensor háptico está formado por tres sensores de infrarrojos y dos cámaras acopladas para reconocer y calcular la geometría de la mano del individuo (77). LMC no emite ninguna luz, sino que crea un mapa cónico invertido de proyección vertical u horizontal (según el sistema en el que se instale), el cual

reconoce las manos una vez que son introducidas en ese cono “transparente” (76). La precisión del sensor para detectar la posición de la mano es de aproximadamente 0.01 mm (76). LMC está equipado con un módulo de seguimiento óptico de alta precisión que permite una velocidad de seguimiento de la mano de hasta 200 cuadros por segundo en un campo de visión de 150 grados, aproximadamente ocho pies cúbicos de espacio tridimensional interactivo, lo que permite una integración perfecta de una o ambas manos en el campo (78). Cuando el sistema reconoce las manos, las proyecta en la pantalla en la que se visualiza el mundo virtual, que bien puede ser una pantalla digital bidimensional o unas gafas de RV (76) y a partir de ahí puede interactuar o realizar actividades virtuales con dicho escenario. En comparación a otros sensores de captura de movimiento como Kinect[®] (Microsoft Corp., Redmond, WA, EE. UU.), que es el más utilizado en el reconocimiento corporal para recuperar el equilibrio y la marcha (79), LMC tiene un menor coste económico, es más pequeño, más fácil de instalar y usar (80) lo que le permite ser utilizado en una gran variedad de aplicaciones de imaginería orientada a la práctica clínica sanitaria (60,81) o a la educación en salud (21,82). Varios estudios han evaluado la precisión del seguimiento de movimiento manual utilizando LMC con muy buenos resultados en la flexión y extensión de la muñeca, en las desviaciones radiales y cubitales, pero tiene menos precisión para los movimientos de prono-supinación (83). Además, también reconoce con mucha precisión la orientación de los huesos de la mano y sus articulaciones, lo que le permite ser utilizado en softwares de reconocimiento biomecánico (84). La mayor limitación de este sistema se encuentra en los movimientos muy precisos y analíticos de las articulaciones interfalángicas (85).

Diversos estudios han postulado que LMC es un dispositivo altamente recomendable para ser utilizado en la neurorrehabilitación de diversas patologías neurológicas, aunque es necesario contrastar de manera común los hallazgos de los estudios individuales y dilucidar el posible mayor efecto que pueda tener si se utiliza combinado con la Fisioterapia o la Terapia Ocupacional, dentro de la misma sesión de tratamiento.

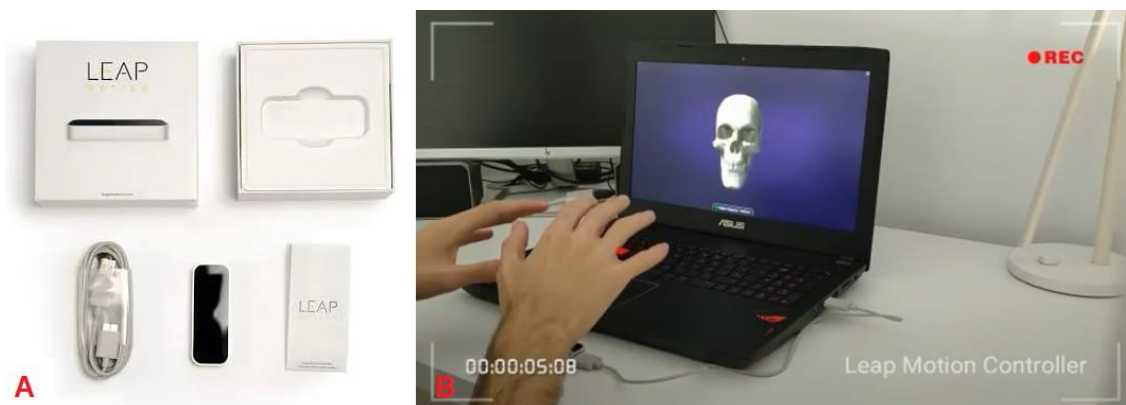


Figura 8. Sensor Leap Motion® con hardware (A).

Uso de un videojuego con Leap Motion® (B)

Fuente: Elaboración Propia.

1.5. VENTAJAS DE LOS DISPOSITIVOS DE REALIDAD VIRTUAL

Los dispositivos de RV, independientemente de su modalidad, nos ofrecen una serie de características, que pueden ser interesantes de ser aplicadas en la rehabilitación de distintas patologías, dando lugar a la TBRV. Estas características han despertado un interés en profesionales médicos, fisioterapeutas, enfermeros/as, psicólogos/as y terapeutas ocupacionales, que apuestan por la inclusión de la TBRV dentro de los protocolos de rehabilitación de diversas patologías, especialmente en la neurorrehabilitación.

En primer lugar, los sistemas de RV permiten la domiciliación de los tratamientos, hecho que resulta de gran importancia por dos motivos: (1) por favorecer el acceso a la terapia a aquellas personas que no pueden asistir físicamente al centro de rehabilitación; y (2) por aportar una solución para la continuación de los tratamientos durante la pandemia de la COVID-19, ya que dichos tratamientos podrían ser llevados a cabo en casa con la supervisión de un terapeuta especializado. Aunque hay que tener en cuenta que se necesitaría una gran inversión para dotar a los/as usuarios/as de estos equipos de manera temporal. Esta modalidad de terapia se conoce con el nombre de tele-rehabilitación y su uso se ha extendido en el último año, motivado por la pandemia del coronavirus (86).

Otra aportación fundamental de los dispositivos de RV es la recepción, por parte del paciente, de numerosos estímulos a la vez, de tal manera que puede ser considerada como una terapia multi-sensorial. La variabilidad de estímulos recibidos favorece la integración cortical de información necesaria para mejorar distintos aspectos que

requieren dicha multi-sensorialidad, como, por ejemplo, el equilibrio (87) o la reducción del riesgo de caídas (88).

Seguidamente los sistemas de RV permiten el trabajo en las posiciones de decúbito, sedestación o bipedestación, de tal manera que puede ser utilizada en diversos pacientes, con independencia de la posición que tengan ese momento. Sin embargo, es conveniente realizar un cribado previo de los pacientes, con el objetivo de que reúnan los criterios indispensables de práctica y comprensión de las actividades de RV.

Además, los dispositivos de RV, permiten la exposición a escenarios múltiples y diferentes mediante la utilización de videojuegos, que bien pueden ser comerciales (*video games*) o creados para un determinado fin (*serious games*). Estos videojuegos pueden ser graduados en intensidad y hacer que el paciente realice actividades lúdicas que incluyan movimientos funcionales de las actividades de la vida diaria, lo que puede repercutir en una mejoría de la independencia funcional del paciente. Además, se pueden crear videojuegos sencillos que rehabiliten una determinada función alterada en el individuo, haciendo que la terapia sea más personalizada e individual. Un mismo juego puede ser presentado a varios/as pacientes y ser graduado en distintos niveles de dificultad en función de la alteración motora, sensorial o perceptiva que presente el individuo.

De manera complementaria, las actividades realizadas dentro de los videojuegos de RV, pueden ser consideradas como una forma de ejercicio físico de intensidad variable en función de la persona, por lo que se fomenta la participación activa del paciente en la terapia, alejándose de la gran cantidad de terapias pasivas o asistidas que componen la TC, y pudiendo incrementar la adherencia de los pacientes al tratamiento a partir de la realización de actividades lúdicas.

Finalmente, aunque hay una variación de precio entre los sistemas inmersivos y los no inmersivos, siendo más caros los primeros, los sistemas de RV representan una herramienta terapéutica económica a largo plazo, pudiendo realizar con un mismo equipo la recreación de diferentes entornos y actividades con los que trabajar (89,90) según las necesidades y la progresión de cada paciente; y en multitud de patologías, permitiendo la repetición del ejercicio, la variación de la intensidad y el entrenamiento orientado a la tarea.

2. PATOLOGÍAS DE BASE NEUROLÓGICA Y CURSO CRÓNICO

Las patologías que cursan con afectación del SN (en adelante, PSN) se definen como un conjunto de patologías cuyos síntomas se deben a una lesión en el SNC o en el SNP. Las lesiones del SNC están causadas por la lesión de diferentes estructuras cerebrales (incluyendo los hemisferios cerebrales, el diencefalo, el tronco-encéfalo y el cerebelo) o de la médula espinal (91); mientras que las lesiones en el SNP están causadas por lesión de los nervios periféricos, del SNA, de la unión neuromuscular o del propio músculo. La disfunción de cualquier estructura que integra el SN pueden dar lugar a alteraciones en los movimientos voluntarios provocados por desórdenes en el tono muscular como la espasticidad o la hipotonía. También altera la correcta integración y procesamiento de las diferentes aferencias sensoriales propioceptivas, vestibulares y visuales que pueden dar lugar a una alteración del equilibrio postural, de la capacidad de la marcha e incrementar el riesgo de caídas en los pacientes que la sufren. Finalmente, estos pacientes también se caracterizan por presentar alteraciones cognitivas, ejecutivas, psicológicas y del habla, entre otras, motivadas por la lesión de áreas específicas en los lóbulos cerebrales.

Las patologías que afectan al SNC se pueden clasificar en varios grupos, entre las que destacan: (1) patologías que cursan con una alteración en la circulación sanguínea o la perfusión cerebral, siendo el principal ejemplo el ACV; (2) enfermedades desmielinizantes como la EM; (3) enfermedades del neurodesarrollo como la PCI; y (4) enfermedades neurodegenerativas como la EP. De manera complementaria, y aunque no hay consenso, existe otra patología cuya etiología, aunque es desconocida, parece estar relacionada con cambios en el SNC. En este caso, se hace referencia al Síndrome de la Fibromialgia (SFM).

2.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM se define como una enfermedad neurológica crónica, desmielinizante, inflamatoria y de carácter neurodegenerativo (92). Tiene afectación multifactorial y su etiología es desconocida (93), aunque se sabe que la EM es una alteración autoinmunitaria mediada por células T con predominio de células T-CD8 positivas (CD8⁺) comparado a otras células T, B o células plasmáticas (94). Se ha evidenciado que existe

una respuesta inmunitaria anormal en pacientes con EM. Un subconjunto de células inmunitarias tipo B se activa fuera del SNC y posteriormente atraviesan la barrera hematoencefálica penetrando en el SNC (95). Una vez dentro, estas células B en lugar de actuar como defensoras reconocen como extraña a la mielina que recubre y sirve de aislamiento a las neuronas y la atacan provocando su destrucción. Esta respuesta de las células B motiva que los anticuerpos y las células T también ataquen la mielina generando una inflamación local mediante la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Esta reacción da lugar a una desmielinización, cicatrización gliótica (en un intento del SNC por restaurar la mielina destruida) y pérdida axonal (96,97).

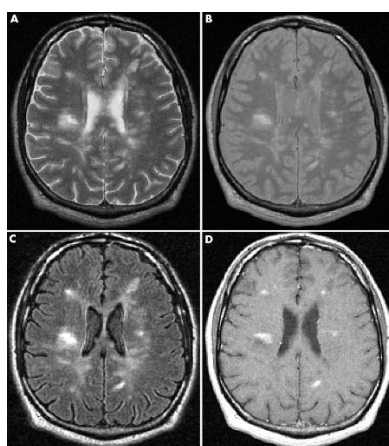


Figura 9. Cicatrización gliótica (marcas blancas) en un paciente con esclerosis múltiple (A).

Fuente: Trip SA and Miller DH. (2005). Imaging in multiple sclerosis (98).

La EM se caracteriza por la aparición de períodos donde aparecen y se exacerban los síntomas discapacitantes, denominados brotes y que corresponden con la fase en la que se está produciendo la destrucción de la mielina; y otros llamados remisiones, donde se mitigan estos síntomas, pero el individuo no vuelve a alcanzar el estado funcional previo al brote, apareciendo secuelas crónicas y guardando relación con el total de cicatrización gliótica conseguida (99). A lo largo del curso evolutivo de la EM se diferencian dos etapas, una primera que se caracteriza por ser remitente-recurrente (brotes y remisiones constantes) y una segunda más discapacitante motivada por la neurodegeneración crónica, donde apenas hay remisiones (93). Independientemente de estas dos fases evolutivas diferenciadas, se pueden encontrar hasta cuatro tipos de EM: (1) EM “benigna”, no genera discapacidad y tras el cese del brote o ataque se vuelve al estado previo sin evidenciar secuelas. (2) EM recurrente-remitente, que se caracteriza por la aparición constante de brotes claramente definidos que dan lugar a síntomas

discapacitantes nuevos y que se suman a los aparecidos en el brote anterior. En el período de remisión entre dos brotes, el paciente no vuelve al estado previo, sino que va acumulando la discapacidad generada en cada brote. (3) EM secundaria progresiva, se considera como una evolución de la EM recurrente-remitente y suele aparecer de manera secundaria a los 10 años del primer diagnóstico de EM. Este tipo de EM se caracteriza por un empeoramiento constante de los síntomas incluso en los períodos en los que no hay brotes. (4) EM primaria progresiva, es un tipo de EM en que todo el curso evolutivo es un brote constante y se va acumulando progresivamente la discapacidad.

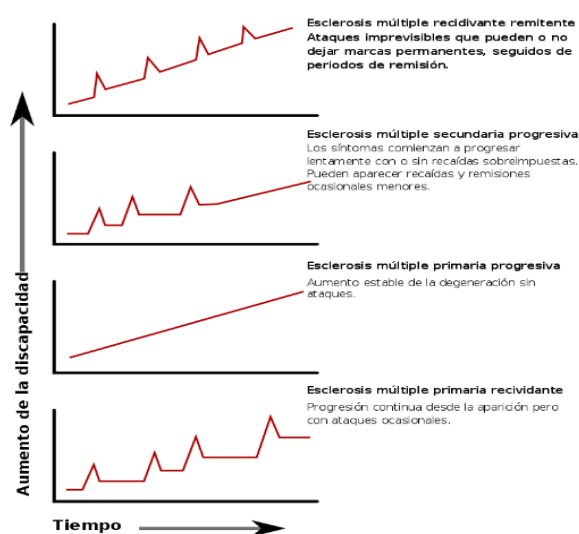


Figura 10. Tipos de esclerosis múltiple.

Fuente: Wikipedia. CC BY-SA 4.0

La EM afecta aproximadamente a 2.5 millones de personas en el mundo (100) y representa la principal causa de discapacidad funcional no traumática en adultos jóvenes entre 20 y 40 años tanto en Estados Unidos como en Europa (101). A nivel mundial, su prevalencia es de 36 casos por cada 100.000 habitantes (102), mientras que en Europa, la prevalencia de EM es de 83 casos por cada 100.000 habitantes, con una incidencia media anual de 4.3 casos por cada 100.00 habitantes (103). Parece ser que hay una mayor predisposición del sexo femenino para sufrir EM del tipo remitente recurrente y que podría estar relacionado con el cromosoma sexual "X" y las hormonas femeninas (104,105). Durante la pubertad, se observa un dimorfismo sexual, con un cambio en la prevalencia de la EM de 1:1 a 3:1 (106), que posteriormente tras la menopausia pasa a ser de 1:1 (107). Aunque en los últimos años se ha incrementado la esperanza de vida de

estos pacientes, se estima un coste medio anual en asistencia socio-sanitaria de entre 463 y 58616 dólares (102).

Los pacientes con EM presentan un gran número de secuelas físicas, sensoriales y psico-cognitivas que reducen su independencia funcional, autonomía personal y por lo tanto su calidad de vida (108,109). Entre las secuelas físicas más discapacitantes, se encuentran las alteraciones del tono muscular, que en la mayoría de los casos se debe a la presencia de la espasticidad (rigidez muscular generalizada y crónica asociada a una lesión de la neurona motora superior y que cursa con una resistencia al estiramiento pasivo), reduciendo o limitando el rango de movimiento articular y la movilidad general corporal (110). Las alteraciones musculares dan lugar a otro síntoma presente en, al menos, el 75% de los pacientes con EM, la fatiga (111). El 15% de los pacientes con EM la consideran como el síntoma que más interfiere en su vida diaria y el que más reduce su calidad de vida y autonomía personal (112).

Las alteraciones del equilibrio son una de las principales consecuencias negativas desde las primeras manifestaciones de la enfermedad, motivadas por la fatiga presente, las alteraciones musculares (113) y los déficits sensoriales que presentan (principalmente las alteraciones vestibulares, como el mareo o el vértigo (114), y visuales (115)). El 75% de estos pacientes reportan alteraciones del equilibrio o del control postural (116). El equilibrio se puede ver alterado en sus múltiples dominios (estático, dinámico, funcional o monopodal, entre otros) al igual que la propia confianza en el equilibrio que pueda tener el propio paciente. Estas alteraciones en el equilibrio y en la propia confianza van a incrementar el riesgo de caídas (117). De hecho, más del 50% de los pacientes sufren una caída durante los seis primeros meses de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico (118), de las cuales una gran mayoría de las mismas pueden ser calificadas como “caídas con lesión”. Además de la importancia de la caída, hay que señalar, que estos pacientes también incrementan su miedo a la caída, lo que puede generar un comportamiento de miedo-evitación a las actividades o al movimiento con el objetivo de reducir la probabilidad de sufrir una caída (119), a la vez que se motiva un desacondicionamiento físico y una mayor fatiga. Junto con el equilibrio, se puede ver afectada también la capacidad de deambulación, produciéndose una reducción en la cadencia, en la velocidad de la marcha y en la fase de doble apoyo, dando lugar a una marcha más insegura y un mayor riesgo de caídas (120).

Finalmente, junto con las alteraciones descritas anteriormente, también hay que precisar la aparición de alteraciones visuales como la diplopía o visión doble (121); las alteraciones del sueño (122); los desórdenes cognitivos y emocionales, como la ansiedad y depresión (123); las alteraciones urinarias y gastrointestinales (124) y las disfunciones sexuales o la alteración en la frecuencia de las relaciones íntimas (125,126). Todo ello deriva en un cuadro clínico que reduce la capacidad funcional del individuo y afecta a su calidad de vida (108).

2.1.1. REALIDAD VIRTUAL Y ESCLEROS MÚLTIPLE

La farmacoterapia y la TC representan, hasta la fecha, los dos grandes abordajes terapéuticos para minimizar el impacto de las alteraciones físicas, sensoriales y psicocognitivas en pacientes con EM. Los fármacos se prescriben para enlentecer el avance de la enfermedad pudiendo reportar efectos adversos gastrointestinales o vestibulares que pueden incrementar el riesgo de caídas (127). Por otro lado, la TC alberga un conjunto de técnicas de Fisioterapia y Terapia Ocupacional basadas en movilizaciones pasivas, activo-asistidas o activas, electroterapia, terapia neurológica específica o ejercicio físico, que son utilizadas sobre estos pacientes. Complementario a estos dos abordajes terapéuticos, la literatura científica ha analizado la usabilidad, validez y efecto que puede tener la inclusión de los dispositivos de RV en el tratamiento de los diferentes síntomas discapacitantes que presentan estos pacientes. Las variables más analizadas han sido el equilibrio, las caídas y la calidad de vida. Numerosos ensayos clínicos han reportado, de manera individual, la efectividad de la TBRV sobre dichas variables, sin llegar a un consenso común, más allá de que la TBRV podría tener un efecto beneficioso (48,128–131). Hasta la fecha se han publicado varias revisiones que analizaban el efecto de la TBRV sobre el equilibrio y la marcha (132,133), y otras variables como la fatiga o la calidad de vida en pacientes con EM (134), con el hándicap que incluían un número muy reducido de estudios y por lo tanto los resultados que mostraban podrían ser susceptibles de cambio. Además, otros interrogantes aún no han sido contestados con una evidencia más sólida, como, por ejemplo, el efecto de la TBRV en función del tipo de comparación (si es mejor que la TC, o si es mejor cuando estas dos terapias se combinan), qué posible dosis de exposición de TBRV reportaría mejores resultados o si el efecto de la TBRV es similar con independencia de la fase evolutiva o discapacitante de la enfermedad. Resulta

fundamental realizar un análisis de la evidencia científica disponible que pueda localizar todas las referencias y así sentar las bases de la efectividad de la TBRV sobre distintas variables de la EM. Esta búsqueda de un conocimiento más robusto se basa en la necesidad de recopilar de la manera más sistemática posible toda la evidencia disponible. Además, los propios pacientes con EM han mostrado una gran aceptación de esta terapia por ser , lúdica, activa y con un gran componente de distracción (135). Por tanto, se hace necesario aprovechar este feedback positivo para analizar su efectividad e implementar los tratamientos convencionales.

2.2. OTRAS PATOLOGÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

2.2.1. ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR

El ACV se define como una lesión focal aguda que afecta al SNC (136) y que produce una isquemia cerebral debido una interrupción súbita, abrupta y localizada del flujo sanguíneo (137). Aproximadamente, un tercio del total de los pacientes sufren un nuevo ACV de repetición, incrementando el riesgo de secuelas discapacitantes (138). El ACV se caracteriza por la aparición repentina de signos clínicos patológicos (rápida afectación del habla, del sistema visual, la función motora o dolor homolateral de cabeza (139), entre otros) motivados por una alteración vascular a nivel cerebral que dura más de 24 horas y que puede conducir a la muerte (140). El ACV se puede diferenciar del accidente isquémico transitorio, en que éste último, cursa con una duración de sus signos menor a 24 horas (139). En función de la causa que lo origina (infarto o hemorragia cerebral, entre otros) se distinguen dos tipos de ACV. El más común de éstos es el ACV isquémico que representa el 80-85% de los casos de ACV, mientras que el hemorrágico aparece en el 15-20% restante (141). Por un lado, el ACV isquémico se produce por una interrupción del flujo sanguíneo cerebral debido a un bloqueo o a un estrechamiento de una o varias arterias cerebrales o ramas terminales (142). Por otro lado, el ACV hemorrágico se produce por la ruptura repentina de uno o más vasos sanguíneos cerebrales, ocurriendo de manera más frecuente en regiones subcorticales profundas, el cerebelo y el tronco encéfalo (143). El ACV hemorrágico tiene una mayor tasa de mortalidad (144), siendo sus dos principales causas la hemorragia intra-cerebral y la subaracnoidea (143). Tanto el ACV isquémico como el hemorrágico inducen un daño

cerebral temporal o permanente pudiendo afectar a funciones sensorio-motoras(142) y cognitivas (145).

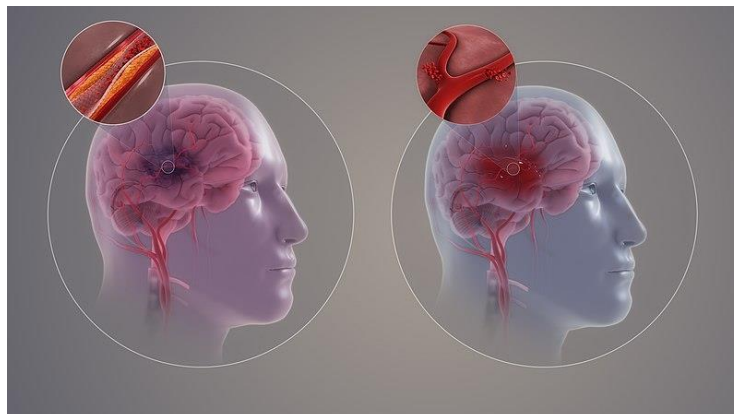


Figura 11. Tipos de accidente cerebro vascular.

Fuente: Wikimedia Commons. CC BY-SA 4.0.

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/85/Types_of_Stroke.jpg

Cada año, 15 millones de personas en todo el mundo se ven afectadas por un ACV (146). El ACV es considerado la principal causa de discapacidad en los adultos mayores de 40 años (147) y la segunda causa de muerte más común en los países occidentalizados o desarrollados, tras las enfermedades cardiovasculares o el cáncer (148) representando el 11,8% del total de las muertes en el mundo (149). Aunque la incidencia de muerte temprana tras el ACV (considerándose desde los 21 días al primer mes) ha aumentado en los últimos años (150), se observa una disminución en la mortalidad general por ACV debido a un mejor control de los factores de riesgo, una mejor atención hospitalaria y posterior seguimiento de la rehabilitación (151). Esto ha conllevado un aumento en el número de supervivientes de ACV repercutiendo en un mayor número de personas que presentan discapacidad física, sensorial o psico-cognitiva que deben de ser atendidas (152). La prevalencia global de ACV es de 80.1 millones con una mayor proporción en mujeres que en hombres y la incidencia global de ACV en 2017 fue de 101.3 por cada 100.000 habitantes (153), aumentando con la edad en ambos sexos, siendo esta incidencia del 50% en personas mayores de 75 años (principalmente mujeres) y del 30% en ancianos con más de 85 años (154). El envejecimiento masivo de la población, ha provocado un aumento en la prevalencia de supervivientes de ACV de edad avanzada, estimándose que puede llegar a los 70 millones de sujetos en 2030 en todo el mundo(155). Esto da lugar a que pueda aumentar el número poblacional de personas con

secuelas tras un ACV, lo que generará un aumento en el consumo o inversión de los recursos económicos y asistenciales con el objetivo de aumentar su calidad de vida(147). El ACV se ha convertido en una de las patologías que más coste socio-sanitario derivado del tratamiento médico, la estancia hospitalaria y posterior rehabilitación generan en el sistema sanitario (156). En torno al 50% de los costes derivados de la recuperación del ACV se producen durante el primer año y entre el 20-35% restante se atribuyen a gastos relacionados con el proceso de rehabilitación (157).

Tras el daño neurológico producido por el ACV se observan en el paciente un conjunto de síntomas discapacitantes entre los que destacan el tono muscular alterado que condiciona o restringe el movimiento corporal, los déficits sensoriales y del equilibrio y alteraciones cognitivas que van a reducir la independencia funcional del paciente y su calidad de vida (158). Estas secuelas se encuentran en el 80% de las personas que sufren un ACV y el 40% precisará atención de por vida (159). Desde el punto de vista de la Fisioterapia, las secuelas discapacitantes más relevantes son las alteraciones de la movilidad, del equilibrio, la presencia de fatiga y la reducción de la calidad de vida.

Las alteraciones motoras representan el mayor grado de discapacidad (160). Las alteraciones del tono muscular más frecuentes son la debilidad y espasticidad muscular, afectando especialmente al miembro superior y generando una discapacidad en el 85% de los pacientes que lo han sufrido (161). Esto provoca una afectación no solo del rango de movimiento del miembro superior, sino de todas las habilidades del mismo (162) como las destrezas manuales fina y grosera, la movilidad orientada a la tarea, la fuerza de prensión o las actividades de la vida diaria y auto-cuidado (163).

Aproximadamente, el 83% de los supervivientes de ACV muestran alteraciones del equilibrio (164), lo que se traduce en un control postural deficiente y un incremento del riesgo de caídas que puede ser entre 1.5 y 2 veces mayor que en personas mayores sin daño neurológico (165) y una de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes (166). La prevalencia de caídas tras el alta hospitalaria oscila entre el 36% y el 73% en los primeros 6 meses(167) y la tasa de caída puede alcanzar hasta 40-58% en estos individuos durante el primer año tras la fase aguda(168). El equilibrio deficiente (169) y las caídas pueden generar una discapacidad sobrevenida a la propia generada por el ACV (en la mayoría de los casos por una fractura de cadera tras una caída (170)), incrementando aún

más los niveles de dependencia funcional en estos pacientes (171) y fomentando la aparición del miedo a caer y la sobrecarga psicológica por la pérdida de autonomía (172).

Finalmente, tras el ACV, pueden aparecer alteraciones psicológicas y cognitivas como la ansiedad y la depresión, especialmente frecuentes en mujeres y jóvenes (173). Estudios previos han sugerido que la ansiedad y la depresión están asociadas al sentimiento de impotencia funcional e incertidumbre sobre el futuro (174). Además se ha encontrado que los pacientes con ACV pueden, asimismo, experimentar alteraciones en diferentes dominios cognitivos como los procesos de atención, concentración, memoria, orientación espacial y funciones ejecutivas (175).

2.2.1.1. REALIDAD VIRTUAL Y ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR

Las intervenciones de neurorrehabilitación tras un ACV son complejas, representan el pilar fundamental de la atención al sujeto y deben estar orientadas por un equipo multidisciplinar para poder atender a todos los tipos de secuelas que presenten estos pacientes con el objetivo de poder minimizar el impacto o restaurar las funciones alteradas (176). Desde el punto de vista de la Fisioterapia, existen una gran diversidad de técnicas basadas en movilizaciones de distintos tipos, imaginería o ejercicios físicos entre otros que son aplicadas a estos pacientes. De manera complementaria, la TBRV también está considerándose una herramienta terapéutica en estos pacientes, y, de hecho, el ACV fue la patología primera en la que se comenzó a estudiar su efecto. Esto ha provocado que este campo haya sido muy estudiado en los últimos 10 años, y fruto de ello contamos con una gran cantidad de revisiones de la literatura en la que se analiza el efecto de los diferentes tipos de RV en distintas secuelas de estos pacientes con resultados realmente prometedores en la mejora de la funcionalidad del miembro superior (177,178), del equilibrio (179) y el riesgo de caídas (180), y de los desórdenes psico-cognitivos (181). Sin embargo, sobre otras aplicaciones de la RV, como el uso de sensores hápticos incluidos o no en dispositivos inmersivos, no existía un consenso en cuanto a la efectividad que podía tener su utilización en la mejoría de la función motora del miembro superior como es el caso de LMC que permite el reconocimiento manual dentro de los videojuegos de tal manera que ya no sería necesario la utilización de controladores manuales en las terapias. Surge la necesidad de resolver la cuestión sobre su efectividad y recopilar toda la evidencia disponible al respecto.

2.2.2. PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

La PCI describe un grupo de trastornos permanentes en el desarrollo del movimiento y la postura, que provocan limitaciones en la actividad de los sujetos que la padecen (182), debido a la presencia de síntomas físicos, sensoriales, perceptivos y cognitivos (183,184). Esta alteración en el neurodesarrollo es causa de los desórdenes no progresivos que ocurren en el cerebro en desarrollo de un individuo, bien en su etapa fetal o embrionaria, durante el parto por sufrimiento fetal (185) o ya en la etapa lactante (186). Actualmente la PCI es una de las mayores causas de discapacidad funcional en niños, con una prevalencia de 2-3 casos por cada 1.000 niños en países desarrollados de Europa (valor que permanece estable durante los últimos años) (182) y se erige como un importante problema de salud pública en infantes que precisa de una gran inversión socio-económica y sanitaria (187). Las inversiones llevadas a cabo para mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento rehabilitador y los cuidados formales e informales asistenciales ha supuesto un aumento en la esperanza de vida de estos pacientes (188).

La etiología de la PCI es diversa, aunque las dos causas más comunes son un daño o malformación del encéfalo (por la formación de sinapsis atípicas o patológicas) (189) durante el período de gestación o el sufrimiento fetal durante el parto (pudiendo ser por hipoxia o inhalación de meconio) (188). Entre estas dos causas se representan aproximadamente el 80% de los casos de PCI (190). Al igual que ocurre en el resto de patologías neurológicas, en el caso de la PCI también encontramos varios subtipos en función de las manifestaciones clínicas: PCI espástica (que es la más frecuente), discinética, atáxica y mixta. La segunda clasificación hace referencia al número de segmentos corporales afectados, pudiendo ser: PCI monopléjica, dipléjica, hemipléjica, tripléjica y tetrapléjica (191).

Los signos y síntomas se evidencian durante el primer y segundo año de vida, llegando a ser más discapacitantes entre los 3 y los 5 años (188). Todas estas alteraciones se caracterizan por ir variando conforme el cerebro va madurando (188). La PCI cursa con alteraciones músculo-esqueléticas, como los desórdenes patológicos del tono muscular (192), que pueden ser espasticidad o hipotonía generalizada, causando rigidez articular y limitaciones del movimiento, pérdida de fuerza, dependencia funcional o aparición de dolor muscular (193). Esto se debe principalmente a una afectación del SNC provocado por un síndrome de la motoneurona superior, y específicamente de la corteza motora, la

vía primaria de la sustancia blanca descendente y el tracto cortico-espinal en la médula espinal (192,194). Además, también pueden evidenciarse alteraciones sensoriales y déficits o deterioro cognitivo-ejecutivo representado con problemas de comportamiento, comprensión, comunicación e incluso episodios de epilepsia (182).

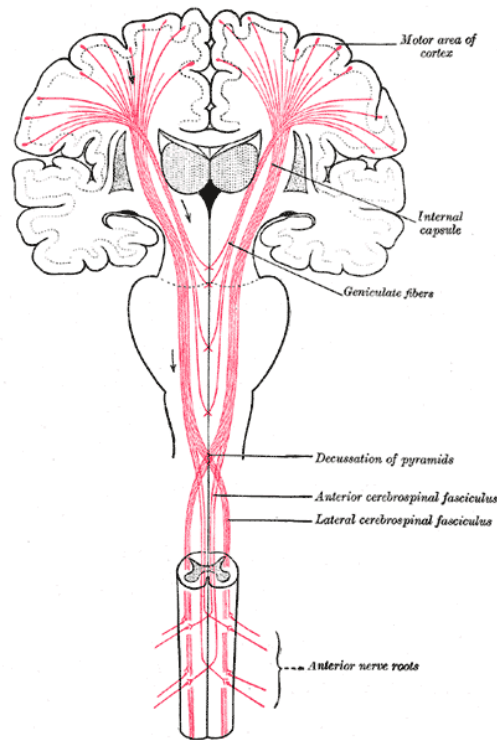


Figura 12. Tracto córtico-espinal implicado en la Parálisis Cerebral Infantil.

Fuente: Henry Gray. (1918). *Anatomy of the Human Body* (195).

Una de las principales secuelas que produce la PCI es la pérdida de la funcionalidad del miembro superior (196) que aparecen en el 83% de los individuos con PCI (197). Entre las principales alteraciones en el miembro superior, destacan la reducción de la fuerza muscular y la disminución del rango de movilidad articular en cada una de las articulaciones de la extremidad afectada (196). Además, también aparecen problemas perceptivos sensoriales y pérdida del control motor motivada por los déficits en la información propioceptiva y las alteraciones del tono muscular. El 36% de los niños con PCI presenta una hipertonía severa en muñeca, mano y dedos (197) que produce una deformación del dedo pulgar, una luxación de la articulación metacarpofalángica e interfalángica que dificultan las habilidades puramente manuales como la fuerza de agarre o prensión, función motora gruesa y fina, la destreza manual orientada a la actividad y el autocuidado (198). En estos pacientes también se observa una

heminegligencia de la extremidad afectada (199). Estos últimos signos relacionados con la función manual, dificultan la toma de objetos por parte de estos individuos y por lo tanto una reducción en la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (200) y un elevado nivel de dependencia hacia sus cuidadores (201).

Las alteraciones motoras identificadas en estos pacientes también interfieren negativamente en la capacidad para mantener el equilibrio y la deambulación (202) pudiendo incrementar el riesgo de caídas (203). En estos pacientes se han evidenciado alteraciones vestibulares, visuales y propioceptivas que pueden interferir en el correcto mantenimiento del control postural (204). Los niños con PCI presentan un equilibrio deficiente y en la mayoría de las veces no pueden mantener la bipedestación de manera estática ni dinámica. También hay una reducción en los ajustes posturales anticipatorios y una disminución de la capacidad funcional mientras se realizan las actividades de la vida diaria, motivada por los problemas de equilibrio (205,206).

2.2.2.1. REALIDAD VIRTUAL Y PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

Al igual que ocurre en el resto de patologías descritas en esta Tesis Doctoral, desde el punto de vista de la medicina física y rehabilitación, la TC es la principal herramienta terapéutica utilizada en el tratamiento de las secuelas que presentan los sujetos con PCI. Dentro de la TC, las técnicas o ejercicios más utilizados son los estiramientos, el fortalecimiento muscular, el mantenimiento de posiciones con órtesis para evitar las deformaciones articulares, los ejercicios de facilitación neuromuscular propioceptiva y la cinesiterapia pasiva y activa (207). Además, desde el punto de vista de la farmacología, también se utiliza la toxina botulínica para reducir la espasticidad, facilitando los estiramientos y evitando las deformaciones articulares (208). La irrupción de la RV también ha sido aprovechada en el campo de la neurorrehabilitación de pacientes con PCI. Existe una gran producción científica, consistente en revisiones de la literatura que analizan el efecto de los distintos tipos de RV sobre las alteraciones del miembro superior (199,209,210) y el equilibrio (37,211) con resultados a favor del uso de la TBRV. Especialmente cabe destacar el meta-análisis publicado por Montoro-Cárdenas, D y cols (2021) en el que analizaron el efecto de la RVNI en el tratamiento de las diferentes dimensiones del equilibrio y además establecieron una dosis de exposición a la RVNI (en este caso Nintendo Wii) para conseguir los mejores efectos sobre el equilibrio

(37). Sin embargo, se encuentra un vacío de conocimiento en cuanto al uso y efectividad de los sensores hápticos como LMC en el tratamiento de las habilidades manuales alteradas en estos pacientes. Esto resulta imprescindible para poder utilizar los dispositivos de RV incluso cuando el niño no tiene las habilidades necesarias para sostener o manipular un controlador manual entre sus manos ya que, en el caso de no poder hacerlo, en ausencia de sensores hápticos, sería descartado para usar la TBRV. Por lo tanto, constituye un reto para esta Tesis Doctoral analizar si la sustitución de los controladores manuales por sensores hápticos es útil y efectivo en estos niños.

2.2.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP es una patología neurodegenerativa de curso crónico que se caracteriza por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia negra de la *pars compacta* del mesencéfalo, lo que origina un déficit del neurotransmisor dopamina en los ganglios basales (212). El mecanismo precursor de este proceso de pérdida de neuronas dopaminérgicas aún es desconocido y se piensa que puede estar motivado por factores genéticos y ambientales (213).

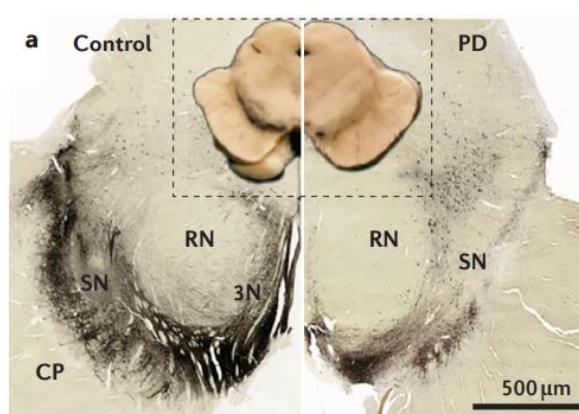


Figura 13. Pérdida de sustancia negra en el mesencéfalo en pacientes con Parkinson (izquierda) respecto a individuos sanos)

Fuente: Poewe, W. (2017). Parkinson Disease (212).

La EP afecta principalmente a personas mayores, especialmente en los países desarrollados, los cuales están muy comprometidos con la búsqueda de estrategias diagnósticas, terapéuticas y asistenciales para reducir el impacto negativo de esta enfermedad (214), cuyo número de casos se espera que se incremente el doble de aquí a 2030 (215). Esta patología afecta el doble a hombres que a mujeres en la mayoría de las

poblaciones, sugiriendo un efecto protector de las hormonas sexuales femeninas (212). La incidencia mundial de la EP varía entre los 5 y 35 casos por cada 100.000 personas, en función del país analizado (212). La prevalencia mundial de EP oscila entre el 0.3 y el 3%, afectando principalmente a la población mayor de 65 años y llegando al pico del 3% en la población mayor de 80 años (213). Estos datos sitúan a la EP como la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer, cuya aparición es rara antes de los 50 años, pero se incrementa bruscamente a partir de la sexta década de la vida (216). Sin embargo, no todo son datos negativos, el impacto de los avances en la diagnosis y terapéutica de esta enfermedad ha motivado un incremento de la esperanza de vida, aunque esto lleve implicado una convivencia de mayor duración con la discapacidad incrementando el coste económico y social de dicha enfermedad (215).

Actualmente, se entiende que la EP lleva asociada un compendio heterogéneo de alteraciones multi-sistémicas que incluyen síntomas y signos motores y no motores (28), encontrándose entre estos últimos las alteraciones del equilibrio (217), los déficits sensoriales y el declive cognitivo (218). Estos pacientes cursan con períodos de fluctuaciones clínicas “on” y “off”. Los períodos “on” son períodos en los que se tiene buena respuesta al tratamiento farmacológico y rehabilitador, encontrándose el paciente más activo; mientras que los períodos “off” se caracterizan por un agravamiento de los síntomas.

Entre las manifestaciones motoras más frecuentes se encuentran la bradiquinesia (enlentecimiento progresivo de los movimientos), hipocinesa (disminución en la amplitud y frecuencia de los movimientos), rigidez articular y el temblor en reposo. Sin embargo, conforme avanza la enfermedad nos podemos encontrar alteraciones del tono muscular como ligera espasticidad, rigidez en forma de rueda dentada y mayor resistencia muscular a lo hora de realizar un estiramiento pasivo de las articulaciones afectadas. Estas alteraciones motoras se hacen muy evidentes en la función motora y funcional del miembro superior y cuando se hacen más discapacitantes reducen la capacidad del individuo para realizar sus AVD y poder coger y manipular objetos. De manera complementaria, estos pacientes cuentan con trastornos posturales. La postura característica que adquieren es la “postura de simio” en la que se produce un desplazamiento hacia anterior del cuerpo, desplazando ventralmente la proyección del

centro de gravedad del suelo y reduciendo el control postural en estático y dinámico, lo que incrementa el riesgo de caídas.

Entre las alteraciones no motoras más frecuentes encontramos la reducción de la capacidad para planear, iniciar y ejecutar tareas o movimientos (219). También hay que destacar las alteraciones del sueño, los estados de depresión y ansiedad, el deterioro cognitivo que se acentúa conforme progresa la enfermedad, las alteraciones relacionadas con el control de esfínteres, las alucinaciones psicóticas y la demencia (212).

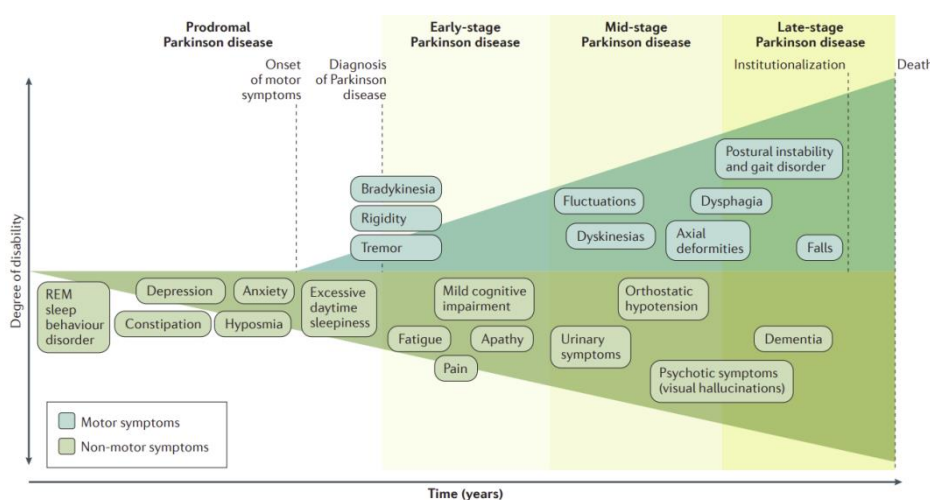


Figura 14. Síntomas motores y cognitivos en la enfermedad de Parkinson

Fuente: Poewe, W. (2017). Parkinson Disease (212).

2.2.3.1. REALIDAD VIRTUAL Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

El abordaje de la EP se basa en dos pilares. Por un lado, la farmacoterapia para evitar la progresión neurofisiológica de la enfermedad, y, por otro lado, la rehabilitación con el objetivo de reducir las secuelas físicas y psico-cognitivas que genera. Desde el punto de vista de la farmacoterapia se utilizan los reemplazos de dopamina (*Levodopa*) que mejoran los síntomas motores asociados al descenso en la cantidad de dopamina circulante (220). El principal inconveniente, es que conforme avanza la enfermedad, hay que subir su dosis, hasta que llega un punto donde apenas tiene efecto, pudiendo aparecer efectos secundarios adversos como la discinesia y la pérdida del equilibrio postural (221). Desde el punto de vista de la TC, la Fisioterapia y el tratamiento psicológico también han sido utilizados para reducir los síntomas, sin embargo, muchos de los pacientes han reportado una baja adherencia al tratamiento a causa de la posible monotonía de la terapia. La TBRV surge como un novedoso complemento terapéutico

para ser aplicado en estos pacientes. Diversas revisiones han analizado su efectividad sobre las alteraciones motoras y cognitivas con resultados prometedores (222,223). Cabe destacar la revisión publicada por García-López, H y cols (2021), en la que participó la autora de esta Tesis Doctoral, reportando que los dispositivos de RVNI incrementaban el equilibrio funcional, el control postural y la confianza en el equilibrio, así como que reducían el riesgo de caídas en pacientes con EP (28). Sin embargo, uno de los principales hándicaps para utilizar la TBRV en pacientes con EP en avanzada fase evolutiva es la incapacidad para comprender y manejar los controladores manuales de estos sistemas, por lo que resulta fundamental analizar el efecto que puede tener la inclusión de sensores hápticos de RV, como LMC, en la TBRV en pacientes con EP.

2.3. SÍNDROME DE FIBROMIALGIA

El SFM se está convirtiendo en un problema de salud pública, debido a que afecta a entre el 2% y el 8% de la población, (224) y afecta principalmente a mujeres (61-90% o un ratio de 3:1) (225) de 50 años o más (226). Se define como una enfermedad crónica de etiología desconocida que cursa con dolor generalizado y difuso de origen no inflamatorio e hiperalgesia en diferentes puntos del cuerpo humano (227) que reduce la calidad de vida de estas mujeres (228). Aunque para establecer un diagnóstico certero del SFM se lleva a cabo a partir de una serie de criterios que fueron revisados en 2016 (229), para establecer un diagnóstico de SFM suelen ser necesarios varios años (230) lo que implica un gran consumo de recursos sociales y sanitarios (231).

El SFM se caracteriza por ser una patología de etiología desconocida. Sin embargo, los mecanismos responsables del dolor disfuncional en el SFM, sin advertir lesiones tisulares del aparato locomotor identificables, se relacionan principalmente con una posible alteración en el SNC, que podría explicar el dolor músculo-esquelético constante (232). Varios estudios han informado sobre numerosos cambios en la corteza cerebral y los tractos descendentes (sistema modulador del dolor descendente) en estas pacientes que podrían estar relacionados con el fenómeno de la sensibilización central (SC) (233) y déficits en los mecanismos inhibidores del dolor (234). La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define la SC como un *“dolor nociplástico producido por una respuesta desproporcionada de las neuronas nociceptivas del SNC a los estímulos de dolor cuando se reciben entradas aferentes normales o subumbrales”* (235). Varios estudios mostraron

que los pacientes con SFM presentan hiperactividad e hiperexcitabilidad del SNC, lo que sugiere una exposición continuada a estímulos nociceptivos periféricos (236). Estudios bioquímicos y de neuroimagen recientes han mostrado una reducción de los niveles de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en el líquido cefalorraquídeo (237) que permitiría explicar el dolor continuo y generalizado que sufren estas pacientes debido a una disfunción de los sistemas inhibidores descendentes (238). Además, se ha evidenciado una actividad aumentada en el lóbulo de la ínsula, produciendo niveles más altos de glutamato, que es un neurotransmisor asociado a los procesos de dolor crónico (239). En comparación con sujetos sanos, los estudios han reportado evidencia sobre la inflamación neurogénica periférica en el SFM debido a la presencia de diferentes péptidos pro-inflamatorios de las terminales nerviosas de la fibra peptidérgica-C, como la sustancia P, la proteína relacionada con el gen de la calcitonina y la neuroquinina A (239), que producen una vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que podrían ser responsables del mantenimiento del dolor en el SFM (240).

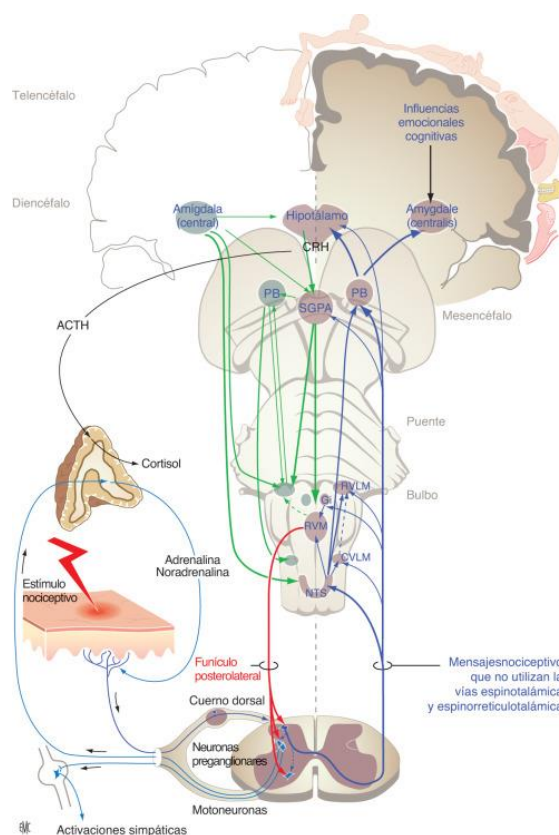


Figura 15. Proceso de Sensibilización Central

Fuente: Mouraux, A. (2018). Fisiología del dolor: mecanismos centrales y controles (241).

Aunque el dolor se considera como el síntoma más característico en esta patología, éste se acompaña de: (1) alteraciones motoras o músculo-esqueléticas como la rigidez articular (242) y la fatiga generalizada(243); (2) alteraciones sensoriales como alteraciones de la sensibilidad táctil y deterioro del equilibrio (244); (3) alteraciones psicológicas como la ansiedad, la depresión (245) y la sobrecarga emocional (246); y (4) finalmente otras alteraciones asociadas como son los trastornos del sueño (247) o las alteraciones en la función sexual, ya sea en la frecuencia como en la capacidad de mantener relaciones íntimas placenteras (248). Todos estos síntomas compendiados, pueden provocar una reducción de la capacidad cardiorrespiratoria y funcional (249), y provocar en las pacientes situaciones de kinesiofobia que disminuyan su autonomía personal, social y lúdico-deportiva (250) afectando negativamente a su calidad de vida (251). Esta gran afectación multi-dimensional en el SFM requiere la búsqueda de protocolos de evaluación y tratamiento efectivos para reducir su impacto y aumentar la calidad de vida de estos pacientes (252).

2.3.1. REALIDAD VIRTUAL Y SÍNDROME DE FIBROMIALGIA

En el tratamiento de los síntomas del SFM, especialmente el dolor, se suele utilizar un tratamiento farmacológico analgésico, con antidepresivos y antipsicóticos coadyuvantes, con el objetivo de modular la excitabilidad del SNC. Sin embargo, esta medicación puede generar efectos adversos (253) como somnolencia, cefaleas y síntomas vestibulares como mareos, que podrían repercutir negativamente en el normal desarrollo de las actividades de la vida diaria por generar o mantener déficits de equilibrio en estas pacientes (242). Desde el punto de la TC, la práctica de actividad física moderada o el empleo de técnicas pasivas de Fisioterapia como el masaje, los estiramientos o la electroterapia también muestran resultados positivos en el manejo los principales desórdenes de la Fibromialgia como el equilibrio (254), el dolor (255) o la fatiga muscular (256). Al igual que en el resto de patologías analizadas en esta Tesis Doctoral, la TBRV también ha sido utilizada en el tratamiento de diversos síntomas de las pacientes con SFM como el impacto, dolor, equilibrio, fatiga y calidad de vida entre otros. Existe una creciente producción científica, que aún no es muy numerosa, en base a ensayos clínicos aleatorizados que han analizado su efecto con resultados no concluyentes. En estos ensayos clínicos la mayoría utilizan la RVNI (13,257,258), mientras que solo un estudio ha

analizado el efecto de la RVI (259). Además, la literatura científica está desprovista de una revisión que trate de unificar los resultados individuales de cada estudio a la misma vez que dilucide el posible efecto complementario que puede tener la TBRV cuando se utiliza junto a la TC. La respuesta a esta interrogante resulta esencial para plantear la inclusión de la RV dentro de los protocolos de tratamiento de estas pacientes.

3. PLASTICIDAD NEURONAL

El cerebro funciona como una compleja red neuronal formada por varios subconjuntos celulares que tienen la capacidad de reprogramarse y readaptarse a partir de la realización de tareas repetitivas (260). A este proceso se le conoce con el nombre de plasticidad cerebral o neuroplasticidad y se basa en el hecho de que el cerebro permanece plástico en las primeras etapas tras una lesión neurológica, como puede ser el ACV (261). Esto significa que durante este período el cerebro tiene la capacidad de modificar, cambiar y adaptar la estructura y su función en respuesta a las situaciones, experiencias o tareas repetitivas a las que se someta (262). La recuperación de las funciones perdidas tras el ACV es un proceso complejo a través del cual, el cerebro es capaz de reorganizarse y crear una nueva red sináptica entre las neuronas no dañadas (261), con el objetivo de restaurar, reemplazar y/o compensar las funciones alteradas (263), fenómeno que puede ser inducida por la TBRV.

La neuroplasticidad se consigue mediante la mejora de la comunicación en la sinapsis entre las neuronas existentes, por lo tanto los términos angiogénesis, neurogénesis y gliogénesis resultan de especial interés para conocer la formación y el desarrollo de nuevas neuronas y vasos sanguíneos cerebrales (264). Basándose en estos mecanismos uno de los fenómenos que más importancia tiene en la plasticidad neuronal es la reorganización cortical que se produce a nivel cerebral, mediante la cual, las funciones de la porción cerebral lesionada migran a otras porciones cerebrales no afectadas (265). Las investigaciones que se han realizado en animales y humanos muestran que estimular las extremidades contralaterales a la lesión causada por el ACV provoca actividad en la corteza ipsilateral a la lesión, lo que podría ser indicativo de que se está realizando una reorganización de los inputs motores y sensoriales al hemisferio no afecto (266), aunque una menor cantidad de neuronas están implicadas en este proceso

ya que la mayoría mueren (267), en gran medida por un mecanismo de apoptosis celular (268).

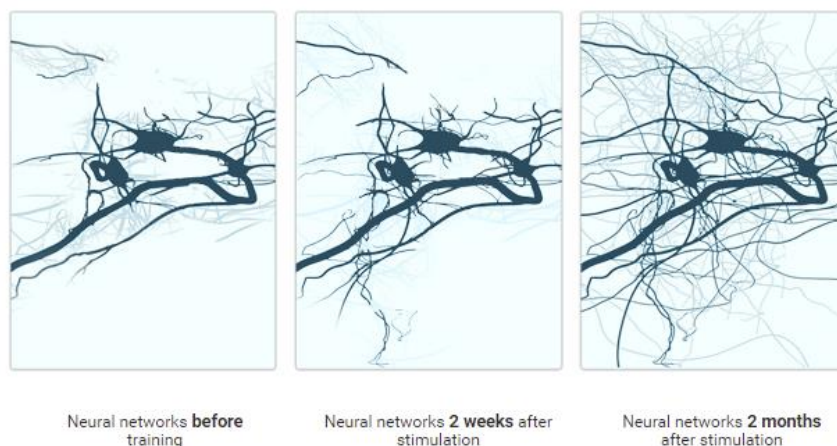


Figura 16. Neuroplasticidad tras un tratamiento de estimulación multi-sensorial de dos meses

Fuente: CogniFit Research. <https://www.cognifit.com/brain-plasticity-and-cognition>

La neuroplasticidad cerebral y la mejora de la funcionalidad tienen sentido gracias a los cambios estructurales que se producen a nivel cerebral. Por ejemplo, en el caso de un ACV, la isquemia producida induce la génesis y migración de nuevas dendritas y axones hacia el área dañada (269,270). La neurogénesis también se encuentra promovida por el factor de crecimiento que puede ser detectado a partir del tercer día, alcanzando el pico máximo en las dos primeras semanas tras el ACV (271). De manera paralela también se realizan procesos de angiogénesis cuyo objetivo principal es la creación de vasos colaterales que suplan el déficit de irrigación en la zona de la lesión (272). Estos vasos colaterales van a realizar tareas de facilitación que apoyen la migración de células madre a la zona de la lesión y favorecer la recuperación de dicha zona induciendo mejoras en la funciones que se encuentran afectadas(273). La exploración de las funciones cerebrales mediante imágenes (tomografía por emisión de positrones) han demostrado que el hemisferio cortical contralateral desempeña un rol de gran importancia en la recuperación de las lesiones post-ACV (274).

Tanto el cerebro como el sistema motor realizan un aprendizaje mediante repetición y entrenamiento (275). Debido a los complejos mecanismos neurofisiológicos, motores y sensoriales que integran el SNC, resulta más difícil hacer una aproximación en cuanto al tiempo y dosis de la neurorrehabilitación. La recuperación de la red neuronal dañada tras el ACV depende del tiempo y de la terapia empleada (276). Debido a esto, es necesario desarrollar nuevos enfoques terapéuticos basados en facilitar la capacidad de

re-aprendizaje del cerebro dañado o de estructuras sensibilizadas, a través de una alta activación de la corteza motora o sensorial(277) con el objetivo de mejorar la independencia funcional y social de los individuos afectados (278). La neurorehabilitación temprana es esencial para garantizar que los sujetos con una patología neurológica, como el ACV o EM, desarrollen un número mínimo de secuelas incapacitantes.

La literatura científica reporta que los pacientes sometidos a neurorrehabilitación de larga duración mediante TC, experimentan sensación de monotonía, falta de adaptación de la terapia a sus necesidades e inapetencia a continuar con la terapia. Fruto de ello, se produce una desconexión activa por parte del paciente hacia la terapia, pudiendo detener los fenómenos de neuroplasticidad. De igual manera, una TC que no se adapta a los cambios de mejora del paciente, que no sea multi-sensorial y que no motive al paciente para adherirse a ella, también frenará esta neuroplasticidad. La TBRV, surge como una herramienta multi-sensorial que puede tener efecto en diferentes áreas del cerebro que controlan funciones alteradas, a la misma vez que presenta un componente lúdico y de adaptación a las condiciones de cada paciente, que genera una mayor adherencia a la terapia y por lo tanto puede fomentar la neuroplasticidad. Diferentes estudios, han mostrado como diferentes áreas del cerebro se iluminan en la resonancia magnética funcional tras la exposición a la RV, lo que indica un trabajo específico de esa área lesionada, bien sea en la corteza motora, sensorial o vestibular para incidir en la mejora del equilibrio, entre otros. Por lo tanto, analizar el efecto de la TBRV en dichas patologías, así como establecer las dosis de exposición adecuadas debe de ser una tarea fundamental de los investigadores en el campo de la neurorrehabilitación.

Justificación

JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA DE LA TESIS DOCTORAL

La TBRV ha supuesto una revolución en el tratamiento de numerosas patologías. Son numerosos los ensayos clínicos y las revisiones de la literatura que han analizado la efectividad de la TBRV en patologías neurológicas y músculo-esqueléticas con resultados controvertidos o que no van en una misma dirección. Es cierto que se dilucida una postura común y homogénea en cuanto a que el uso de la TBRV parece ser efectivo para mejorar los síntomas motores, sensoriales y psico-cognitivos en pacientes con dichas patologías, pero no todos los estudios científicos apoyan la tesis de que la TBRV es efectiva, en comparación a otras terapias como puede ser la terapia convencional (TC), integrada por técnicas y ejercicios activos de Fisioterapia y Terapia ocupacional. Esto puede ser debido, en primer lugar, al uso de las distintas formas de RV. En la literatura científica, la modalidad de RV más analizada es la no inmersiva, debido a su menor coste y a su facilidad de uso, lo que puede condicionar los resultados conocidos. Otro punto que juega un papel importante es la variabilidad de los sujetos incluidos en los diferentes estudios o la falta de un análisis más relacionado con la fase de la enfermedad en la que se encuentra el sujeto, que con la propia patología. Es decir, puede que no sea igual el efecto de la TBRV en pacientes con EM, por ejemplo, con una discapacidad mínima que en otros con una discapacidad moderada. Un tercer punto a tener en cuenta, es la variabilidad de herramientas o tests de evaluación utilizados para medir las distintas variables, que en muchos casos dificultan el análisis común de un mismo resultado a partir de diferentes escalas de medida. Además, hay una falta de conocimiento en cuanto a qué dosis de TBRV habría que exponer a un paciente para conseguir mejoras en la variable analizada en cuestión; así como analizar si la TBRV puede ejercer un efecto mayor cuando se combina con otras terapias, especialmente con TC; cuando se aplica sola; o cuando se compara con los cuidados habituales carentes de intervenciones específicas. Finalmente, existen aún aspectos que no se han revisado en la literatura científica publicada, tales como: (1) analizar el efecto de la TBRV sobre patologías muy prevalentes como es el SFM; (2) analizar qué efecto puede tener la utilización de los sensores hápticos en los sistemas de RV en pacientes con condiciones neurológicas crónicas; (3) realizar un análisis más detallado de algunas variables de estudio, más allá del análisis global del equilibrio o del análisis global del miembro superior, entre otros.

Resulta fundamental desde el punto de vista clínico y asistencial, conocer si la TBRV puede mejorar analíticamente dimensiones específicas de dichas variables, como puede ser las destrezas manuales gruesas y finas, o el equilibrio estático y dinámico por separado.

Por ello, esta Tesis Doctoral surge con la necesidad de recopilar toda la evidencia científica disponible y analizarla a partir de meta-análisis exhaustivos con los objetivos de: (1) arrojar luz a aquellos aspectos de la TBRV que aún no han sido estudiados o que no presentan unos resultados unificados; (2) sugerir el efecto de la TBRV sobre dominios específicos de una misma variable; (3) analizar el efecto combinado de la TBRV junto a la TC en diversas patologías; (4) cuando sea posible, establecer dosis de tratamiento adecuadas para mejorar la variable de interés.

Hipótesis y Objetivos

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Esta Tesis Doctoral surge con la necesidad de recopilar y unificar el conocimiento científico disponible acerca del posible efecto beneficioso que puede tener la aplicación de las técnicas de RV en la rehabilitación de diferentes condiciones neurológicas de curso crónico. Este proyecto de investigación parte de la hipótesis general de que la TBRV es una técnica efectiva para mejorar diversas variables en condiciones neurológicas de curso crónico en comparación a otras terapias o la ausencia de terapia. De manera más específica, se hipotetiza que, aplicada sobre pacientes con alteraciones neurológicas centrales, por un lado, o sobre pacientes con SFM, por otro, la TBRV resulta efectiva para mejorar los síntomas discapacitantes que acompañan a cada proceso patológico en particular.

El objetivo general de dicha investigación es recopilar la evidencia científica disponible para analizar el efecto de la TBRV sobre diferentes síntomas discapacitantes en pacientes diagnosticados de diversas condiciones neurológicas de curso crónico, en comparación a otras terapias o a la ausencia de intervención.

De manera más específica, se diseñan cuatro estudios de revisión en los cuales se plantean los siguientes objetivos específicos:

- ✚ **Revisión 1:** Analizar la efectividad de LMC sobre la recuperación de la funcionalidad del miembro superior en pacientes con alteraciones neurológicas centrales.
 - Analizar el efecto de LMC sobre la recuperación de la movilidad y de la movilidad orientada a la función en pacientes con ACV en comparación a la TC en el miembro superior afecto.
 - Analizar si el efecto de la TBRV sobre dichas variables en pacientes con ACV es mayor cuando se utiliza de manera aislada o en combinación con TC, ambas en comparación con la TC.
 - Analizar el efecto de LMC sobre la fuerza de prensión, la destreza manual grosera y la destreza manual fina en pacientes con alteraciones neurológicas crónicas no agudas (EM, PCI y EP).
 - Analizar si el efecto de la TBRV sobre dichas variables en pacientes con alteraciones neurológicas crónicas no agudas es mayor cuando

se utiliza de manera aislada o en combinación con TC, ambas en comparación con la TC, y en función de si se analiza sobre el miembro superior más afecto o menos afecto.

 **Revisión 2:** Analizar la efectividad de la TBRV sobre la fatiga, el impacto y la calidad de vida en pacientes con EM.

- Analizar el efecto de la TBRV sobre dichas variables en estos pacientes en función de la comparación específica identificada: TBRV vs simple observación; TBRV vs TC; y TBRV + TC vs TC.
- Analizar, por separado, el efecto de la TBRV sobre el componente físico y mental de la calidad de vida.

 **Revisión 3:** Analizar la efectividad de la TBRV sobre distintas dimensiones del equilibrio (equilibrio funcional, dinámico y auto-confianza en el equilibrio), sobre el control postural (analizado con posturografía), el miedo a caer y la velocidad de la marcha en pacientes con EM.

- Analizar el efecto específico de la TBRV sobre dichas variables en pacientes con EM en función de la comparación identificada: TBRV vs simple observación; TBRV vs TC; TBRV + TC vs TC; Y TBRV + terapia robótica de asistencia a la marcha (TRAM) vs TRAM.
- Analizar el efecto de la TBRV en función del estado de discapacidad funcional, analizado con la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad de Kurtzke (*Kurtzke's Expanded Disability Status Scale*) de los pacientes con EM.
- Establecer la dosis de terapia más efectiva (número de sesiones, número de sesiones por semana y duración de cada sesión) para mejorar las variables analizadas en pacientes con EM.

 **Revisión 4:** Analizar la efectividad de la TBRV sobre el impacto de la Fibromialgia y otras variables relacionadas (dolor, equilibrio dinámico, capacidad aeróbica, fatiga, calidad de vida, ansiedad y depresión) en mujeres diagnosticadas con SFM de evolución crónica.

- Analizar el efecto específico de la TBRV sobre las citadas variables en mujeres con SFM en función de la comparación específica: TBRV vs simple observación, TBRV vs TC basada en ejercicio físico (TCBEF) y TBRV + TCBEF vs TCBEF.

Material y Métodos

MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar respuesta a los objetivos planteados en esta Tesis Doctoral, se realiza una revisión de la literatura con el objeto de analizar el efecto de la terapia basada en realidad virtual sobre distintas condiciones patológicas neurológicas de curso crónico. Así, se diseñan cuatro estudios científicos consistentes en cuatro revisiones de la literatura a partir de ensayos clínicos aleatorizados. Todas las revisiones planteadas tienen dos aspectos en común. Por un lado, analizar el efecto de la terapia basada en realidad virtual como terapia de intervención experimental en comparación a otras intervenciones distintas que son tomadas como control (pudiendo ser otras terapias o la ausencia de intervención); y, por otro lado, la población general sobre la que se analiza la intervención experimental, que son pacientes diagnosticados de condiciones neurológicas de curso crónico. Sin embargo, cada condición neurológica crónica será la diferencia entre las revisiones, pues se presentarán distintas poblaciones, tales como ACV, EM, PCI, EP y SFM. Así, las cuatro revisiones que se componen la presente Tesis Doctoral son:

-  **Revisión 1:** Análisis de la efectividad de Leap Motion® Controller como dispositivo de realidad virtual háptica en distintos aspectos de la función motora del miembro superior (función motora del miembro superior, fuerza de prensión, destreza manual gruesa y destreza manual fina) en pacientes con PSN.
-  **Revisión 2:** Análisis de la efectividad de la terapia basada en realidad virtual sobre la fatiga, el impacto y la calidad de vida en pacientes con EM.
-  **Revisión 3:** Análisis de la efectividad de la terapia basada en realidad virtual sobre las distintas dimensiones del equilibrio (equilibrio funcional, equilibrio dinámico, confianza en el equilibrio), el control postural analizado con posturografía, el riesgo de caídas y la habilidad de la marcha en pacientes con EM.
-  **Revisión 4:** Análisis de la efectividad de la terapia basada en realidad virtual para reducir el impacto de la Fibromialgia en mujeres. Además del impacto, en esta

revisión se analizan las siguientes variables: dolor, equilibrio dinámico, capacidad aeróbica, fatiga, calidad de vida, ansiedad y depresión.

Tabla 1. Tabla-resumen donde se identifican las condiciones PICOS (Population-Intervention-Comparator-Outcome-Study Design) en los estudios de revisión planteados

REVISIÓN	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	VARIABLES	DISEÑO ESTUDIOS
REVISIÓN 1	Alteraciones neurológicas centrales (ACV, EM, PCI y EP)	Terapia basada en realidad virtual háptica a partir de Leap Motion® Controller, como terapia única o combinado con terapia convencional	-Terapia Convencional -No intervención	-Función del miembro superior -Fuerza de prensión -Destreza manual fina -Destreza manual grosera	Ensayos Clínicos Controlados y Aleatorizados
REVISIÓN 2	EM	Terapia basada en realidad virtual, aplicada como terapia única o combinada con terapia convencional	-Terapia Convencional -No intervención	-Fatiga -Impacto -Calidad de vida	Ensayos Clínicos Controlados y Aleatorizados
REVISIÓN 3	EM	Terapia basada en realidad virtual, aplicada como terapia única o combinada con otras terapias (terapia convencional o dispositivos robóticos)	-Terapia Convencional -Dispositivos robóticos -No intervención	-Equilibrio funcional -Equilibrio dinámico -Control Postural -Confianza en el equilibrio -Miedo a caer -Velocidad de la marcha	Ensayos Clínicos Controlados y Aleatorizados

REVISIÓN 4	Mujeres con Fibromialgia	Terapia basada en realidad virtual, aplicada como terapia única o combinada con ejercicios basados en terapia convencional	-Ejercicios basados en terapia convencional -Estiramientos -No intervención	-Impacto -Dolor -Equilibrio dinámico -Capacidad aeróbica -Fatiga -Calidad de vida -Ansiedad -Depresión	Ensayos Clínicos Controlados y Aleatorizados
-----------------------	--------------------------	--	---	---	--

Fuente: Elaboración Propia

Abreviaturas: ACV = Accidente Cerebro Vascular; EM = Esclerosis Múltiple; PCI = Parálisis Cerebral Infantil; EP = Enfermedad de Parkinson)

Estos cuatro estudios de revisión se rigen por una metodología científica común: la realización de una síntesis cuantitativa, o meta-análisis, en cada una de ellos. Se realiza este tipo de análisis estadístico ya que en los últimos años, el meta-análisis se ha convertido en el *gold-standard* para sintetizar la evidencia científica en una revisión sistemática, permitiendo obtener resultados más robustos y fiables en los estudios de revisión y así poder ser utilizados con mayor seguridad para basar la práctica y el diagnóstico clínico en la evidencia científica (279). La técnica de meta-análisis es una herramienta estadística, aplicada a los estudios de revisión de la literatura, que permite unificar y sintetizar la información cuantitativa o evidencia disponible sobre un tema de interés. Las revisiones sistemáticas con meta-análisis se erigen como uno de los estudios que proporcionan un mayor nivel de evidencia dentro de todos los diseños de investigación (280). La incorporación del meta-análisis en una revisión sistemática, permite superar las limitaciones que presentan las revisiones que carecen del mismo, tales como la dificultad para generalizar los resultados, la subjetividad, el sesgo de publicación y el análisis de la contribución de cada estudio en el resultado (281). El meta-análisis nos permite combinar estudios diversos para obtener un resultado común, con independencia de si comparten o no el mismo diseño de investigación (282), aunque la variabilidad entre los estudios incluidos pueda reducir sus implicaciones. De esta manera; se mejora la potencia estadística de la revisión; se obtienen resultados con mayor precisión (283) teniendo en cuenta las variaciones entre los estudios (heterogeneidad) o

la presencia de elementos distorsionantes como puede ser el sesgo de publicación o el peso de cada estudio en el resultado global; se permite analizar distintas comparaciones de manera independiente; y finalmente permite analizar el tamaño del efecto en dos situaciones: cuando de una misma variable se reportan datos de estudios que utilizan el mismo instrumento de medida o cuando los estudios incluidos en el meta-análisis miden la variable de interés con diferentes instrumentos de medida. En el primer caso, es recomendable abogar por el uso de la diferencia de medias (DM) como estimador del efecto, y en el segundo por la diferencia de medias de Cohen estandarizada (DME). En las revisiones realizadas en esta Tesis Doctoral, se diferencia, siempre que los datos lo permiten, entre ambos estimadores del efecto.

A nivel metodológico, al tratarse del mismo diseño de investigación, empleado en cuatro ocasiones, las etapas o fases de cada revisión son comunes, diferenciándose entre ellas la población de estudio, las variables y las variaciones que puedan aportar los estudios incluidos de cada revisión. De esta manera, para elaborar las revisiones incluidas en esta Tesis Doctoral, hemos seguido los siguientes pasos metodológicos:

1. GUÍAS PARA LA ELABORACIÓN DE LAS REVISIONES Y REGISTRO

Para llevar a cabo todas las revisiones se han seguido unas directrices metodológicas comunes. En primer lugar, y en relación a la técnica de meta-análisis, se han utilizado principalmente dos manuales. Por un lado, el “*Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*” de la Colaboración Cochrane editado por Higgins y Green (versión del año 2011) (284) y, por otro lado el manual “*Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis*” de Cooper y cols (2009) (285). Además también, a la hora de aplicar las distintas técnicas estadísticas, se han seguido las recomendaciones contenidas en “*Introduction to Meta-Analysis*” de Borenstein y cols. (2009) (286).

Seguidamente, para el reporte de los hallazgos y escritura de las revisiones se han seguido las directrices contenidas en la Guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) en su versión del año 2009 (287) y del año 2021 (288).

Finalmente, el diseño metodológico propuesto para cada revisión fue previamente registrado en *PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews)* del Centro de Revisiones y Diseminación de la Universidad de York (Reino Unido).

2. ETAPA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La etapa de búsqueda bibliográfica en cada revisión fue llevada a cabo por dos investigadores, de manera independiente, (entre los cuales, la autora de esta Tesis Doctoral siempre fue uno de ellos). Finalmente, después de haber planteado las estrategias de búsqueda para cada base de datos, éstas fueron supervisadas por un/a tercer/a investigador/a experto/a para confirmarlas o solventar las discrepancias surgidas. Para cada estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en todas o algunas de las siguientes bases de datos de Ciencias de la Salud: *PubMed Medline*, *SCOPUS*, *Web of Science (WOS)*, *PEDro (Physiotherapy Evidence Database)*, *CINAHL Complete* y *SciELO*. Además, las búsquedas en las bases de datos se complementaron con búsquedas inversas (analizando la lista de referencias de los artículos reportados por las bases de datos), con los estudios incluidos en revisiones previas o de temática similar, y con la literatura gris (documentos de expertos, resúmenes de congresos y conferencias, así como guías de práctica clínica). Para cada base de datos se diseñó una estrategia de búsqueda atendiendo a sus características de software, y utilizando las etiquetas y truncamientos específicos. Para construir las estrategias de búsqueda se siguió el sistema PICOS (Población [condición neurológica crónica específica para cada revisión], Intervención [terapia basada en realidad virtual], Comparación [otras terapias o no intervención], Variable [variables de interés en cada revisión] y Diseño del estudio [ensayos clínicos controlados y aleatorizados] propuesta por la Colaboración Cochrane (284). Las palabras clave, así como los sinónimos o términos libres, incluidas en cada estrategia de búsqueda fueron seleccionadas a partir del tesoro de *PubMed Medline (Medical Subjects Headings)* y, en algunas ocasiones, del tesoro de *CINAHL Complete (EBSCOHOST)*. Las palabras clave utilizadas en las estrategias de búsquedas comunes a las cuatro revisiones fueron “virtual reality” (realidad virtual) y “virtual reality-exposure therapy” (terapia de exposición a la realidad virtual). Además, para la construcción de la estrategia de búsqueda se utilizaron los operadores lógicos o Booleanos “AND” y “OR”. El término “AND” se utilizó para unir las condiciones del sistema PICOS, mientras que el “OR” fue

usado para unir los términos dentro de cada condición. Es importante remarcar, que no se utilizaron filtros relacionados con el idioma de publicación, con el acceso a texto completo gratuito, con la fecha de publicación ni con la calidad de los estudios incluidos.

3. ETAPA DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Dos autores/as, de manera independiente, siendo una de los/as mismos/as la autora principal de esta Tesis Doctoral, se encargaron de seleccionar los estudios potenciales de ser incluidos en cada revisión sistemática. Todos los estudios reportados de cada base de datos fueron analizados en una primera criba por título y resumen. Si al menos, un investigador, seleccionó un estudio, éste fue revisado por ambos con minuciosidad. Finalmente, se eligieron aquellos que cumplieran todos los criterios de inclusión propuestos en cada revisión. Finalmente, un/a tercer/a investigador/a resolvió las dudas existentes y solventó las discrepancias sobre la inclusión de los estudios dudosos.

Un estudio fue incluido en cada revisión cuando cumplió todos y cada uno de los criterios de inclusión propuestos:

- 1) Estudios experimentales, concretamente ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) o piloto de ECA;
- 2) Que la muestra de los estudios estuviese conformada por la población de interés en cada estudio (distintas condiciones patológicas de curso crónico).
- 3) Que los estudios incluidos tuviesen al menos dos grupos de intervención, en los cuales, un grupo (grupo de la intervención experimental) recibiese una intervención basada en realidad virtual (pudiendo aplicarse como única opción terapéutica o junto con otras terapias); y el otro grupo (grupo de la intervención control), fuese sometido a una intervención distinta a la terapia basada en realidad virtual o no recibiese ninguna intervención.
- 4) Que analizasen el efecto de la terapia basada en realidad virtual en las variables de interés seleccionadas para cada revisión.
- 5) Que aportaran datos cuantitativos susceptibles de ser incluidos en el análisis estadístico (síntesis cuantitativa o meta-análisis). Estos datos, en primer lugar, deberían de ser la media y la desviación estándar de la variable de interés para cada grupo después de aplicar la terapia. En caso de no disponer de la

desviación estándar, ésta podría ser estimada a partir de otras medidas tales como el error estándar, el rango, el rango intercuartílico, los intervalos de confianzas o el valor de p utilizando fórmulas de transformación contenidas en el “*Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*” de la Colaboración Cochrane (284) y en publicaciones procedimentales de metodología de la investigación con meta-análisis como la de Hozo et al 2005. (289). Gracias a este procedimiento, se consigue evitar la exclusión de estudios que aporten datos con estadísticos distintos a la media y desviación estándar.

Como criterios de exclusión se propusieron los siguientes:

- 1) ECA o piloto de ECA cuya muestra no estuviera integrada solamente por la población de interés.
- 2) Estudios en los que todos los grupos incluidos realizaran terapia basada en realidad virtual.
- 3) Estudios que aportaran datos cuantitativos que no pudieran ser transformados para ser incluidos en el meta-análisis.

4. ETAPA DE EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

De los estudios que cumplen los criterios de inclusión propuestos en cada revisión, se tienen que extraer o recopilar una serie de datos para, por un lado, caracterizar a la población de estudio y a la intervención a la que es sometida dicha población; y por otro, para poder analizar la efectividad de la terapia que nos atañe en comparación a otras. En este proceso de extracción de datos de los estudios incluidos participaron dos investigadores/as, siendo una de los/as cuales la autora principal de esta Tesis Doctoral. Ambos extrajeron los datos por separado y cumplieron un documento de Microsoft Excel diseñado para cada estudio en particular. A continuación, se comprobó la concordancia entre los datos extraídos por cada investigador/a, y en caso de discrepancia, se contó con la presencia de un/a tercer/a investigador/a que establecerá un consenso.

Independientemente del tipo de revisión que estemos realizando, los datos que se extrajeron hacían referencia a:

- 1) Características generales del estudio: Datos referentes a la autoría y fecha de publicación; tipo de diseño de investigación; país en el que se realiza el estudio; financiación del estudio.
- 2) Características de la población del estudio: Número de participantes totales en el estudio; número de grupos incluidos en el estudio; diagnóstico de la condición neurológica crónica de los sujetos; tiempo de evolución de dicha patología.
- 3) Características de la intervención experimental: Número de participantes en el grupo experimental; edad; sexo; tipo de intervención que realiza; número de sesiones en total; número de días por semana; tiempo de duración de cada sesión; y si la terapia experimental se realiza como única opción terapéutica o en combinación con otra terapia.
- 4) Características de la intervención control: Número de sujetos en el grupo control; edad; sexo; tipo de intervención control elegida, así como sus características en cuanto a su protocolo de aplicación (al igual que en los grupos de intervención experimental).
- 5) Datos de la evaluación de las variables de interés: Identificación de la variable de resultado y el instrumento de medida empleado; datos de tendencia central y dispersión de dicha variable (principalmente media y su desviación estándar, o en su defecto la mediana, el error estándar, el rango, el rango intercuartílico o el p-valor, de acuerdo a las recomendaciones del *“Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones”* de la Colaboración Cochrane (284)); tiempo en el que se realiza la evaluación desde la aplicación de la intervención (inmediata, corto, medio o largo plazo).

5. ETAPA DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO

Tanto la calidad metodológica como el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en cada una de las revisiones que componen esta Tesis Doctoral fueron evaluados por dos investigadores/as de manera independiente, y un tercer/a investigador/a fue consultado

para resolver las discrepancias surgidas. Para evaluar estas dos características en los estudios incluidos se utilizó, o bien la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo propuesta por la Colaboración Cochrane (*Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool*), o bien la escala PEDro.

Por un lado, la escala Cochrane es un instrumento de evaluación del riesgo de sesgo en los ECA, que está compuesta por seis dominios de análisis de diferentes posibles sesgos (selección, rendimiento, detección, desgaste, información y otros sesgos), evaluados a partir de siete ítems (generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la aleatorización, cegamiento de los participantes, cegamiento de los evaluadores, datos incompletos, informes selectivos y cualquier otra cosa que se considere relevante y sea previamente especificada) y que pueden ser calificados como “+” o alto riesgo de sesgo, “-” o bajo riesgo de sesgo, o “?” o riesgo incierto (cuando los estudios no proporcionaron información detallada acerca de ese ítem) (290). A mayor riesgo de sesgo en cada dominio, menor será la calidad metodológica y mayor el riesgo de sesgo en los ECA evaluados.

Por otro lado, la escala PEDro para la evaluación de la calidad metodológica de los ECA es una escala compuesta por 11 ítems con dos opciones de respuesta (“sí” si el criterio se cumple claramente y “no” si el criterio no se cumple) (291). La puntuación total se obtiene mediante el sumatorio de la respuesta de los ítems 2 a 11 (el ítem 1 no se utiliza para el cálculo total ya que informa sobre la validez externa) en un rango de 0 (alto riesgo de sesgo y pésima calidad metodológica) a 10 (bajo riesgo de sesgo y alta calidad metodológica) (292). La escala PEDro ha demostrado una alta fiabilidad (291) y validez (293) y se puede utilizar como una escala continua debido al análisis de Rasch (294). En términos generales, cuando un ECA obtiene una puntuación igual o superior a 8 puntos se considera de alta calidad, con una puntuación de 5 a 7 puntos de calidad moderada y menor de 5 puntos calidad baja (295). Es importante mencionar, que por la concepción de las técnicas de realidad virtual empleadas en los ECA seleccionados, resulta imposible cegar a los participantes y a los terapeutas, por lo que la puntuación máxima que pueden alcanzar nuestros ECA seleccionados será de 8 puntos sobre 10. También es importante señalar que la evaluación PEDro de los ECA seleccionados se obtuvo automáticamente de las evaluaciones validadas que presentaban dichos ECA en la base de datos PEDro

(<https://pedro.org.au/spanish/>), y que cuando esta puntuación no estaba disponible fue calculada manualmente por los investigadores.

Tabla 2. Escala PEDro para la evaluación de la calidad metodológica de ECA

VALIDEZ	ITEM	DESCRIPCIÓN	RESPUESTA	
			Sí	No
EXTERNA	1	Los criterios de elección fueron especificados		
INTERNA	2	Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)		
INTERNA	3	La asignación fue oculta		
INTERNA	4	Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes		
INTERNA	5	Todos los sujetos fueron cegados		
INTERNA	6	Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados		
INTERNA	7	Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados		
INTERNA	8	Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos		
INTERNA	9	Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar”		
INTERNA	10	Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave		
INTERNA	11	El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave		
PUNTUACIÓN TOTAL			___/10	

6. ETAPA DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para analizar la calidad de la evidencia de los resultados obtenidos en cada meta-análisis de los estudios que compendian esta Tesis Doctoral se utilizó en sistema o escala GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) (296). Esta escala suma y unifica la evaluación individual del riesgo de sesgo en cada ECA, la

inconsistencia, la indirectividad, la precisión y el riesgo de sesgo de publicación de cada meta-análisis, para establecer un nivel de la evidencia de los hallazgos. Todos estos ítems, a excepción del riesgo de sesgo (evaluado con la escala PEDro o la escala Cochrane), se evaluaron utilizando la lista de chequeo GRADE propuesta por Meader y cols. (2014) (297). Dentro de estos ítems, (1) la inconsistencia se evaluó según el nivel de heterogeneidad (298) (se detalla en la sección análisis estadístico); (2) la precisión a partir del número de participantes por estudio (grande > 300 participantes, moderada 300-100 participantes y baja < 100 participantes) y con el número de comparaciones incluidas en cada meta-análisis (grande > 10 comparaciones, moderada 10-5 comparaciones y baja < 5 comparaciones) (296); y (3) la indirectividad se evaluó a partir de la presencia de evidencia indirecta en aquellos artículos en los que los resultados se miden indirectamente, calificando como “sí” o “no” (284). Finalmente, la evaluación del riesgo de sesgo de publicación se detalla en la sección de análisis estadístico. La aparición de los cinco ítems de la lista de chequeo de Meader (297) podría afectar a la generalización de los resultados y a la solidez del tamaño del efecto hallado en cada meta-análisis, lo que haría menos fiables los resultados.

La calidad de la evidencia de cada meta-análisis se redujo un nivel (desde alta calidad) para cada factor que se encontró. En el caso de la presencia de varias limitaciones, el nivel de calidad general se redujo en dos niveles y así sucesivamente. La calidad de la evidencia con el que podrían ser calificados los hallazgos de cada meta-análisis podía ser:

- Alta: Los hallazgos son sólidos.
- Moderada: No se cumple un parámetro de los cinco citados. Es posible que una nueva investigación pueda modificar nuestros resultados.
- Baja: Son varios los ítems de la lista de Meader que no se cumplen y por tanto el nivel de confianza del efecto combinado será bajo y la generalización también, debiendo ésta ser llevada a cabo con cautela.
- Muy baja: Cualquier estimación del efecto es incierta.

7. ETAPA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

El análisis estadístico principal de las revisiones contenidas en esta Tesis Doctoral hace referencia a la técnica del meta-análisis o síntesis cuantitativa de una revisión. Para

realizar el meta-análisis, la autora principal, apoyada por ambos co-directores, utilizó el software estadístico *Comprehensive Meta-Analysis versión 3.0* (Biostat, Englewood, NJ, EE. UU.) (299). Los meta-análisis se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones de Cooper y cols. (2009) contenidas en el libro *“Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis”* (285). Con el objetivo de minimizar el efecto que pudieran generar las diferencias propias de cada estudio en el efecto global, se estimó el efecto a partir de la Diferencia de Medias Estandarizada de Cohen (DME) (300) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) en un modelo de efecto aleatorios propuesto por DerSimonian y Laird (301) y así aumentar la generalización de nuestros hallazgos. Por lo tanto, el estimador del efecto común a las cuatro revisiones fue la DME de Cohen, la cual se puede interpretar con cuatro niveles de fuerza del efecto: no efecto ($DME = 0$), bajo ($DME = 0.1-0.3$), medio ($DME = 0.4-0.7$) y grande ($DME \geq 0.8$) (302). De manera complementaria, en algunas revisiones, cuando una misma variable de resultado se evaluó con la misma prueba, test o instrumento de medida, se estimó la Diferencia de Medias (DM) y su IC 95% con el objetivo de cuantificar la diferencia entre el antes y el después en cada grupo, es decir, la variación en la puntuación de un test para una población después de aplicar la terapia basada en realidad virtual. Esto nos permitió comparar nuestros resultados con el valor del Cambio Clínico Mínimamente Relevante (CCMR) para el resultado evaluado con dicha prueba. El CCMR es una herramienta útil que permite a los sanitarios utilizar e interpretar correctamente las escalas de medición y los efectos de las intervenciones medidas en los estudios clínicos (303). El resultado del efecto combinado de cada meta-análisis se representó gráficamente mediante los diagramas de bosque o forest plots (304). En cada forest plot podemos encontrar los siguientes elementos:

- Cuadrados negros: Hace referencia al valor del efecto de cada estudio tomado de manera individual. Es decir, el valor de la DME para ese estudio.
- Líneas negras horizontales: Hacen referencia al rango de valores contenido en el IC 95% para la DME de ese estudio.
- Rombo o diamante: Ese es el resultado final del meta-análisis, el efecto global tras unificar los resultados de cada estudio. El diamante se desplazará hacia un lado u otro del “0”, indicando qué terapia produce un mayor efecto sobre la variable analizada.

Para analizar el riesgo de sesgo de publicación, se tomaron tres medidas. Por un lado, la visualización del gráfico de embudo (o funnel plot) pudiendo ser simétrico (bajo riesgo de sesgo) o asimétrico (alto riesgo de sesgo) (305) y la prueba de Egger (donde si el valor $p < 0,1$ indica que existe un posible riesgo de sesgo de publicación) (306,307). Además, se utilizó el método Trim-and-fill de Duval y Tweedie (2000) para estimar el efecto ajustado (DME ajustado). Con este análisis se pretende obtener un nuevo estimador del efecto teniendo en cuenta la existencia de un posible riesgo de sesgo de publicación (308,309). De acuerdo con las recomendaciones de Rothman y cols. (2008) (310) para el límite de variación del tamaño del efecto en la evaluación del sesgo de confusión a partir del método Trim-and-fill, cuando el efecto ajustado varió más del 10% con respecto al efecto combinado original y sin procesar, el nivel de calidad de la evidencia se redujo un nivel, independientemente de que el funnel plot fuese ligeramente asimétrico (310). Finalmente, para analizar la inconsistencia, se estudió el nivel de heterogeneidad. Ésta se expresó con el grado de inconsistencia (I^2) de Higgins y cols. (298). Además, se estimó el valor de p de dicha inconsistencia ($p < 0,1$ indica riesgo de heterogeneidad) (311) a partir del estimador chi-cuadrado (Cochran Q-test) y los grados de libertad. Así, la heterogeneidad se pudo categorizar como nula ($I^2 = 0\%$), baja (I^2 en torno al 25%), moderada (I^2 entre 25-50%) y grande ($I^2 > 50\%$) (298).

8. ETAPA DE ANÁLISIS ADICIONALES

Un análisis adicional que aparece en cada meta-análisis global de todas las revisiones de esta Tesis Doctoral es el análisis de sensibilidad. Este análisis se realiza con la técnica “one study removed” o “leave-one-out- method” (285) para evaluar la contribución de cada estudio al tamaño del efecto global. Con este estudio se calcula el efecto global del meta-análisis dejando fuera siempre un estudio de todos los incluidos. Si cuando un estudio se excluye, se realiza el meta-análisis sin él y el efecto no varía más de un 10% con respecto al efecto global donde se incluyen todos, significa que ese estudio pondera de manera similar a los demás. Un nivel de variación de más del 10% con dicha técnica, comprometería el nivel de evidencia y la generalización de los resultados.

Otro análisis que se realizó cuando los datos lo permitieron fue el análisis de subgrupos de acuerdo al tipo de comparación específica de las terapias (284). Es decir, además de calcular el efecto global de la terapia en los meta-análisis principales, después

se analizó el efecto en variación de las comparaciones. En función de cada revisión podemos encontrar varias comparaciones, tales como: (1) TBRV vs simple observación; (2) TBRV vs otras terapias; y (3) TBRV más otras terapias vs otras terapias. En cada revisión se detalla de manera más minuciosa las comparaciones encontradas. También se realizaron análisis de subgrupos en un estudio para determinar la dosis de TBRV que era más idónea para mejorar una variable en una determinada población (estudio 3) o si el efecto de la TBRV es mayor o menor en función del grado de afectación de una patología (estudio 3).

Finalmente, en la revisión 4, se realizó una síntesis cualitativa de algunas variables. Se realizó esta síntesis cualitativa, porque los estudios incluidos no aportaban datos estadísticos susceptibles de poder realizar un meta-análisis y por tanto se optó por esta opción para dar un resultado de variables que los autores consideraron de gran interés.

Trabajo Científico y Resultados

TRABAJO CIENTÍFICO Y RESULTADOS

A continuación, se exponen los cuatro artículos científicos que componen la presente Tesis Doctoral, de los cuales tres revisiones sistemáticas con meta-análisis (312–314) han sido publicadas en revistas científicas de impacto internacional dentro del primer cuartil del *Journal Citation Report* en sus respectivas categorías, y el restante se encuentra en proceso de revisión en otra revista de las mismas características de impacto.

ARTÍCULO 1:

Cortés-Pérez, I., Zagalaz-Anula, N., Montoro-Cárdenas, D., Lomas-Vega, R., Obrero-Gaitán, E., & Osuna-Pérez, M. C. (2021). Leap Motion Controller Video Game-Based Therapy for Upper Extremity Motor Recovery in Patients with Central Nervous System Diseases. A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(6), 2065.

Abstract:

Leap Motion Controller (LMC) is a virtual reality device that can be used in the rehabilitation of central nervous system disease (CNSD) motor impairments. This review aimed to evaluate the effect of video game-based therapy with LMC on the recovery of upper extremity (UE) motor function in patients with CNSD. A systematic review with meta-analysis was performed in PubMed Medline, Web of Science, Scopus, CINAHL, and PEDro. We included five randomized controlled trials (RCTs) of patients with CNSD in which LMC was used as experimental therapy compared to conventional therapy (CT) to restore UE motor function. Pooled effects were estimated with Cohen's standardized mean difference (SMD) and its 95% confidence interval (95% CI). At first, in patients with stroke, LMC showed low-quality evidence of a large effect on UE mobility (SMD = 0.96; 95% CI = 0.47, 1.45). In combination with CT, LMC showed very low-quality evidence of a large effect on UE mobility (SMD = 1.34; 95% CI = 0.49, 2.19) and the UE mobility-oriented task (SMD = 1.26; 95% CI = 0.42, 2.10). Second, in patients with non-acute CNSD (cerebral palsy, multiple sclerosis, and Parkinson's disease), LMC showed low-quality evidence of a medium effect on grip strength (GS) (SMD = 0.47; 95% CI = 0.03, 0.90) and on gross motor dexterity (GMD) (SMD = 0.73; 95% CI = 0.28, 1.17) in the most affected UE. In combination with CT, LMC showed very low-quality evidence of a high effect in the most affected UE on GMD (SMD = 0.80; 95% CI = 0.06, 1.15) and fine motor dexterity (FMD) (SMD = 0.82; 95% CI = 0.07, 1.57). In stroke, LMC improved UE mobility and UE mobility-oriented tasks, and in non-acute CNSD, LMC improved the GS and GMD of the most affected UE and FMD when it was used with CT.

Doi: <https://doi.org/10.3390/s21062065>

ARTÍCULO 2:

Cortés-Pérez, I., Sánchez-Alcalá, M., Nieto-Escámez, F. A., Castellote-Caballero, Y., Obrero-Gaitán, E., & Osuna-Pérez, M. C. (2021). Virtual Reality-Based Therapy Improves Fatigue, Impact, and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(21), 7389.

Abstract:

Patients with multiple sclerosis (PwMS) have a high level of fatigue and a reduced quality of life (QoL) due to the impact of multiple sclerosis (MS). Virtual reality-based therapy (VRBT) is being used to reduce disability in PwMS. The aim of this study was to assess the effect of VRBT on fatigue, the impact of MS, and QoL in PwMS. A systematic review with meta-analysis was conducted through a bibliographic search on PubMed, Scopus, Web of Science, and PEDro up to April 2021. We included randomized controlled trials (RCTs) with PwMS that received VRBT in comparison to conventional therapy (CT) including physiotherapy, balance and strength exercises, and stretching or physical activity, among others; or in comparison to simple observation; in order to assess fatigue, MS-impact, and QoL. The effect size was calculated using Cohen's standardized mean difference with a 95% confidence interval (95% CI). Twelve RCTs that provided data from 606 PwMS (42.83 ± 6.86 years old and 70% women) were included. The methodological quality mean, according to the PEDro Scale, was 5.83 ± 0.83 points. Our global findings showed that VRBT is effective at reducing fatigue (SMD -0.33; 95% CI -0.61, -0.06), lowering the impact of MS (SMD -0.3; 95% CI -0.55, -0.04), and increasing overall QoL (0.5; 95% CI 0.23, 0.76). Subgroup analysis showed the following: (1) VRBT is better than CT at reducing fatigue (SMD -0.4; 95% CI -0.7, -0.11), as well as in improving the mental dimension of QoL (SMD 0.51; 95% CI 0.02, 1); (2) VRBT is better than simple observation at reducing the impact of MS (SMD -0.61; 95% CI -0.97, -0.23) and increasing overall QoL (SMD 0.79; 95% CI 0.3, 1.28); and (3) when combined with CT, VRBT is more effective than CT in improving the global (SMD 0.6, 95% CI 0.13, 1.07), physical (SMD 0.87; 95% CI 0.3, 1.43), and mental dimensions (SMD 0.6; 95% CI 0.08, 1.11) of QoL. VRBT is effective at reducing fatigue and MS impact and improving QoL in PwMS.

Doi: <https://doi.org/10.3390/s21217389>

ARTÍCULO 3:

Cortés-Pérez, I., Osuna-Pérez, M. C., Montoro-Cárdenas, D., Lomas-Vega, R., Obrero-Gaitán, E., & Nieto-Escamez, F. A. (2023). Virtual reality-based therapy improves balance and reduces fear of falling in patients with multiple sclerosis. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 20(1), 42.

Abstract:

Objective: This study aims to conduct a meta-analysis to assess the effect of virtual reality-based therapy (VRBT) on balance dimensions and fear of falling in patients with multiple sclerosis (PwMS). Secondly, to determine the most recommendable dose of VRBT to improve balance.

Methods: PubMed Medline, Web of Science, Scopus, CINAHL and PEDro were screened, without publication date restrictions, until September 30th, 2021. Randomized controlled trials (RCTs) comparing the effectiveness of VRBT against other interventions in PwMS were included. Functional and dynamic balance, confidence of balance, postural control in posturography, fear of falling and gait speed were the variables assessed. A meta-analysis was performed by pooling the Cohen's standardized mean difference (SMD) with 95% confidence interval (95% CI) using Comprehensive Meta-Analysis 3.0.

Results: Nineteen RCTs, reporting 858 PwMS, were included. Our findings reported that VRBT is effective in improving functional balance (SMD = 0.8; 95%CI 0.47 to 1.14; $p < 0.001$); dynamic balance (SMD = - 0.3; 95%CI - 0.48 to - 0.11; $p = 0.002$); postural control with posturography (SMD = - 0.54; 95%CI - 0.99 to - 0.1; $p = 0.017$); confidence of balance (SMD = 0.43; 95%CI 0.15 to 0.71; $p = 0.003$); and in reducing fear of falling (SMD = - 1.04; 95%CI - 2 to - 0.07; $p = 0.035$); but not on gait speed (SMD = - 0.11; 95%CI: - 0.35 to 0.14; $p = 0.4$). Besides, the most adequate dose of VRBT to achieve the greatest improvement in functional balance was at least 40 sessions, five sessions per week and 40-45 min per sessions; and for dynamic balance, it would be between 8 and 19 weeks, twice a week and 20-30 min per session.

Conclusion: VRBT may have a short-term beneficial role in improving balance and reducing fear of falling in PwMS.

Doi: <https://doi.org/10.1186/s12984-023-01174-z>

ARTÍCULO 4:

Cortés-Pérez, I., Zagalaz-Anula, N., Ibancos-Losada, M. D. R., Nieto-Escámez, F. A., Obrero-Gaitán, E., & Osuna-Pérez, M. C. (2021). Virtual Reality-Based Therapy Reduces the Disabling Impact of Fibromyalgia Syndrome in Women: Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of personalized medicine*, 11(11), 1167.

Abstract:

Background: Virtual reality-based therapy (VRBT) is a novel therapeutic approach to be used in women with fibromyalgia syndrome (FMS). The aim of our study is to assess the effect of VRBT to reduce the impact of FMS in outcomes such as pain, dynamic balance, aerobic capacity, fatigue, quality of life (QoL), anxiety and depression.

Methods: Systematic review with meta-analysis was conducted from a bibliographic search in PubMed, Scopus, PEDro, Web of Science and CINAHL until April 2021 in accordance with PRISMA guidelines. We included randomized controlled trials (RCTs) that compare VRBT versus others to assess the mentioned outcomes in women with FMS. Effect size was calculated with standardized mean difference (SMD) and its 95% confidence interval (95% CI).

Results: Eleven RCTs involving 535 women with FMS were included. Using the PEDro scale, the mean methodological quality of the included studies was moderate (6.63 ± 0.51). Our findings showed an effect of VRBT on the impact of FMS (SMD -0.62, 95% CI -0.93 to -0.31); pain (SMD -0.45, 95% CI -0.69 to -0.21); dynamic balance (SMD -0.76, 95% CI -1.12 to -0.39); aerobic capacity (SMD 0.32, 95% CI 0.004 to 0.63); fatigue (SMD -0.58, 95% CI -1.02 to -0.14); QoL (SMD 0.55, 95% CI 0.3 to 0.81); anxiety (SMD -0.47, 95% CI -0.91 to -0.03) and depression (SMD -0.46, 95% CI -0.76 to -0.16).

Conclusions: VRBT is an effective therapy that reduces the impact of FMS, pain, fatigue, anxiety and depression and increases dynamic balance, aerobic capacity and quality of life in women with FMS. In addition, VRBT in combination with CTBTE showed a large effect in reducing the impact of FMS and fatigue and increasing QoL in these women.

Doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11111167>

Discusión General

DISCUSIÓN GENERAL

Esta Tesis Doctoral está integrada por cuatro estudios de revisión sistemática con meta-análisis acerca de la efectividad de la TBRV sobre diferentes alteraciones físicas, sensoriales, psicológicas y funcionales en distintas patologías con alteración neurológica y condición crónica, a partir de una minuciosa revisión de la evidencia científica previamente publicada. Los estudios incluidos en esta Tesis Doctoral reportan un efecto beneficioso de la TBRV: (1) para mejorar la función motora de la extremidad superior más afectada en pacientes con diferentes patologías del SNC (como ACV, EM, PCI y EP), a partir de la utilización de sensores hápticos, como LMC (31); (2) mejorar diferentes dimensiones del equilibrio, el miedo a caer y la velocidad de la marcha en pacientes con EM; (3) mejorar los niveles de fatiga, impacto y calidad de vida en pacientes con EM (313); y (4) finalmente, reducir el impacto, el dolor, la fatiga, la ansiedad y la depresión, así como aumentar el equilibrio dinámico, la capacidad aeróbica y la calidad de vida en mujeres con SFM (314). En los trabajos revisados, la intervención experimental TBRV, pudo llevarse a cabo como única opción terapéutica o en combinación a otras terapias, siendo la más frecuente la TC en sus diferentes aplicaciones; y se comparó con controles que realizaron TC o simple observación (también llamada no intervención o cuidados habituales). Por lo tanto, de manera secundaria, cada una de estas revisiones, aportan un detallado análisis de subgrupos para analizar el efecto de la TBRV en función de la comparación específica, hecho que resulta imprescindible para dar respuesta a la pregunta de si para una determinada variable es mejor la TBRV o la TC, o si el efecto de la TBRV puede ser mayor si se combina con la TC. Por lo tanto, esta Tesis Doctoral, dilucida como la TBRV puede ser una herramienta terapéutica efectiva para tratar diversas alteraciones presentes en patologías de curso crónico, a la misma vez, que informa sobre si la TBRV es mejor cuando se utiliza sola o en combinación a la TC, para determinadas variables de interés.

Desde el punto de vista metodológico, todos los estudios incluidos en esta Tesis Doctoral, se localizan en la cúspide de la pirámide del nivel de la evidencia, ya que incorporan la técnica de síntesis cuantitativa de los datos extraídos o meta-análisis (280). Por lo tanto, son resultados obtenidos a partir de un análisis estadístico sistemático, que permiten superar a las revisiones sistemáticas previas sin meta-análisis que han podido

abarcarse este problema, e incluso, con las variaciones detalladas que aportan estos estudios, pueden complementar o superar a los meta-análisis ya publicados. La técnica de meta-análisis requiere de una mayor disciplina a la hora de extraer, codificar y analizar los resultados, lo que contribuye a que estos estudios se conviertan en referentes a la hora de tomar decisiones sobre si incluir o no los dispositivos de RV en la rehabilitación de las patologías analizadas.

En los últimos años, se han publicado una gran cantidad de meta-análisis que analizan los fenómenos de interés de esta Tesis Doctoral. Todos ellos fueron sometidos a un análisis metodológico previo, que sirvió de base para decidir realizar una revisión sistemática con meta-análisis similar. En este caso, similar no significa igual, sino que lo que distingue a tres de nuestras cuatro revisiones (la última revisión, representa el primer meta-análisis publicado hasta la fecha (314)) de otras publicadas previamente son cuatro motivos. En primer lugar, para cada estudio, se diseñaron unas estrategias de búsqueda más eficientes, con un balance entre la sensibilidad y la especificidad, lo que permitió localizar un mayor número de referencias potencialmente seleccionables, favoreciendo la exclusión directa de estudios que no cumplirían los criterios de inclusión, principalmente, los criterios PICOS. En segundo lugar, el mayor número de estudios incluidos en cada revisión y en cada variable de análisis respecto a las revisiones publicadas previamente, se traduce en una menor posibilidad de sesgo de publicación y de selección ya que aportan un mayor número total de comparaciones y participantes por meta-análisis, lo que incrementa la robustez y la generalización de los resultados. Por otro lado, la segmentación sistemática de variables globales como puede ser el equilibrio, la función del miembro superior o la calidad de vida, obteniendo diferentes dimensiones del mismo (sírvese de ejemplo la segmentación del equilibrio en equilibrio estático, dinámico, funcional o confianza en el equilibrio), permite informar sobre la efectividad de la TBRV en cada una de las mismas. Y, finalmente, la realización de un análisis de subgrupos detallado que acompaña a cada análisis global considera el efecto de la TBRV en función de la comparación identificada, y también establece en uno de los estudios una indicación aproximada de la dosis óptima de TBRV para conseguir los mejores resultados.

Todos los meta-análisis de esta Tesis Doctoral siguen un patrón común a la hora de cuantificar el efecto, que es la DME de Cohen (la cual puede cuantificar al efecto desde pequeño, en torno a un valor de 0.2 a efecto grande, a partir del valor 0.8) (302). De

manera global se utiliza este estadístico porque nos permite combinar y unificar los datos extraídos de los estudios independientemente del instrumento de medida con el que cada estudio analiza dicha variable. La utilización de esta medida de tamaño del efecto junto con el modelo de efectos aleatorios de Dersimonian y Laird (301), permite, por un lado, aumentar el número de comparaciones aprovechables de cada estudio y así el número de estudios incluidos en cada meta-análisis, y por otro, incrementar la generalización de los resultados. En esta parte del análisis, de manera complementaria, en dos revisiones (revisión del efecto de la TBRV sobre el equilibrio en pacientes con EM y revisión del efecto de la TBRV sobre el SFM) no solo se informa del efecto de la TBRV, sino que cuando es posible, se calcula una DM con el objeto de ser comparada con el CCMR de dicha variable. Es decir, cuando para una misma variable, todos los estudios incluidos coincidían en aportar datos utilizando la misma herramienta de medida (como puede ser la Escala de Equilibrio de Berg para analizar el equilibrio funcional en la EM o el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia para evaluar la discapacidad asociada en el SFM) se calculó la DM. El valor de esta DM encontrada se comparó con el valor del CCMR para este test, lo que permitió analizar si los cambios que producía la TBRV sobre esa variable, superaban el valor mínimo para ser considerados cambios clínicos sustanciales. Esta última incorporación al análisis estadístico permite establecer un mejor entendimiento y correspondencia clínica de los resultados de los estudios.

Son varias las aportaciones relevantes de esta Tesis Doctoral. La primera hace referencia a la originalidad de los estudios. Dos estudios incluidos en esta Tesis Doctoral son inéditos. Hasta la fecha no se había realizado ninguna revisión sistemática con meta-análisis que analizara el efecto de la TBRV sobre el SFM, ni tampoco que analizara la efectividad de los sensores hápticos, como LMC, sobre la función motora del miembro superior en pacientes con diferentes patologías del SNC. Los otros dos estudios, referentes a la EM, son las primeras revisiones sistemáticas con meta-análisis que mayor número de ECA incluyen en su análisis. En el caso de la revisión del efecto de la TBRV sobre el equilibrio de pacientes con EM, ésta incluye un total de 19 ECA realizados en los últimos 10 años, en comparación a las revisiones previas de Parra-Moreno, M y cols (2018) (315); Casuso-Holgado, MJ y cols (2018) (133); y Moreno-Verdú, M y cols (2019) (316) que incluyen 5, 11 y 8 ECA respectivamente cada una. Por lo tanto, nuestra revisión analiza 8 ECA más que la anterior que más incluía y además considera las diferentes

dimensiones del equilibrio en comparación a éstas. De esta manera, se convierte en la revisión sistemática con meta-análisis publicada hasta la fecha con los resultados más robustos y generalizables. En relación al segundo meta-análisis del efecto de la TBRV en la EM se analizó la fatiga, el impacto, y la calidad de vida de estos pacientes. Este estudio es el primero que analiza el efecto de la TBRV sobre el impacto discapacitante de la enfermedad, y en relación con las otras dos variables, nuestro estudio es hasta la fecha el que más ECA incluye para analizarlas, un total de 12, de los cuales 7 aportaban datos sobre la fatiga y 6 sobre la calidad de vida, en comparación a la revisión recientemente también publicada de Santos-Nascimento, A y cols (2021) (134) que en total incluye 9 ECA, de los cuales cuatro analizaban la fatiga y solo tres la calidad de vida. Nuestra revisión, más actual (8 de noviembre de 2021) denota una mayor pulcritud metodológica para encontrar toda la evidencia disponible y realiza análisis complementarios que refuerzan la tesis de los autores anteriores de que la TBRV es efectiva en la mejora de la fatiga y la calidad de vida en pacientes con EM.

El primer estudio publicado de esta Tesis Doctoral, pone de manifiesto la importancia de la utilización de sensores hápticos en los dispositivos inmersivos y no inmersivos de RV en neurorrehabilitación (31). Los sensores hápticos de RV, como LMC que fue el analizado en nuestra primera revisión, deben de ser considerados de gran importancia en el tratamiento de las alteraciones motoras del miembro superior en pacientes con patología del SNC. LMC ha demostrado su efectividad en la movilidad analítica y funcional del miembro superior más afecto en pacientes con ACV, cuando se utilizan con TC. De manera complementaria, y quizás lo que resulte más interesante de este estudio, es que LMC ha demostrado ser una herramienta útil para mejorar los déficits en la destreza manual relacionados con la fuerza de prensión, el agarre manual o la manipulación fina y grosera de objetos en pacientes con patologías neurodegenerativas, desmielinizantes o del neurodesarrollo, en comparación a la TC. Estos déficits impiden a las personas afectadas sostener o utilizar objetos de la vida diaria, entre los que se pueden encontrar los joysticks de los sistemas de RVNI, como Nintendo® Wii, o de RVI, como Oculus Quest 2. La utilización de los distintos sistemas de RV en personas que no consigan sostener y/o dominar los controladores manuales podrían restar efecto a la terapia, a la misma vez que puede conllevar a frustración, ansiedad y desmotivación por seguir con la terapia virtual, ya que el paciente no consigue interactuar

bien con el mundo virtual por un problema en el manejo de los joysticks. Estos joysticks pueden ser sustituidos por los sensores hápticos, de tal manera que sean las propias manos del paciente las que sirven de control remoto para interactuar con el mundo virtual y los objetos presentes en él. Los sensores hápticos detectan las manos y reproducen los movimientos de las mismas con gran precisión en la pantalla bidimensional, en caso de RVNI, o en las gafas tridimensionales de RV en 360 grados. Este sistema, no solo va a ayudar a que el paciente interactúe mejor con la terapia, sino que, cuando sea posible, pueda realizar movimientos globales de la mano similares a los que se precisan en el mundo real para sostener y manipular los objetos, o realizar actividades básicas de la vida diaria, como llevarse una cuchara a la boca, abrocharse un botón o practicar la escritura. Prescindir de controladores manuales en los dispositivos de RV podría mejorar el entrenamiento de las actividades funcionales básicas con las manos, traduciéndose en un incremento de su independencia funcional y de su calidad de vida. Finalmente, LMC representa una herramienta de RV ligera, pequeña, barata, que puede ser utilizada en cualquier ordenador de manera fácil y sin necesidad de material adicional (317), de tal manera que podría postularse como una herramienta efectiva, económica y rentable para ser utilizada en los centros de Fisioterapia. Mientras que Kinect es el sensor más utilizado para la rehabilitación de la postura y el equilibrio con sistemas no inmersivos (79), LMC podría ser considerado el sensor más útil para la neurorrehabilitación enfocada al miembro superior y las destrezas manuales.

Otro de los grandes aportes de esta Tesis Doctoral es el primer estudio de revisión que aúna el conocimiento científico disponible hasta la fecha, 11 ECA, para analizar el efecto de la TBRV sobre diferentes variables en mujeres con SFM. En este caso, se determina que la TBRV puede considerarse una herramienta efectiva para reducir el impacto del SFM, el dolor, la fatiga, la ansiedad y la depresión, a la misma vez que aumenta el equilibrio dinámico, la capacidad aeróbica y la calidad de vida en estas pacientes. En este estudio resulta destacable el efecto que ejerció la TBRV sobre el impacto general de esta enfermedad, un efecto moderado, cuando se utiliza sola o en combinación con la TC, con un cambio entre el antes y el después de 10 puntos en el cuestionario FIQ que evalúa en un rango de 0-100. Es decir, de manera global después de aplicar TBRV se produce una mejora con una reducción de aproximadamente de un 10% de variación entre las puntuaciones iniciales y final en este instrumento de medida.

Bennet, RM y cols (2009), establecieron un CCMR del 13% para dicho test a los 3 meses de cualquier tratamiento (318). Nuestro resultado está muy cerca de ese 13%, con el hándicap de que se han realizado un escaso número de ECA hasta la fecha. Se podría considerar a la TBRV como una herramienta efectiva para reducir el impacto del SFM en mujeres, cuando se comparan con los tratamientos o cuidados habituales o con la TC. Además, en las mujeres con SFM, se han evidenciado elevados niveles de fatiga muscular y desacondicionamiento físico, variables que mejoran después de aplicar TBRV, y que, por tanto, podrían evitar el sedentarismo o la kinesiofobia que podrían favorecer del cansancio generalizado por inactividad que experimentan estas mujeres. La práctica de diferentes juegos basados en RV, implican movimiento y ejercicio activo en un ambiente lúdico, que podría ser comparable (aunque de menor intensidad) a la actividad física prescrita, pudiendo ser graduado en intensidad y duración, así como utilizar ambientes en los cuales, estas pacientes se sientan más cómodas o les genere mayor motivación, favoreciendo, de este modo, la movilidad corporal, el trabajo muscular y mejorando los reducidos niveles de capacidad aeróbica por desacondicionamiento.

Sobre 2 de las poblaciones de estudio de las revisiones incluidas en esta Tesis Doctoral, los pacientes con EM y las mujeres con el SFM, se analizan variables comunes. Estas variables son el equilibrio, la fatiga y la calidad de vida.

En primer lugar, tanto los pacientes con EM como con SFM, presentan un equilibrio alterado y elevado riesgo de caídas, siendo éstas, quizás, más importantes sobre los pacientes con EM, ya que puedan dar lugar a discapacidad asociada y elevar la dependencia funcional en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad de Kurtzke, de ahí que se haya realizado un análisis más detallado sobre el equilibrio en esta población en uno de las revisiones incluidas. Sobre ambas poblaciones, se mostró un efecto beneficioso de la TBRV sobre el equilibrio dinámico, en comparación a las terapias de control, y de manera más específica, los pacientes con EM reportaron un incremento en el equilibrio funcional, el control postural y la confianza propia en el equilibrio después de ser expuestos a la TBRV. Además, sobre esta población se realizó un minucioso análisis de subgrupos con el objetivo de evidenciar cuál era la dosis de exposición a la RV más efectiva y conseguir así mayor mejora. Se observa que para mejorar el equilibrio funcional el número de sesiones de TBRV debe de ser superior a 40, 4 días por semana y entre 20 y 39 minutos de exposición a los escenarios virtuales; mientras que para mejorar el

equilibrio dinámico se precisa entre 8 y 19 sesiones, 2 veces por semana y de una duración de 20-39 minutos. Aquí se observa la importancia de segmentar un concepto tan amplio como es el equilibrio ya que lo forman distintos dominios o dimensiones, y sobre cada una de ellas la TBRV puede tener un efecto diferente y precisar una dosis distinta. La explicación común que subyace a la mejora de estas dos poblaciones patológicas radica en la exposición multi-sensorial que ofrece la TBRV. Para mantener de manera correcta el equilibrio, es necesario combinar la información visual, vestibular y somato-sensorial (319), y estos 3 tipos de estímulos lo otorga la TBRV. Se ha evidenciado que la TBRV puede incrementar el nivel de sustancia gris en los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, en los cuales se integra y se interpretan las aferencias posturales, detectando las perturbaciones gravitacionales sobre el individuo y emitiendo una respuesta correcta muscular eferente (320). El trabajo continuo y activo en posición de pie con un alto nivel de estimulación multi-sensorial por dispositivos de RV podría mejorar las respuestas eferentes neuromusculares para mantener el equilibrio. De igual manera, parece ser que habría una mejoría en el reflejo vestíbulo-ocular, favoreciendo asimismo un mejor equilibrio. Estos beneficios apoyan el uso de la TBRV para recuperar el equilibrio distorsionado no solo por la enfermedad, sino probablemente en una importante mayoría de casos a causa de efectos secundarios que causan medicamentos prescritos para otros fines (como los anti-psicóticos) (321).

La fatiga muscular es un síntoma presente tanto en la EM como en el SFM que genera desacondicionamiento físico y una pérdida de la calidad de vida. Nuestros estudios informan que la TBRV es efectiva para reducir la fatiga y aumentar la calidad de vida en pacientes con EM y mujeres con el SFM. Restaurar y equilibrar la actividad física es un desafío en pacientes con estas patologías, con el objetivo de que la práctica de ejercicio activo mejore el estado neuromuscular y consecuentemente, reduzca la fatiga. La calidad de vida disminuida puede estar sustentada por la fatiga, el sedentarismo, el dolor, la inactividad física y otras consecuencias psicológicas como la ansiedad y la depresión derivadas del estado discapacitante que induce la patología. Estudios recientes han demostrado que la TBRV mejora los estados de ánimo, las emociones positivas, la motivación y la autoeficacia en pacientes con SFM (322) y EM, lo que debería tener un impacto positivo en la calidad de vida, al aumentar su independencia funcional y autonomía personal. Montana, JI y cols (2020) sugirieron que la TBRV podría ejercer un

efecto positivo sobre la regulación de las emociones, disminuyendo el bajo estado de ánimo y los niveles de ansiedad y depresión. La regulación de las emociones a través de la exposición al ambiente lúdico de TBRV podría estar relacionado con el aumento de la calidad de vida y el bienestar personal en adultos mayores (323), lo cual podría ser extrapolable a personas con patología de base neurológica y curso crónico, y de momento debe de ser considerado como una hipótesis. De manera complementaria, Gumaa, M y cols (2019) ha postulado que la TBRV cuando se combina con otras terapias, tiene efectos beneficiosos para aumentar la calidad de vida(12), tal y como se ratifica en nuestros estudios, donde combinar TBRV más TC mejora la calidad de vida en mujeres con SFM, y el componente físico y mental de la calidad de vida en pacientes con EM.

Con el objetivo de promover la plasticidad neuronal (324), actualmente, la TC es una de las opciones terapéuticas más utilizadas como primera opción en el campo de la neurorrehabilitación (325) o la rehabilitación ortopédica. La TC incluye la realización de ejercicios y técnicas de tratamiento basados en Fisioterapia y Terapia Ocupacional a partir de cinesiterapia pasiva o activa, estiramiento muscular, ejercicios de fuerza o de equilibrio o electroterapia entre otros, realizados de manera repetitiva y, a veces sin variar la intensidad del entrenamiento por parte del fisioterapeuta o terapeuta ocupacional que la imparte. En ocasiones, estos pacientes son inmersos en protocolos pre-establecidos por los sistemas públicos de salud, donde es complicado una personalización e individualización del tratamiento. Todo esto podría conllevar en el paciente una falta de motivación, disminuyendo la adherencia a la TC y por tanto los efectos que ésta pudiera producir (326). La TBRV puede ayudar a resolver estos problemas a partir de las ventajas que ofrece. La TBRV es una terapia activa que requiere movimientos corporales continuos, los cuales pueden ser similares a los realizados en la actividad física convencional mejorando la movilidad y el tono corporal y que además puede combinar el efecto de la estimulación multi-sensorial si lo comparamos con la TC. La TBRV se considera una terapia lúdica, diferente y motivadora que podría incrementar la motivación y el compromiso del paciente por seguir realizando el tratamiento, y por lo tanto reducir la percepción de gravedad de los síntomas. Por otro lado, la TBRV permite personalizar las terapias, combinando los videojuegos con protocolos de tratamiento adecuados para cada patología y adecuándose a la situación y momento de evolución de cada paciente en concreto. La literatura científica coincide en que el fenómeno que

puede explicar la efectividad de la TBRV es la distracción (327). Estudios previos han demostrado el poder de la distracción de la TBRV en el tratamiento del dolor y la ansiedad en diferentes situaciones y contextos debidos a la inmersión de los dispositivos de RV (327). La distracción que produce jugar a videojuegos reduce las emociones negativas como la ansiedad, a la vez que incrementa la participación en la terapia (328). La distracción se puede deber a una activación del córtex pre-frontal, el cual es responsable de bloquear las experiencias y sentimientos negativos (329). Dentro del mismo, es el giro inferior frontal y el córtex pre-frontal dorsolateral los que juegan un papel importante en la inhibición de las emociones negativas, que se activa al exponer al paciente a la TBRV (330). Realizar ejercicios activos de TC a través de dispositivos de RV podría proporcionar una mayor adherencia mediante el uso de ejercicios adaptados a diferentes niveles de progresión. Los ejercicios basados en RV podrían ser más agradables y estimulantes, facilitando la implementación en sujetos que tienen dificultades para adherirse al tratamiento convencional.

Una de las principales ventajas de los dispositivos de RV, es el bajo coste (el cual se incrementa desde los dispositivos no inmersivos a los inmersivos) que favorece su inclusión en dos espacios. Por un lado, favorecería la inclusión de tecnología en los espacios clínicos con la consecuente actualización del personal asistencial. Por otro lado, podría ser utilizada en tratamientos domiciliarios bien diseñados, pudiendo aumentar el nivel de recuperación en pacientes con dificultades para acceder al centro de rehabilitación; en pacientes que han recibido el alta médica y deban seguir realizando ejercicios de rehabilitación desde casa, y finalmente, en pacientes obligados a guardar un confinamiento domiciliario. Para cubrir estas necesidades surge la tele-fisioterapia o tele-rehabilitación (86). Diferentes estudios han mostrado la efectividad de la TBRV en escenarios domiciliarios, como un método de entrenamiento para seguir la rehabilitación durante la pandemia COVID-19 en diferentes patologías neurológicas y ortopédicas. Los pacientes que realizaron TBRV desde casa para mejorar sus alteraciones físicas, sensoriales y cognitivas, durante la pandemia COVID-19, han demostrado un mayor nivel de adherencia y han experimentado emociones positivas mientras la realizaron, lo que convierte a la TBRV en una herramienta excelente para ser utilizada en casa (331). Dentro de la variedad de dispositivos de RV, son los dispositivos de RVNI los que más efectividad han mostrado en el trabajo domiciliario, debido a su menor coste y mayor facilidad de

uso. Por lo tanto, Nintendo Wii puede ser una excelente opción para ser incluida en los protocolos de rehabilitación en comparación a otros sistemas como Oculus Quest 2.

Los hallazgos derivados de esta Tesis Doctoral, demuestran la efectividad de los dispositivos hápticos de RV y los propios dispositivos estandarizados de RV para mejorar alteraciones físicas, sensoriales, psicológicas y funcionales en distintas patologías con alteración neurológica y de curso crónico. Sin embargo, existen algunas limitaciones que deben de ser comentadas. En primer lugar, el bajo número de estudios incluidos y comparaciones en algunos meta-análisis, puede reducir la robustez de los resultados debido al posible sesgo de publicación. En segundo lugar, algunos estudios de los incluidos en los meta-análisis reportan un bajo tamaño muestral, que aumenta la imprecisión de los resultados y puede dar lugar a un sesgo de selección disminuyendo la generalización de los mismos. Seguidamente, es importante señalar el bajo nivel de evidencia encontrada en los meta-análisis que incluyen entre 3 y 1 estudio, lo que también reduce la robustez de los resultados, haciéndolo susceptibles de cambiar si se incluyeran otros estudios (que hasta la fecha no existen). Además, la media o baja calidad metodológica de algunos de los estudios incluidos puede favorecer la presencia de sesgo de selección y clasificación. Sobre la calidad metodológica y riesgo de sesgo individual, hay que tener en cuenta que, en estos estudios no se ha podido cegar ni al paciente ni al terapeuta, y en su gran mayoría tampoco al evaluador. Otra limitación estaría relacionada con el análisis de sensibilidad, el cual cuando encuentra una variación de más del 15% respecto al efecto original también reduciría el impacto de nuestros resultados. Sobre el sesgo de publicación, cuando se encuentra una variación de más del 10% en la estimación Trim-and-fill, automáticamente, baja un nivel la calidad de la evidencia y la robustez de los resultados. Finalmente, una última limitación está orientada hacia la modalidad de RV que más se utiliza en los estudios incluidos, siendo la RVNI, por lo que los resultados encontrados estarían más orientados hacia el efecto que tienen estos dispositivos de RVNI.

Futuras investigaciones deberían seguir analizando la efectividad de la TBRV en sus diferentes modalidades, haciendo más hincapié en los beneficios que puedan proporcionar los dispositivos inmersivos, que suponen el avance más actual de la RV a partir de una mayor estimulación multi-sensorial y la posibilidad de no utilizar controladores manuales. En segundo lugar, es necesario seguir investigando sobre la

efectividad de la TBRV cuando se realiza de manera remota desde casa en diferentes patologías neurológicas y músculo-esqueléticas. Asimismo, sería interesante seguir analizando las emociones y los sentimientos relacionados con la adherencia al tratamiento de estos pacientes tras ser expuestos a la TBRV. Finalmente, los hallazgos de esta Tesis Doctoral ayudan a impulsar la actualización de los profesionales sanitarios en el campo de la neurorehabilitación para favorecer la creación de protocolos de tratamiento que combinen la TC con la TBRV, no solo en la clínica asistencial privada, sino también en el sistema público de salud y en el trabajo domiciliario.

Conclusiones

CONCLUSIONES

Las conclusiones que emanan de esta Tesis Doctoral sugieren que la TBRV puede ser una herramienta efectiva para ser incluida en los protocolos de neurorrehabilitación de diferentes condiciones patológicas neurológicas de curso crónico, ya que produjo una mejora en las variables de estudio de cada revisión en comparación a otras terapias o a la no intervención para cada grupo poblacional. Sin embargo, en otros análisis más específicos no hay consenso en cuanto a la efectividad de la TBRV cuando es utilizada como única opción terapéutica o combinada con otras terapias (en la mayoría de los casos, técnicas o ejercicios de TC). Para dar a conocer las conclusiones de manera más detallada, éstas son presentadas de acuerdo a cada estudio de revisión.

ESTUDIO 1:

- ✚ Leap Motion® Controller es un dispositivo de RV háptica efectivo para mejorar diferentes aspectos de la función motora del miembro superior en pacientes con alteraciones neurológicas centrales.
- ✚ Sobre pacientes con ACV en fase sub-aguda o crónica, Leap Motion® mejora la movilidad y la movilidad orientada a la función del miembro superior afecto. La combinación de Leap Motion® con TC es más efectiva para mejorar la movilidad. Sin embargo, sobre la movilidad orientada a la función, el efecto es similar cuando se aplica Leap Motion® como única opción terapéutica o cuando se aplica junto con TC.
- ✚ Sobre pacientes con diferentes alteraciones neurológicas centrales no agudas (PCI, EM y EP), Leap Motion®: Siempre en el lado más afecto:
 - Mejora la fuerza de prensión, sin existir diferencias si se aplica como única opción terapéutica o combinado con TC.
 - Mejora la destreza manual grosera, obteniéndose un mayor efecto de Leap Motion® cuando se aplica en combinación a la TC.
 - Mejora la destreza manual fina cuando se aplica junto con la TC. También cuando se trabaja dicha habilidad de manera bilateral.

ESTUDIO 2:

- ✚ En comparación a otras terapias, la TBRV es efectiva para mejorar la fatiga (efecto moderado-bajo) en pacientes con EM. Se consigue un efecto mayor (efecto moderado) cuando la TBRV es utilizada como única opción terapéutica en comparación a la TC.
- ✚ Sobre el impacto discapacitante de la EM, la TBRV es efectiva para reducirlo (efecto moderado-bajo), especialmente cuando se compara frente a la no intervención o los cuidados habituales (efecto moderado).
- ✚ Se produce una mejora de la calidad de vida en pacientes con EM, cuando la TBRV se aplica en comparación a la no intervención o cuidados habituales (efecto grande) o cuando se aplica TBRV más TC.
- ✚ El uso combinado de TBRV más TC, produce un incremento grande del componente físico y moderado del componente mental de la calidad de vida.

ESTUDIO 3:

- ✚ La TBRV es efectiva (efecto grande) para mejorar el equilibrio funcional, evaluado con la Escala de Equilibrio de Berg, en pacientes con EM, especialmente en aquellos con discapacidad moderada. Un protocolo adecuado de TBRV para mejorar el equilibrio funcional en estos pacientes debe realizarse durante más de 40 sesiones, 4 días por semana y cada sesión debe tener una duración de entre 20-39 minutos. Se obtiene un mayor efecto sobre el equilibrio funcional cuando se compara la TBRV frente a los cuidados habituales que cuando se compara con la TC.
- ✚ La TBRV mejora el equilibrio dinámico (efecto moderado) en comparación a la TC, especialmente en pacientes con mínima discapacidad funcional. Un protocolo adecuado de TBRV para mejorar esta condición del equilibrio debe de tener entre 8 y 19 sesiones, 2 veces por semana y con una duración de entre 20-39 minutos.
- ✚ La TBRV es efectiva (efecto moderado) para incrementar la auto-confianza en el equilibrio, siendo más efectiva cuando se aplica como única terapia en comparación a los cuidados habituales, que cuando se compara con la TC.

- ✚ Cuando se evalúa el control postural a partir de la posturografía, la TBRV resulta efectiva para mejorar el área de balanceo (Sway area) con ojos cerrados (efecto moderado) en comparación a la TC, y para mejorar la excursión del centro de presiones con ojos abiertos en comparación a otras terapias (efecto pequeño).
- ✚ La TBRV ejerce un efecto grande sobre la reducción del miedo a caer, en comparación a la TC.
- ✚ La TBRV es eficaz para incrementar la velocidad de la marcha en comparación a la TC.

ESTUDIO 4:

- ✚ La TBRV es efectiva para reducir el impacto de la Fibromialgia en mujeres, reportando un efecto grande cuando se utiliza la TBRV junto con la TCBEF y cuando se compara la TBRV con los cuidados habituales.
- ✚ Para reducir el dolor, la TBRV resulta efectiva (efecto moderado), sin embargo, se consigue un mayor efecto cuando se compara la TBRV con los cuidados habituales (efecto moderado-alto).
- ✚ En comparación a los cuidados habituales, la TBRV produce un efecto moderado-alto para incrementar el equilibrio en mujeres con Fibromialgia.
- ✚ La TBRV resulta efectiva para mejorar la capacidad aeróbica en mujeres con fibromialgia, en comparación a los controles.
- ✚ Para reducir la fatiga en mujeres con Fibromialgia, se obtuvo un efecto moderado a favor de la TBRV más la TCBEF.
- ✚ La TBRV es efectiva para mejorar la calidad de vida global en estas pacientes, especialmente cuando se utiliza en combinación a la TCBEF (efecto moderado-alto), aunque también consigue un efecto moderado cuando se compara con los cuidados habituales.
- ✚ La TBRV es efectiva para reducir los niveles de ansiedad (efecto moderado) y depresión (efecto moderado) en mujeres con Fibromialgia, obteniéndose una mayor reducción de la depresión cuando se compara la TBRV con los cuidados habituales.

Referencias Bibliográficas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Subramanian SK, Prasanna SS. Virtual Reality and Noninvasive Brain Stimulation in Stroke: How Effective Is Their Combination for Upper Limb Motor Improvement?—A Meta-Analysis. Vol. 10, PM and R. Elsevier Inc.; 2018. p. 1261–70.
2. Palma GCDS, Freitas TB, Bonuzzi GMG, Soares MAA, Leite PHW, Mazzini NA, et al. Effects of virtual reality for stroke individuals based on the International Classification of Functioning and Health: a systematic review. *Top Stroke Rehabil*. 2017 May;24(4):269–78.
3. Cho DR, Lee SH. Effects of virtual reality immersive training with computerized cognitive training on cognitive function and activities of daily living performance in patients with acute stage stroke: A preliminary randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(11):e14752.
4. Sikka N, Shu L, Ritchie B, Amdur RL, Pourmand A. Virtual Reality-Assisted Pain, Anxiety, and Anger Management in the Emergency Department. *Telemed e-Health*. 2019 Dec;25(12):1207–15.
5. Bohil CJ, Alicea B, Biocca FA. Virtual reality in neuroscience research and therapy. Vol. 12, *Nature Reviews Neuroscience*. 2011.
6. Brassel S, Power E, Campbell A, Brunner M, Togher L. Recommendations for the Design and Implementation of Virtual Reality for Acquired Brain Injury Rehabilitation: Systematic Review. *J Med Internet Res [Internet]*. 2021 Jul 30;23(7):e26344. Available from: <https://www.jmir.org/2021/7/e26344>
7. Manzanares A, Cambor Á, Romero-Arenas S, Segado F, Gil-Arias A. Effect of a semi-immersive virtual reality navigation therapy on quality of life in persons with spinal cord injury. *Disabil Rehabil Assist Technol [Internet]*. 2021 Apr 10;1–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17483107.2021.1913520>
8. Davis R. The Feasibility of Using Virtual Reality and Eye Tracking in Research With Older Adults With and Without Alzheimer’s Disease. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 2021 Jun 28;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.607219/full>
9. Şahin S, Köse B, Aran OT, Bahadır Ağce Z, Kayıhan H. The Effects of Virtual Reality on Motor Functions and Daily Life Activities in Unilateral Spastic Cerebral Palsy: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Games Health J [Internet]*. 2020 Feb 1;9(1):45–52. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/g4h.2019.0020>

10. Molhemi F, Monjezi S, Mehravar M, Shaterzadeh-Yazdi MJ, Salehi R, Hesam S, et al. Effects of Virtual Reality vs Conventional Balance Training on Balance and Falls in People With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Feb 1;102(2):290–9.
11. Dechsling A, Orm S, Kalandadze T, Sütterlin S, Øien RA, Shic F, et al. Virtual and Augmented Reality in Social Skills Interventions for Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Scoping Review. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2021 Nov 16; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10803-021-05338-5>
12. Gumaa M, Rehan Youssef A. Is Virtual Reality Effective in Orthopedic Rehabilitation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* [Internet]. 2019 Oct 28;99(10):1304–25. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/99/10/1304/5537309>
13. Polat M, Kahveci A, Muci B, Günendi Z, Kaymak Karataş G. The Effect of Virtual Reality Exercises on Pain, Functionality, Cardiopulmonary Capacity, and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Games Health J* [Internet]. 2021 Mar 9;g4h.2020.0162. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/g4h.2020.0162>
14. Trost Z, Anam M, Seward J, Shum C, Rumble D, Sturgeon J, et al. Immersive interactive virtual walking reduces neuropathic pain in spinal cord injury. *Pain* [Internet]. 2021 May 20; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000002348>
15. Zasadzka E, Pieczyńska A, Trzmiel T, Hojan K. Virtual Reality as a Promising Tool Supporting Oncological Treatment in Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Aug 19;18(16):8768. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/16/8768>
16. Won AS, Barreau AC, Gaertner M, Stone T, Zhu J, Wang CY, et al. Assessing the Feasibility of an Open-Source Virtual Reality Mirror Visual Feedback Module for Complex Regional Pain Syndrome: Pilot Usability Study. *J Med Internet Res* [Internet]. 2021 May 26;23(5):e16536. Available from: <https://www.jmir.org/2021/5/e16536>
17. Mosso Vázquez JL, Mosso Lara D, Mosso Lara JL, Miller I, Wiederhold MD, Wiederhold BK. Pain Distraction During Ambulatory Surgery: Virtual Reality and Mobile Devices. *Cyberpsychology, Behav Soc Netw* [Internet]. 2019 Jan;22(1):15–21. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cyber.2017.0714>
18. Simonetti V, Tomietto M, Comparcini D, Vankova N, Marcelli S, Cicolini G. Effectiveness of virtual reality in the management of paediatric anxiety during the peri-operative period: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2022 Jan;125:104115. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020748921002625>

19. Barteit S, Lanfermann L, Bärnighausen T, Neuhaus F, Beiersmann C. Augmented, Mixed, and Virtual Reality-Based Head-Mounted Devices for Medical Education: Systematic Review. *JMIR Serious Games* [Internet]. 2021 Jul 8;9(3):e29080. Available from: <https://games.jmir.org/2021/3/e29080>
20. Nieto-Escamez FA, Roldan-Tapia MD. Gamification as online teaching strategy during COVID-19: a mini-review. *Front Psychol*. 2021;12:1644.
21. Obrero-Gaitán E, Nieto-Escamez F, Zagalaz-Anula N, Cortés-Pérez I. An Innovative Approach for Online Neuroanatomy and Neuropathology Teaching Based on 3D Virtual Anatomical Models Using Leap Motion Controller During COVID-19 Pandemic. *Front Psychol*. 2021;12:1853.
22. Weiss PL, Kizony R, Feintuch U, Katz N. Virtual reality in neurorehabilitation. *Textbook neural repair Rehabil*. 2006;51(8):182–97.
23. Gorini A, Riva G. Virtual reality in anxiety disorders: The past and the future. Vol. 8, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008. p. 215–33.
24. Mekbib DB, Han J, Zhang L, Fang S, Jiang H, Zhu J, et al. Virtual reality therapy for upper limb rehabilitation in patients with stroke: a meta-analysis of randomized clinical trials. Vol. 34, *Brain Injury*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 456–65.
25. Weiss PL, Keshner EA, Levin MF. Virtual reality for physical and motor rehabilitation. In: *Virtual Reality Technologies for Health and Clinical Applications*. New York, New York: Springer; 2014.
26. Straudi S, Basaglia N. Neuroplasticity-Based Technologies and Interventions for Restoring Motor Functions in Multiple Sclerosis. In 2017. p. 171–85. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-47861-6_11
27. Palacios-Navarro G, Hogan N. Head-Mounted Display-Based Therapies for Adults Post-Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sensors* [Internet]. 2021 Feb 5;21(4):1111. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/4/1111>
28. García-López H, Obrero-Gaitán E, Castro-Sánchez AM, Lara-Palomo IC, Nieto-Escamez FA, Cortés-Pérez I. Non-Immersive Virtual Reality to Improve Balance and Reduce Risk of Falls in People Diagnosed with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Brain Sci* 2021, Vol 11, Page 1435 [Internet]. 2021 Oct 28 [cited 2021 Nov 19];11(11):1435. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/11/1435/htm>
29. Shahrbanian S, Ma X, Aghaei N, Korner-Bitensky N, Moshiri K, Simmonds MJ. Use of virtual reality (immersive vs. non immersive) for pain management in children and adults: A systematic review of evidence from randomized controlled trials. Vol. 2012, *Pelagia Research Library European Journal of Experimental Biology*.

30. Ventura S, Brivio E, Riva G, Baños RM. Immersive Versus Non-immersive Experience: Exploring the Feasibility of Memory Assessment Through 360° Technology. *Front Psychol* [Internet]. 2019 Nov 14;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2019.02509/full>
31. Cortés-Pérez I, Zagalaz-Anula N, Montoro-Cárdenas D, Lomas-Vega R, Obrero-Gaitán E, Osuna-Pérez MC. Leap Motion Controller Video Game-Based Therapy for Upper Extremity Motor Recovery in Patients with Central Nervous System Diseases. A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sensors* [Internet]. 2021 Mar 15;21(6):2065. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/6/2065>
32. Gatica-Rojas V, Méndez-Rebolledo G. Virtual reality interface devices in the reorganization of neural networks in the brain of patients with neurological diseases. *Neural Regen Res*. 2014;9(8):888.
33. Kim W-S, Cho S, Park SH, Lee J-Y, Kwon S, Paik N-J. A low cost kinect-based virtual rehabilitation system for inpatient rehabilitation of the upper limb in patients with subacute stroke. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Jun;97(25):e11173. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201806220-00061>
34. Garay-Sánchez A, Suarez-Serrano C, Ferrando-Margelí M, Jimenez-Rejano JJ, Marcén-Román Y. Effects of Immersive and Non-Immersive Virtual Reality on the Static and Dynamic Balance of Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Sep 28;10(19):4473. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4473>
35. Won AS, Collins TA. Non-Immersive, Virtual Reality Mirror Visual Feedback for Treatment of Persistent Idiopathic Facial Pain. *Pain Med* [Internet]. 2012 Sep 1;13(9):1257–8. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2012.01436.x>
36. Clutterbuck G, Auld M, Johnston L. Active exercise interventions improve gross motor function of ambulant/semi-ambulant children with cerebral palsy: a systematic review. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2019 May 8;41(10):1131–51. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2017.1422035>
37. Montoro-Cárdenas D, Cortés-Pérez I, Zagalaz-Anula N, Osuna-Pérez MC, Obrero-Gaitán E, Lomas-Vega R. Nintendo Wii Balance Board therapy for postural control in children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2021 Jun 8 [cited 2021 Jun 25];dmcn.14947. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14947>

38. Turolla A, Dam M, Ventura L, Tonin P, Agostini M, Zucconi C, et al. Virtual reality for the rehabilitation of the upper limb motor function after stroke: A prospective controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2013 Aug 1;10(1):85.
39. An C-M, Park Y-H. The effects of semi-immersive virtual reality therapy on standing balance and upright mobility function in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: A preliminary study. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2018 Mar 4;41(2):223–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10790268.2017.1369217>
40. Teo W-P, Muthalib M, Yamin S, Hendy AM, Bramstedt K, Kotsopoulos E, et al. Corrigendum: Does a Combination of Virtual Reality, Neuromodulation and Neuroimaging Provide a Comprehensive Platform for Neurorehabilitation? – A Narrative Review of the Literature. *Front Hum Neurosci*. 2017 Feb;11:53.
41. Laver K, George S, Ratcliffe J, Crotty M. Virtual reality stroke rehabilitation - hype or hope? *Aust Occup Ther J* [Internet]. 2011 Jun;58(3):215–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1630.2010.00897.x>
42. Jung S-H, Song S-H, Kim S-D, Lee K, Lee G-C. Does virtual reality training using the Xbox Kinect have a positive effect on physical functioning in children with spastic cerebral palsy? A case series. *J Pediatr Rehabil Med*. 2018 Jul 4;11(2):95–101.
43. Kassee C, Hunt C, Holmes MWR, Lloyd M. Home-based Nintendo Wii training to improve upper-limb function in children ages 7 to 12 with spastic hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2017 May;10(2):145–54.
44. Gordon C, Roopchand-Martin S, Gregg A. Potential of the Nintendo Wii™ as a rehabilitation tool for children with cerebral palsy in a developing country: a pilot study. *Physiotherapy*. 2012 Sep;98(3):238–42.
45. Deutsch JE, Borbely M, Filler J, Huhn K, Guarrera-Bowlby P. Use of a low-cost, commercially available gaming console (Wii) for rehabilitation of an adolescent with cerebral palsy. *Phys Ther*. 2008 Oct;88(10):1196–207.
46. Massetti T, da Silva TD, Crocetta TB, Guarnieri R, de Freitas BL, Bianchi Lopes P, et al. The Clinical Utility of Virtual Reality in Neurorehabilitation: A Systematic Review. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2018 Jan 27;10:117957351881354. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179573518813541>
47. Chiu H-C, Ada L, Lee H-M. Upper limb training using Wii Sports Resort™ for children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized, single-blind trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2014 Oct 21;28(10):1015–24. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215514533709>

48. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Marchetti MR, Pozzilli C. Home-Based Balance Training Using the Wii Balance Board: A Randomized, Crossover Pilot Study in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2013 Jul 11;27(6):516–25. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1545968313478484>
49. Santos P, Machado T, Santos L, Ribeiro N, Melo A. Efficacy of the Nintendo Wii combination with Conventional Exercises in the rehabilitation of individuals with Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2019 Nov 7;45(2):255–63. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/NRE-192771>
50. Saposnik G, Cohen LG, Mamdani M, Pooyania S, Ploughman M, Cheung D, et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Sep;15(10):1019–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442216301211>
51. Meldrum D, Herdman S, Vance R, Murray D, Malone K, Duffy D, et al. Effectiveness of Conventional Versus Virtual Reality–Based Balance Exercises in Vestibular Rehabilitation for Unilateral Peripheral Vestibular Loss: Results of a Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2015 Jul;96(7):1319-1328.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999315002890>
52. Baus O, Bouchard S. Moving from Virtual Reality Exposure-Based Therapy to Augmented Reality Exposure-Based Therapy: A Review. *Front Hum Neurosci*. 2014 Mar;8(MAR):112.
53. Hwang N-K, Choi J-B, Choi D-K, Park J-M, Hong C-W, Park J-S, et al. Effects of Semi-Immersive Virtual Reality-Based Cognitive Training Combined with Locomotor Activity on Cognitive Function and Gait Ability in Community-Dwelling Older Adults. *Healthcare* [Internet]. 2021 Jun 28;9(7):814. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/7/814>
54. Luque-Moreno C, Ferragut-Garcías A, Rodríguez-Blanco C, Heredia-Rizo AM, Oliva-Pascual-Vaca J, Kiper P, et al. A Decade of Progress Using Virtual Reality for Poststroke Lower Extremity Rehabilitation: Systematic Review of the Intervention Methods. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/342529/>

55. Thornton M, Marshall S, McComas J, Finestone H, McCormick A, Sveistrup H. Benefits of activity and virtual reality based balance exercise programmes for adults with traumatic brain injury: Perceptions of participants and their caregivers. *Brain Inj* [Internet]. 2005 Jan 3;19(12):989–1000. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02699050500109944>
56. Yang S, Chun MH, Son YR. Effect of Virtual Reality on Cognitive Dysfunction in Patients With Brain Tumor. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2014;38(6):726. Available from: <http://e-arm.org/journal/view.php?doi=10.5535/arm.2014.38.6.726>
57. De Luca R, Torrisi M, Piccolo A, Bonfiglio G, Tomasello P, Naro A, et al. Improving post-stroke cognitive and behavioral abnormalities by using virtual reality: A case report on a novel use of nirvana. *Appl Neuropsychol Adult* [Internet]. 2018 Nov 2;25(6):581–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23279095.2017.1338571>
58. Maggio MG, De Cola MC, Latella D, Maresca G, Finocchiaro C, La Rosa G, et al. What About the Role of Virtual Reality in Parkinson Disease's Cognitive Rehabilitation? Preliminary Findings From a Randomized Clinical Trial. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2018 Nov 25;31(6):312–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988718807973>
59. Witt K, Kalbe E, Erasmi R, Ebersbach G. [Nonpharmacological treatment procedures for Parkinson's disease]. *Nervenarzt* [Internet]. 2017 Apr 1;88(4):383–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00115-017-0298-y>
60. ÖGÜN MN, KURUL R, YAŞAR MF, TURKOGLU SA, AVCI Ş, YILDIZ N. Effect of Leap Motion-based 3D Immersive Virtual Reality Usage on Upper Extremity Function in Ischemic Stroke Patients. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2019 Oct;77(10):681–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2019001000681&tIng=en
61. López Chávez O, Rodríguez L-F, Gutierrez-Garcia JO. A comparative case study of 2D, 3D and immersive-virtual-reality applications for healthcare education. *Int J Med Inform* [Internet]. 2020 Sep;141:104226. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386505620304330>
62. Cortés-Pérez I, Nieto-Escamez FA, Obrero-Gaitán E. Immersive Virtual Reality in Stroke Patients as a New Approach for Reducing Postural Disabilities and Falls Risk: A Case Series. *Brain Sci*. 2020 May 15;10(5):296.

63. Lange B, Koenig S, Chang C-Y, McConnell E, Suma E, Bolas M, et al. Designing informed game-based rehabilitation tasks leveraging advances in virtual reality. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2012 Nov 12;34(22):1863–70. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09638288.2012.670029>
64. Maggio MG, Latella D, Maresca G, Sciarrone F, Manuli A, Naro A, et al. Virtual Reality and Cognitive Rehabilitation in People With Stroke: An Overview. *J Neurosci Nurs*. 2019 Apr;51(2):101–5.
65. Thikey H, Grealay M, van Wijck F, Barber M, Rowe P. Augmented visual feedback of movement performance to enhance walking recovery after stroke: Study protocol for a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2012 Sep;13.
66. Ballester BR, Nirme J, Duarte E, Cuxart A, Rodriguez S, Verschure P, et al. The visual amplification of goal-oriented movements counteracts acquired non-use in hemiparetic stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2015 Jun;12(1).
67. Da Silva Cameiro M, Bermúdez I Badia S, Duarte E, Verschure PFMJ. Virtual reality based rehabilitation speeds up functional recovery of the upper extremities after stroke: A randomized controlled pilot study in the acute phase of stroke using the Rehabilitation Gaming System. *Restor Neurol Neurosci*. 2011 Jan;29(5):287–98.
68. Shin JH, Ryu H, Jang SH. A task-specific interactive game-based virtual reality rehabilitation system for patients with stroke: A usability test and two clinical experiments. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Mar;11(1):32.
69. Park S, Lee G. Full-immersion virtual reality: Adverse effects related to static balance. *Neurosci Lett* [Internet]. 2020 Aug;733:134974. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394020302445>
70. Howarth PA. Potential hazards of viewing 3-D stereoscopic television, cinema and computer games: a review. *Ophthalmic Physiol Opt* [Internet]. 2011 Mar;31(2):111–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1475-1313.2011.00822.x>
71. Roettl J, Terlutter R. The same video game in 2D, 3D or virtual reality – How does technology impact game evaluation and brand placements? Triberti S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jul 20;13(7):e0200724. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0200724>
72. Sherman CR. Motion Sickness: Review of Causes and Preventive Strategies. *J Travel Med* [Internet]. 2006 Mar 8;9(5):251–6. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article-lookup/doi/10.2310/7060.2002.24145>

73. Keshavarz B, Riecke BE, Hettinger LJ, Campos JL. Vection and visually induced motion sickness: how are they related? *Front Psychol* [Internet]. 2015 Apr 20;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2015.00472/abstract>
74. Khademi M, Mousavi Hondori H, McKenzie A, Dodakian L, Lopes CV, Cramer SC. Free-hand interaction with leap motion controller for stroke rehabilitation. In: *CHI '14 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems* [Internet]. New York, NY, USA: ACM; 2014. p. 1663–8. Available from: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/2559206.2581203>
75. Oña ED, Balaguer C, Cano-de la Cuerda R, Collado-Vázquez S, Jardón A. Effectiveness of Serious Games for Leap Motion on the Functionality of the Upper Limb in Parkinson's Disease: A Feasibility Study. *Comput Intell Neurosci* [Internet]. 2018;2018:1–17. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cin/2018/7148427/>
76. Bachmann D, Weichert F, Rinkenauer G. Review of Three-Dimensional Human-Computer Interaction with Focus on the Leap Motion Controller. *Sensors (Basel)*. 2018 Jul;18(7).
77. Jiang X, Xu W, Sweeney L, Li Y, Gross R, Yurovsky D. New directions in contact free hand recognition. In: *2007 IEEE International Conference on Image Processing*. IEEE; 2007. p. II–389.
78. Han J, Gold NE. Lessons learned in exploring the Leap Motion™ sensor for gesture-based instrument design. In *Goldsmiths University of London*; 2014.
79. Skals S, Rasmussen KP, Bendtsen KM, Yang J, Andersen MS. A musculoskeletal model driven by dual Microsoft Kinect Sensor data. *Multibody Syst Dyn* [Internet]. 2017 Dec 2;41(4):297–316. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11044-017-9573-8>
80. Bachmann D, Weichert F, Rinkenauer G. Evaluation of the leap motion controller as a new contact-free pointing device. *Sensors (Basel)*. 2014 Dec;15(1):214–33.
81. Fernández-González P, Carratalá-Tejada M, Monge-Pereira E, Collado-Vázquez S, Sánchez-Herrera Baeza P, Cuesta-Gómez A, et al. Leap motion controlled video game-based therapy for upper limb rehabilitation in patients with Parkinson's disease: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2019 Dec 6;16(1):133. Available from: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-019-0593-x>
82. Ferreira SC, Chaves RO, Seruffo MC da R, Pereira A, Azar APDS, Dias ÂV, et al. Empirical Evaluation of a 3D Virtual Simulator of Hysteroscopy Using Leap Motion for Gestural Interfacing. *J Med Syst* [Internet]. 2020 Nov 12;44(11):198. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10916-020-01662-y>
83. Smeragliuolo AH, Hill NJ, Disla L, Putrino D. Validation of the Leap Motion Controller using markered motion capture technology. *J Biomech* [Internet]. 2016 Jun;49(9):1742–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929016304407>

84. Fonk R, Schneeweiss S, Simon U, Engelhardt L. Hand Motion Capture from a 3D Leap Motion Controller for a Musculoskeletal Dynamic Simulation. *Sensors* [Internet]. 2021 Feb 8;21(4):1199. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/4/1199>
85. Chopuk P, Chumpen S, Tungjitkusolmun S, Phasukkit P. Hand postures for evaluating trigger finger using leap motion controller. In: *BMEiCON 2015 - 8th Biomedical Engineering International Conference*. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2016.
86. Hwang R, Elkins MR. Telephysiotherapy. *J Physiother* [Internet]. 2020 Jul;66(3):143–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1836955320300564>
87. Garcia-Munoz C, Casuso-Holgado MJ. [Effectiveness of Wii Fit Balance board in comparison with other interventions for post-stroke balance rehabilitation. Systematic review and meta-analysis]. *Rev Neurol*. 2019 Oct;69(7):271–9.
88. Kannan L, Vora J, Bhatt T, Hughes SL. Cognitive-motor exergaming for reducing fall risk in people with chronic stroke: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2019;44(4):493–510.
89. Diego-Mas JA, Alcaide-Marzal J, Poveda-Bautista R. Effects of using immersive media on the effectiveness of training to prevent ergonomics risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr;17(7).
90. Lloréns R, Noé E, Colomer C, Alcañiz M. Effectiveness, usability, and cost-benefit of a virtual reality-based telerehabilitation program for balance recovery after stroke: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Mar;96(3):418–425.e2.
91. Molina F, Lomas-Vega R, Obrero-Gaitán E, Rus A, Almagro DR, Del-Pino-Casado R. Misperception of the subjective visual vertical in neurological patients with or without stroke: A meta-analysis. *NeuroRehabilitation*. 2019 Jun 20;44(3):379–88.
92. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 Jun;20(6):470–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221000636>
93. Moussa M, Abou Chakra M, Papatsoris AG, Dabboucy B, Hsieh M, Dellis A, et al. Perspectives on urological care in multiple sclerosis patients. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2021; Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/advpub/0/advpub_2021.01029/_article
94. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med* [Internet]. 2017 Jun;13(6):3163–6. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.4410>

95. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2019 Jan 12;15(1):53–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41582-018-0082-z>
96. Trapp BD, Nave K-A. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2008 Jul;31(1):247–69. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>
97. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jan 11;378(2):169–80. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401483>
98. Trip SA. Imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2005 Sep 1;76(suppl_3):iii11–8. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2005.073213>
99. Sun M, Liu N, Xie Q, Li X, Sun J, Wang H, et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 Jun;51:102870. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221103482100136X>
100. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler J*. 2015;21(3):263–81.
101. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* [Internet]. 2001 Apr 1;22(2):117–39. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s100720170011>
102. Dahham J, Rizk R, Kremer I, Evers SMAA, Hilgsmann M. Economic Burden of Multiple Sclerosis in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2021 Jul 6;39(7):789–807. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40273-021-01032-7>
103. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* [Internet]. 2006 Jul;13(7):700–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x>
104. Gilli F, DiSano KD, Pachner AR. Sex Matters in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 Jul 3;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00616/full>

105. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, Altintas A, Amato MP, Bernard J, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2020 Jan 1;13:175628642093616. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286420936166>
106. Angeloni B, Bigi R, Bellucci G, Mechelli R, Ballerini C, Romano C, et al. A Case of Double Standard: Sex Differences in Multiple Sclerosis Risk Factors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 2;22(7):3696. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/7/3696>
107. Bove RM, Healy B, Augustine A, Musallam A, Gholipour T, Chitnis T. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2012 Oct 1;18(10):1472–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512438236>
108. Gelfand JM. Multiple sclerosis. In 2014. p. 269–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044452001200011X>
109. Stolt M, Laitinen A-M, Ruutiainen J, Leino-Kilpi H. Research on lower extremity health in patients with multiple sclerosis: a systematic scoping review. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2020 Dec 27;13(1):54. Available from: <https://jfootankleres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13047-020-00423-x>
110. Harb A, Kishner S. Modified Ashworth Scale [Internet]. *StatPearls*. 2020 [cited 2021 May 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119459>
111. Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 Feb;28:276–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034819300070>
112. Backus, PT, PhD D, Manella, PT, MT C, Bender, MPT A, Sweatman, PhD M. Impact of Massage Therapy on Fatigue, Pain, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis: a Pilot Study. *Int J Ther Massage Bodyw Res Educ Pract* [Internet]. 2016 Dec 8;9(4):4. Available from: <http://ijtmb.org/index.php/ijtmb/article/view/327>
113. Sandroff BM, Dlugonski D, Weikert M, Suh Y, Balantrapu S, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2012 Oct;126(4):256–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.2011.01634.x>
114. Kahl O, Wierzbicka E, Dębińska M, Mraz M, Mraz M. Compensatory image of the stability of people with multiple sclerosis and atrial vertigo based on posturography examination. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 29;11(1):7027. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-85983-z>

115. Nachtegaal J, Festen JM, Kramer SE. Hearing Ability and Its Relationship with Psychosocial Health, Work-Related Variables, and Health Care Use: The National Longitudinal Study on Hearing. *Audiol Res* [Internet]. 2011 Mar 7;1(1):28–33. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-4349/1/1/e9>
116. Pike J, Jones E, Rajagopalan K, Piercy J, Anderson P. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. *BMC Neurol* [Internet]. 2012 Dec 18;12(1):94. Available from: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-12-94>
117. Lopez LP, Palmero NV, Ruano LG, San Leon Pascual C, Orile PW, Down AV, et al. The implementation of a reflex locomotion program according to Vojta produces short-term automatic postural control changes in patients with multiple sclerosis. *J Bodyw Mov Ther* [Internet]. 2021 Apr;26:401–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1360859221000012>
118. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson L-G. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis — a longitudinal study. *Clin Rehabil* [Internet]. 2009 Mar 1;23(3):259–69. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215508095087>
119. Gunn HJ, Newell P, Haas B, Marsden JF, Freeman JA. Identification of Risk Factors for Falls in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* [Internet]. 2013 Apr 1;93(4):504–13. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/93/4/504/2735399>
120. Chee JN, Ye B, Gregor S, Berbrayer D, Mihailidis A, Patterson KK. Influence of Multiple Sclerosis on Spatiotemporal Gait Parameters: A Systematic Review and Meta-Regression. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2021 Jan; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999321000083>
121. Costello F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* [Internet]. 2016 Apr 26;36(02):185–95. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1579692>
122. Drerup M, Roth A, Kane A, Sullivan AB. Therapeutic Approaches to Insomnia and Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2021 Feb;Volume 13:201–7. Available from: <https://www.dovepress.com/therapeutic-approaches-to-insomnia-and-fatigue-in-patients-with-multip-peer-reviewed-article-NSS>
123. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 Jun;51:102904. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034821001711>

124. Donzé C, Hautecoeur P. Urinary, sexual, and bowel disorders in early-stage multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2009 Mar;165:S148–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378709721277>
125. Cordeau D, Courtois F. Sexual disorders in women with MS: Assessment and management. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2014 Jul;57(5):337–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065714017278>
126. Prévinaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: Evaluation and management. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2014 Jul;57(5):329–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065714017217>
127. Comber L, Quinn G, McGuigan C, Galvin R, Coote S. Medication usage and falls in people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2018 Jun 18;24(7):995–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517731912>
128. Munari D, Fonte C, Varalta V, Battistuzzi E, Cassini S, Montagnoli AP, et al. Effects of robot-assisted gait training combined with virtual reality on motor and cognitive functions in patients with multiple sclerosis: A pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci* [Internet]. 2020 May 19;38(2):151–64. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/RNN-190974>
129. Cuesta-Gómez A, Sánchez-Herrera-Baeza P, Oña-Simbaña ED, Martínez-Medina A, Ortiz-Comino C, Balaguer-Bernaldo-de-Quirós C, et al. Effects of virtual reality associated with serious games for upper limb rehabilitation in patients with multiple sclerosis: randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2020 Dec 13;17(1):90. Available from: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-020-00718-x>
130. Yazgan YZ, Tarakci E, Tarakci D, Ozdinciler AR, Kurtuncu M. Comparison of the effects of two different exergaming systems on balance, functionality, fatigue, and quality of life in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 Apr;39:101902. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034819309733>
131. Ozdogar AT, Ertekin O, Kahraman T, Yigit P, Ozakbas S. Effect of video-based exergaming on arm and cognitive function in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 May;40:101966. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034820300420>
132. Moreno-Verdú M, Ferreira-Sánchez MR, Cano-De-La-Cuerda R, Jiménez-Antona C. Efficacy of virtual reality on balance and gait in multiple sclerosis. Systematic review of randomized controlled trials. *Rev Neurol*. 2019;68(9):357–68.

133. Casuso-Holgado MJ, Martín-Valero R, Carazo AF, Medrano-Sánchez EM, Cortés-Vega MD, Montero-Bancalero FJ. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* [Internet]. 2018 Sep 13;32(9):1220–34. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215518768084>
134. Nascimento AS, Fagundes CV, Mendes FA dos S, Leal JC. Effectiveness of Virtual Reality Rehabilitation in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 Sep;54:103128. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034821003953>
135. Winter C, Kern F, Gall D, Latoschik ME, Pauli P, Käthner I. Immersive virtual reality during gait rehabilitation increases walking speed and motivation: a usability evaluation with healthy participants and patients with multiple sclerosis and stroke. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2021 Dec 22;18(1):68. Available from: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-021-00848-w>
136. Chavez LM, Huang SS, MacDonald I, Lin JG, Lee YC, Chen YH. Mechanisms of acupuncture therapy in ischemic stroke rehabilitation: A literature review of basic studies. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017.
137. De Luca R, Manuli A, De Domenico C, Lo Voi E, Buda A, Maresca G, et al. Improving neuropsychiatric symptoms following stroke using virtual reality: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May 1;98(19):e15236.
138. Fattore G, Torbica A, Susi A, Giovanni A, Benelli G, Gozzo M, et al. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: A prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC Neurol*. 2012 Nov;12:137.
139. Sorensen AG, Ay Hakan H. Transient Ischemic Attack: Definition, Diagnosis, and Risk Stratification. Vol. 21, *Neuroimaging Clinics of North America*. 2011. p. 303–13.
140. Janis LS, Connors JJ (Buddy), George MG, Kase CS, Kasner SE, Hoh BL, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
141. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Vol. 17, *Pathophysiology*. 2010. p. 197–218.
142. Dabrowski J, Czajka A, Zielinska-Turek J, Jaroszynski J, Furtak-Niczyporuk M, Mela A, et al. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. *Neural Plast*. 2019;2019:9708905.
143. Scimemi A. Astrocytes and the Warning Signs of Intracerebral Hemorrhagic Stroke. *Neural Plast*. 2018;2018:7301623.

144. Stokum JA, Kurland DB, Gerzanich V, Simard JM. Mechanisms of Astrocyte-Mediated Cerebral Edema. Vol. 40, *Neurochemical Research*. Springer New York LLC; 2014. p. 317–28.
145. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1006–18.
146. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Jun;385(9984):2255–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615604615>
147. Klamroth-Marganska V. Stroke rehabilitation: Therapy robots and assistive devices. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2018. p. 579–87.
148. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* (London, England). 2008 May;371(9624):1612–23.
149. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan;133(4):e38-360.
150. Navis A, Garcia-Santibanez R, Skliut M. Epidemiology and Outcomes of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in the Adult and Geriatric Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jan;28(1):84–9.
151. Moan ME, Vonstad EK, Su X, Vereijken B, Solbjør M, Skjæret-Maroni N. Experiences of Stroke Survivors and Clinicians With a Fully Immersive Virtual Reality Treadmill Exergame for Stroke Rehabilitation: A Qualitative Pilot Study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021 Nov 2;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.735251/full>
152. Feigin VL, Mensah GA, Norrving B, Murray CJL, Roth GA. Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015;45(3):230–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/441106>
153. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology* [Internet]. 2021 Nov 16;97(20 Supplement 2):S6–16. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000012781>
154. Lui SK, Nguyen MH. Elderly Stroke Rehabilitation: Overcoming the Complications and Its Associated Challenges. *Curr Gerontol Geriatr Res* [Internet]. 2018 Jun 27;2018:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cggr/2018/9853837/>

155. Krishnamurthi R V., Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal*. 2013;1(5).
156. Gao Y, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, et al. The burden of stroke in China: Results from a nationwide population-based epidemiological survey. *PLoS One*. 2018 Dec;13(12).
157. Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, et al. Stroke in an elderly population: Incidence and impact on survival and daily function: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(2):141–50.
158. Lee HS, Park YJ, Park SW. The Effects of Virtual Reality Training on Function in Chronic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 18;2019:1–12.
159. Liu M, Wu B, Wang WZ, Lee LM, Zhang SH, Kong LZ. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies. Vol. 6, *Lancet Neurology*. 2007. p. 456–64.
160. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Aug;8(8):741–54.
161. Pollock A, St George B, Fenton M, Firkins L. Top ten research priorities relating to life after stroke. Vol. 11, *The Lancet. Neurology*. England; 2012. p. 209.
162. Chin LF, Hayward KS, Brauer S. Upper limb use differs among people with varied upper limb impairment levels early post-stroke: a single-site, cross-sectional, observational study. *Top Stroke Rehabil* [Internet]. 2020 Apr 2;27(3):224–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10749357.2019.1690796>
163. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2402–48.
164. Wang W, Li K, Wei N, Yin C, Yue S. Evaluation of postural instability in stroke patient during quiet standing. *Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2017 Jul;2017:2522–5.
165. Li J, Zhong D, Ye J, He M, Liu X, Zheng H, et al. Rehabilitation for balance impairment in patients after stroke: a protocol of a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Jul;9(7):e026844.
166. Tilson JK, Wu SS, Cen SY, Feng Q, Rose DR, Behrman AL, et al. Characterizing and identifying risk for falls in the LEAPS study: A randomized clinical trial of interventions to improve walking poststroke. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):446–52.

167. Verheyden GSAF, Weerdesteyn V, Pickering RM, Kunkel D, Lennon S, Geurts ACH, et al. Interventions for preventing falls in people after stroke. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
168. Blennerhassett JM, Dite W, Ramage ER, Richmond ME. Changes in balance and walking from stroke rehabilitation to the community: A follow-up observational study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Oct;93(10):1782–7.
169. Alyono JC. Vertigo and Dizziness: Understanding and Managing Fall Risk. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Aug;51(4):725–40.
170. Samuel AM, Diaz-Collado PJ, Szolomayer LK, Nelson SJ, Webb ML, Lukasiewicz AM, et al. Incidence of and risk factors for inpatient stroke after hip fractures in the elderly. *Orthopedics*. 2018 Jan;41(1):e27–32.
171. Yuan Z-C, Mo H, Guan J, He J-L, Wu Z-J. Risk of hip fracture following stroke, a meta-analysis of 13 cohort studies. *Osteoporos Int*. 2016 Sep;27(9):2673–9.
172. Batchelor F, Hill K, MacKintosh S, Said C. What works in falls prevention after stroke?: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1715–22.
173. Zavoreo I, Bašić-Kes V, Bosnar-Puretić M, Demarin V. Post-stroke depression. Vol. 48, *Acta Clinica Croatica*. The Academy of Medical Sciences of Bosnia and Herzegovina; 2009. p. 329–33.
174. Chun HYY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety after stroke the importance of subtyping. *Stroke*. 2018;49(3):556–64.
175. Hurford R, Charidimou A, Fox Z, Cipolotti L, Werring DJ. Domain-specific trends in cognitive impairment after acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):237–41.
176. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. Vol. 377, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2011. p. 1693–702.
177. Wu J, Zeng A, Chen Z, Wei Y, Huang K, Chen J, et al. Effects of Virtual Reality Training on Upper Limb Function and Balance in Stroke Patients: Systematic Review and Meta-Meta-Analysis. *J Med Internet Res [Internet]*. 2021 Oct 12;23(10):e31051. Available from: <https://www.jmir.org/2021/10/e31051>
178. Lee HS, Park YJ, Park SW, De Luca R, Manuli A, De Domenico C, et al. The Effects of Virtual Reality Training on Function in Chronic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun 18;2019(19):e15236.
179. Zhang B, Li D, Liu Y, Wang J, Xiao Q. Virtual reality for limb motor function, balance, gait, cognition and daily function of stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs [Internet]*. 2021 Mar 6;jan.14800. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jan.14800>

180. de Rooij IJM, van de Port IGL, Punt M, Abbink-van Moorsel PJM, Kortsmit M, van Eijk RPA, et al. Effect of Virtual Reality Gait Training on Participation in Survivors of Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* [Internet]. 2021 May 4;101(5). Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/doi/10.1093/ptj/pzab051/6136818>
181. Khan A, Podlasek A, Somaa F. Virtual reality in post-stroke neurorehabilitation – a systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* [Internet]. 2021 Nov 7;1–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10749357.2021.1990468>
182. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. Vol. 49, *Developmental Medicine and Child Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2007. p. 8–14.
183. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1505–18.
184. Christine C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krägeloh-Mann I. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007 Feb;109:35–8.
185. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1602.
186. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin J-P, Damiano DL, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Dec 22;2(1):15082. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201582>
187. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jun;55(6):509–19.
188. Gulati S, Sondhi V. Cerebral Palsy: An Overview. *Indian J Pediatr*. 2018 Nov 1;85(11):1006–16.
189. Jones MW, Morgan E, Shelton JE, Thorogood C. Cerebral Palsy: Introduction and Diagnosis (Part I). *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2007 May;21(3):146–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891524506004068>
190. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy-definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2005 Oct;72(10):865–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02731117>
191. Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. *Pract Neurol* [Internet]. 2016 Jun;16(3):184–94. Available from: <http://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/practneurol-2015-001184>

192. Russo RN, Skuza PP, Sandelance M, Flett P. Upper limb impairments, process skills, and outcome in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Sep 18;61(9):1080–6.
193. Findlay B, Switzer L, Narayanan U, Chen S, Fehlings D. Investigating the impact of pain, age, Gross Motor Function Classification System, and sex on health-related quality of life in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Mar;58(3):292–7.
194. Nemanich ST, Mueller BA, Gillick BT. Neurite orientation dispersion and density imaging quantifies corticospinal tract microstructural organization in children with unilateral cerebral palsy. *Hum Brain Mapp*. 2019 Dec 29;40(17):4888–900.
195. Gray H, Lewis WH. *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger. Philadelphia, PA. 1918;
196. Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002 May 17;44(05). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1017/S0012162201002134>
197. Makki D, Duodu J, Nixon M. Prevalence and pattern of upper limb involvement in cerebral palsy. *J Child Orthop* [Internet]. 2014 May 1;8(3):215–9. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1007/s11832-014-0593-0>
198. Tarakci E, Arman N, Tarakci D, Kasapcopur O. Leap Motion Controller–based training for upper extremity rehabilitation in children and adolescents with physical disabilities: A randomized controlled trial. *J Hand Ther* [Internet]. 2020 Apr;33(2):220–228.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894113018303442>
199. Rathinam C, Mohan V, Peirson J, Skinner J, Nethaji KS, Kuhn I. Effectiveness of virtual reality in the treatment of hand function in children with cerebral palsy: A systematic review. *J Hand Ther* [Internet]. 2019 Oct;32(4):426–434.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894113017301072>
200. Ouyang R-G, Yang C-N, Qu Y-L, Koduri MP, Chien C-W. Effectiveness of hand-arm bimanual intensive training on upper extremity function in children with cerebral palsy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2020 Mar;25:17–28.
201. Chen Y-P, Howard AM. Effects of robotic therapy on upper-extremity function in children with cerebral palsy: A systematic review. *Dev Neurorehabil*. 2016;19(1):64–71.
202. Barreira CC, Forner-Cordero A, Grangeiro PM, Moura RT. Kinect v2 based system for gait assessment of children with cerebral palsy in rehabilitation settings. *J Med Eng Technol*. 2020 May 18;44(4):198–202.

203. Woollacott MH, Shumway-Cook A. Postural Dysfunction During Standing and Walking in Children With Cerebral Palsy: What are the Underlying Problems and What New Therapies Might Improve Balance? *Neural Plast.* 2005;12(2–3):211–9.
204. Riquelme I, Montoya P. Developmental changes in somatosensory processing in cerebral palsy and healthy individuals. *Clin Neurophysiol.* 2010 Aug 1;121(8):1314–20.
205. Imms C. Children with cerebral palsy participate: A review of the literature. *Disabil Rehabil.* 2008 Jan 7;30(24):1867–84.
206. Dewar R, Love S, Johnston LM. Exercise interventions improve postural control in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Jun;57(6):504–20.
207. Martin L, Baker R, Harvey A. A Systematic Review of Common Physiotherapy Interventions in School-Aged Children with Cerebral Palsy. *Phys Occup Ther Pediatr* [Internet]. 2010 Oct 24;30(4):294–312. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01942638.2010.500581>
208. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Jan 20; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003469.pub4>
209. Chen Y, Lee S-Y, Howard AM. Effect of virtual reality on upper extremity function in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Pediatr Phys Ther Off Publ Sect Pediatr Am Phys Ther Assoc.* 2014;26(3):289–300.
210. Fandim JV, Saragiotto BT, Porfírio GJM, Santana RF. Effectiveness of virtual reality in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review of randomized controlled trial. *Brazilian J Phys Ther.* 2021;25(4):369–86.
211. Warnier N, Lambregts S, Port I Van De. Effect of Virtual Reality Therapy on Balance and Walking in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Dev Neurorehabil.* 2019 Nov 1;1–17.
212. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Dec 21;3(1):17013. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201713>
213. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2014 Nov;29(13):1583–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.25945>
214. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2016;46(4):292–300. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/445751>

215. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* [Internet]. 2007 Jan 30;68(5):384–6. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
216. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jun 1;157(>11):1015–22. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwg068>
217. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl:318–24.
218. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behav Sci (Basel)* [Internet]. 2021 May 13;11(5):74. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-328X/11/5/74>
219. Vu TC, Nutt JG, Holford NHG. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Aug;74(2):267–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04192.x>
220. Manson A, Stirpe P, Schrag A. Levodopa-Induced-Dyskinesias Clinical Features, Incidence, Risk Factors, Management and Impact on Quality of Life. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2012;2(3):189–98. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JPD-2012-120103>
221. Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, Chakrabarty K, Drucker-Colín R, Garcia-Montes JR, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem* [Internet]. 2014 Aug;130(4):472–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.12751>
222. Imbimbo I, Coraci D, Santilli C, Loreti C, Piccinini G, Ricciardi D, et al. Parkinson's disease and virtual reality rehabilitation: cognitive reserve influences the walking and balance outcome. *Neurol Sci* [Internet]. 2021 Nov 4;42(11):4615–21. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-021-05123-3>
223. Zhu S, Sui Y, Shen Y, Zhu Y, Ali N, Guo C, et al. Effects of Virtual Reality Intervention on Cognition and Motor Function in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021 May 5;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.586999/full>

224. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr;311(15):1547–55.
225. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. Sommer C, editor. *PLoS One*. 2018 Sep 13;13(9):e0203755.
226. Queiroz LP. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2013 Aug 26;17(8):356. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-013-0356-5>
227. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 Feb 23;62(5):600–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20140>
228. Offenbaecher M, Kohls N, Ewert T, Sigl C, Hieblinger R, Toussaint LL, et al. Pain is not the major determinant of quality of life in fibromyalgia: results from a retrospective “real world” data analysis of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021 Mar 5; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-020-04702-5>
229. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2016 Dec;46(3):319–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216302086>
230. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):318–28.
231. Okifuji A, Hare BD. Management of Fibromyalgia Syndrome: Review of Evidence. *Pain Ther* [Internet]. 2013 Dec 21;2(2):87–104. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40122-013-0016-9>
232. Casas-Barragán A, Molina F, Tapia-Haro RM, García-Ríos MC, Correa-Rodríguez M, Aguilar-Ferrándiz ME. Association of core body temperature and peripheral blood flow of the hands with pain intensity, pressure pain hypersensitivity, central sensitization, and fibromyalgia symptoms. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2021 Jan 5;12:204062232199725. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622321997253>
233. Rehm S, Sachau J, Hellriegel J, Forstenpointner J, Børsting Jacobsen H, Harten P, et al. Pain matters for central sensitization: sensory and psychological parameters in patients with fibromyalgia syndrome. *PAIN Reports* [Internet]. 2021 Jan;6(1):e901. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/PR9.0000000000000901>

234. Pidal-Miranda M, González-Villar AJ, Carrillo-de-la-Peña MT. Pain Expressions and Inhibitory Control in Patients With Fibromyalgia: Behavioral and Neural Correlates. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2019 Jan 8;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2018.00323/full>
235. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* [Internet]. 2020 Sep;161(9):1976–82. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000001939>
236. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: A Unified Hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2009 May;35(2):421–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X0900043X>
237. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res* [Internet]. 2018 Jun;23(2):e12137. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jabr.12137>
238. Uygur-Kucukseymen E, Castelo-Branco L, Pacheco-Barrios K, Luna-Cuadros MA, Cardenas-Rojas A, Giannoni-Luza S, et al. Decreased neural inhibitory state in fibromyalgia pain: A cross-sectional study. *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2020 Sep;50(4):279–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987705320300587>
239. Littlejohn G, Guymer E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin Immunopathol*. 2018 May;40(3):291–300.
240. Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci* [Internet]. 2012 Aug 26;15(8):1063–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/nn.3144>
241. Mouraux A, Plaghki L, Le Bars D. Fisiología del dolor: mecanismos centrales y controles. *EMC - Anestesia-Reanimación* [Internet]. 2018 Sep;44(4):1–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1280470318412662>
242. Lomas-Vega R, Rodríguez-Almagro D, Peinado-Rubia AB, Zagalaz-Anula N, Molina F, Obrero-Gaitán E, et al. Joint Assessment of Equilibrium and Neuromotor Function: A Validation Study in Patients with Fibromyalgia. *Diagnostics* [Internet]. 2020 Dec 6;10(12):1057. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/12/1057>
243. Montoro CI, Reyes del Paso GA, Duschek S. Alexithymia in fibromyalgia syndrome. *Pers Individ Dif* [Internet]. 2016 Nov;102:170–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0191886916308303>

244. Peinado-Rubia A, Osuna-Pérez MC, Rodríguez-Almagro D, Zagalaz-Anula N, López-Ruiz MC, Lomas-Vega R. Impaired Balance in Patients with Fibromyalgia Syndrome: Predictors of the Impact of This Disorder and Balance Confidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May;17(9).
245. Sechi C, Lucarelli L, Vismara L. Depressive Symptoms and Quality of Life in a Sample of Italian Women with a Diagnosis of Fibromyalgia: The Role of Attachment Styles. Galeoto G, editor. *Depress Res Treat* [Internet]. 2021 Feb 16;2021:1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/drt/2021/5529032/>
246. Kaleycheva N, Cullen AE, Evans R, Harris T, Nicholson T, Chalder T. The role of lifetime stressors in adult fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med* [Internet]. 2021 Jan 19;51(2):177–93. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291720004547/type/journal_article
247. Singh R, Rai NK, Rastogi A, Endukuru C, Joshi A, Mishra SS. Impact of sleep disturbances and autonomic dysfunction on the quality of life of patients with fibromyalgia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 2021 Feb 8; Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2020-0007/html>
248. Ricoy-Cano AJ, Cortés-Pérez I, del Carmen Martín-Cano M, De La Fuente-Robles YM. Impact of Fibromyalgia Syndrome on Female Sexual Function. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2021 Jun 18; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001758>
249. Gaudreault N, Boulay P. Cardiorespiratory fitness among adults with fibromyalgia. *Breathe* [Internet]. 2018 Jun;14(2):e25–33. Available from: <http://breathe.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/20734735.019717>
250. Sechi C, Vismara L, Brennstuhl MJ, Tarquinio C, Lucarelli L. Adult attachment styles, self-esteem, and quality of life in women with fibromyalgia. *Heal Psychol Open* [Internet]. 2020 Jul 13;7(2):205510292094792. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055102920947921>
251. MacDougall P. In fibromyalgia, some therapies may provide small improvements in pain and quality of life. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 Mar;174(3):JC32. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ACPJ202103160-032>
252. Nunes Cabral CM, Miyamoto GC, Moura Franco KF, Bosmans JE. Economic evaluations of educational, physical, and psychological treatments for fibromyalgia. *Pain* [Internet]. 2021 Feb 9; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000002233>

253. Maffei ME. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Oct 23;21(21):7877. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/7877>
254. Del-Moral-García M, Obrero-Gaitán E, Rodríguez-Almagro D, Rodríguez-Huguet M, Osuna-Pérez MC, Lomas-Vega R. Effectiveness of Active Therapy-Based Training to Improve the Balance in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Nov 22;9(11):3771. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3771>
255. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–14.
256. Berardi G, Senefeld JW, Hunter SK, Bement MKH. Impact of isometric and concentric resistance exercise on pain and fatigue in fibromyalgia. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2021 Feb 22; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00421-021-04600-z>
257. Carvalho MS de, Carvalho LC, Menezes F da S, Frazin A, Gomes E da C, Lunes DH. Effects of Exergames in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Study. *Games Health J* [Internet]. 2020 Oct 1;9(5):358–67. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/g4h.2019.0108>
258. Collado-Mateo D, Dominguez-Muñoz FJ, Adsuar JC, Garcia-Gordillo MA, Gusi N. Effects of Exergames on Quality of Life, Pain, and Disease Effect in Women With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2017 Sep;98(9):1725–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999317301557>
259. Gulsen C, Soke F, Cekim K, Apaydin Y, Ozkul C, Guclu-Gunduz A, et al. Effect of Fully Immersive Virtual Reality Treatment Combined with Exercise in Fibromyalgia Patients: A Randomized Controlled Trial. *Assist Technol*. 2020 Jun;
260. Götz M, Jarriault S. Programming and reprogramming the brain: A meeting of minds in neural fate. Vol. 144, *Development* (Cambridge). Company of Biologists Ltd; 2017. p. 2714–8.
261. Voss P, Thomas ME, Cisneros-Franco JM, de Villers-Sidani E. Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery. *Front Psychol*. 2017;8:1657.
262. Gu J, Kanai R. What contributes to individual differences in brain structure? Vol. 8, *Frontiers in Human Neuroscience*. Frontiers Media S. A.; 2014. p. 262.
263. Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *J Nippon Med Sch*. 2015;82(1):4–13.

264. Ming G li, Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. Vol. 70, *Neuron*. 2011. p. 687–702.
265. Liu YF, Chen HI, Wu CL, Kuo YM, Yu L, Huang AM, et al. Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: Roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I. *J Physiol*. 2009;587(13):3221–31.
266. Dijkhuizen RM, Singhal AB, Mandeville JB, Wu O, Halpern EF, Finklestein SP, et al. Correlation between brain reorganization, ischemic damage, and neurologic status after transient focal cerebral ischemia in rats: A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2003 Jan;23(2):510–7.
267. Hou SW, Wang YQ, Xu M, Shen DH, Wang JJ, Huang F, et al. Functional integration of newly generated neurons into striatum after cerebral ischemia in the adult rat brain. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2837–44.
268. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, Jovanovic A, Sudar-Milovanovic E, Zafirovic S, et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016 Dec;15(2):115–22.
269. Felling RJ, Snyder MJ, Romanko MJ, Rothstein RP, Ziegler AN, Yang Z, et al. Neural stem/progenitor cells participate in the regenerative response to perinatal hypoxia/ischemia. *J Neurosci*. 2006 Apr;26(16):4359–69.
270. Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Kallur T, Darsalia V, et al. Persistent Production of Neurons from Adult Brain Stem Cells During Recovery after Stroke. *Stem Cells*. 2006 Mar;24(3):739–47.
271. Xing C, Hayakawa K, Lok J, Arai K, Lo EH. Injury and repair in the neurovascular unit. Vol. 34, *Neurological Research*. 2012. p. 325–30.
272. Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J Neurosci*. 2006 Dec;26(50):13007–16.
273. Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H, et al. Subventricular Zone-Derived Neural Progenitor Cells Migrate Along a Blood Vessel Scaffold Toward the Post-Stroke Striatum. *Stem Cells*. 2010 Mar;28(3):N/A-N/A.
274. Volz LJ, Vollmer M, Michely J, Fink GR, Rothwell JC, Grefkes C. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke. *NeuroImage Clin*. 2017;16:165–74.
275. Veerbeek JM, Van Wegen E, Van Peppen R, Van Der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. Vol. 9, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2014.
276. Allred RP, Kim SY, Jones TA. Use it and/or lose it-experience effects on brain remodeling across time after stroke. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:379.

277. Lee J, Lee M, Kim DS, Kim YH. Functional reorganization and prediction of motor recovery after a stroke: A graph theoretical analysis of functional networks. *Restor Neurol Neurosci*. 2015 Nov;33(6):785–93.
278. Vourvopoulos A, Pardo OM, Lefebvre S, Neureither M, Saldana D, Jahng E, et al. Effects of a Brain-Computer Interface With Virtual Reality (VR) Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:210.
279. Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Atención Primaria*. 2014 Dec;46(10):573–81.
280. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* [Internet]. 2016 Aug;21(4):125–7. Available from: <https://ebm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ebmed-2016-110401>
281. Walker E, Hernandez A V., Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med*. 2008 Jun 1;75(6):431–9.
282. Escrig Sos VJ, Lluca Abella JA, Granel Villach L, Bellver Oliver M. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Rev Senol y Patol Mamar*. 2020 Jul;
283. Molinero Casares LM. Metaanálisis: claves para interpretar una herramienta de investigación controvertida. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2001 Jan;18(5):232–40.
284. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention Version 5.1.0* [updated March 2011] [Internet]. London, UK: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org
285. Cooper H, Hedges LV, Valentine JC. *The Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis*. Russell Sage Foundation; 2009.
286. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. *Intro to Meta-Analysis* [Internet]. 2009 Mar 11 [cited 2021 Nov 12];1–421. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470743386>
287. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006–12.
288. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;n71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
289. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr;5:13.

290. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct;343:d5928.
291. Macedo LG, Elkins MR, Maher CG, Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C. There was evidence of convergent and construct validity of Physiotherapy Evidence Database quality scale for physiotherapy trials. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2010 Aug;63(8):920–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435609003503>
292. Elkins MR, Moseley AM, Sherrington C, Herbert RD, Maher CG. Growth in the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and use of the PEDro scale. *Br J Sports Med* [Internet]. 2013 Mar;47(4):188–9. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2012-091804>
293. CG M, C S, RD H, AM M, M E. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2021 Aug 11];83(8):713–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12882612/>
294. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* [Internet]. 2009;55(2):129–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0004951409700431>
295. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* [Internet]. 2003 Aug;83(8):713–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882612>
296. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 17;328(7454):1490.
297. Meader N, King K, Llewellyn A, Norman G, Brown J, Rodgers M, et al. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. *Syst Rev*. 2014 Jul;3:82.
298. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep;327(7414):557–60.
299. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Comprehensive meta-analysis software version 3 [Internet]. Englewood, NJ, USA: Biostat; 2020. Available from: <https://www.meta-analysis.com/>
300. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, New York: Academic Press; 1977.
301. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177–88.

302. Faraone S V. Interpreting estimates of treatment effects: Implications for managed care. *P T*. 2008;33(12):700–11.
303. Angst F, Aeschlimann A, Angst J. The minimal clinically important difference raised the significance of outcome effects above the statistical level, with methodological implications for future studies. *J Clin Epidemiol*. 2017 Feb;82:128–36.
304. Rücker G, Schwarzer G. Beyond the forest plot: The drapery plot. *Res Synth Methods*. 2020 Apr;
305. Sterne JAC, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046–55.
306. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple , graphical test measures of funnel plot asymmetry. *Bmj*. 1997;315(7109):629–34.
307. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006 Feb;295(6):676–80.
308. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56(2):455–63.
309. Shi L, Lin L, Omboni S. The trim-and-fill method for publication bias: Practical guidelines and recommendations based on a large database of meta-analyses. *Med (United States)*. 2019 Jun 1;98(23).
310. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
311. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: A critical appraisal of guidelines and practice. *J Heal Serv Res Policy*. 2002;7(1):51–61.
312. Cortés-Pérez I, Zagalaz-Anula N, Montoro-Cárdenas D, Lomas-Vega R, Obrero-Gaitán E, Osuna-Pérez MC. Leap Motion Controller Video Game-Based Therapy for Upper Extremity Motor Recovery in Patients with Central Nervous System Diseases. A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2021 Oct 15];21(6):1–22. Available from: /pmc/articles/PMC7999275/
313. Cortés-Pérez I, Sánchez-Alcalá M, Nieto-Escámez FA, Castellote-Caballero Y, Obrero-Gaitán E, Osuna-Pérez MC. Virtual Reality-Based Therapy Improves Fatigue, Impact, and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Sensors* 2021, Vol 21, Page 7389 [Internet]. 2021 Nov 6 [cited 2021 Nov 9];21(21):7389. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/21/7389/htm>

314. Cortés-Pérez I, Zagalaz-Anula N, Del Rocío Ibancos-Losada M, Nieto-Escámez FA, Obrero-Gaitán E, Catalina Osuna-Pérez M, et al. Virtual Reality-Based Therapy Reduces the Disabling Impact of Fibromyalgia Syndrome in Women: Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med* 2021, Vol 11, Page 1167 [Internet]. 2021 Nov 9 [cited 2021 Nov 9];11(11):1167. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/11/1167/htm>
315. Parra-Moreno M, Rodríguez-Juan JJ, Ruiz-Cárdenas JD. Efectos de la terapia con videojuegos comerciales sobre el equilibrio postural en pacientes con esclerosis múltiple: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Neurología* [Internet]. 2018 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485318300100>
316. Moreno-Verdu M, Ferreira-Sanchez MR, Cano-de-la-Cuerda R, Jimenez-Antona C. [Efficacy of virtual reality on balance and gait in multiple sclerosis. Systematic review of randomized controlled trials]. *Rev Neurol*. 2019 May;68(9):357–68.
317. Vanbellingen T, Filius SJ, Nyffeler T, van Wegen EEH. Usability of Videogame-Based Dexterity Training in the Early Rehabilitation Phase of Stroke Patients: A Pilot Study. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Dec 8;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00654/full>
318. BENNETT RM, BUSHMAKIN AG, CAPPELLERI JC, ZLATEVA G, SADOSKY AB. Minimal Clinically Important Difference in the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Jun;36(6):1304–11. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.081090>
319. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing*. 2006 Sep;35 Suppl 2:ii7–11.
320. Villafaina S, Borrega-Mouquinho Y, Fuentes-García JP, Collado-Mateo D, Gusi N. Effect of Exergame Training and Detraining on Lower-Body Strength, Agility, and Cardiorespiratory Fitness in Women with Fibromyalgia: Single-Blinded Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 Dec 24;17(1):161. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/161>
321. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jun 2; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011804.pub2>

322. Herrero R, García-Palacios A, Castilla D, Molinari G, Botella C. Virtual Reality for the Induction of Positive Emotions in the Treatment of Fibromyalgia: A Pilot Study over Acceptability, Satisfaction, and the Effect of Virtual Reality on Mood. *Cyberpsychology, Behav Soc Netw* [Internet]. 2014 Jun;17(6):379–84. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cyber.2014.0052>
323. Montana JI, Matamala-Gomez M, Maisto M, Mavrodiev PA, Cavalera CM, Diana B, et al. The Benefits of emotion Regulation Interventions in Virtual Reality for the Improvement of Wellbeing in Adults and Older Adults: A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Feb 12;9(2):500. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/500>
324. Turolla A, Venneri A, Farina D, Cagnin A, Cheung VCK. Rehabilitation Induced Neural Plasticity after Acquired Brain Injury. *Neural Plast* [Internet]. 2018;2018:1–3. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/6565418/>
325. Pomeroy V, Aglioti SM, Mark VW, McFarland D, Stinear C, Wolf SL, et al. Neurological principles and rehabilitation of action disorders: rehabilitation interventions. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Jun;25(5 Suppl):33S-43S.
326. da Silva Ribeiro NM, Ferraz DD, Pedreira É, Pinheiro Í, da Silva Pinto AC, Neto MG, et al. Virtual rehabilitation via Nintendo Wii® and conventional physical therapy effectively treat post-stroke hemiparetic patients. *Top Stroke Rehabil* [Internet]. 2015 Aug 25;22(4):299–305. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1074935714Z.00000000017>
327. Indovina P, Barone D, Gallo L, Chirico A, De Pietro G, Giordano A. Virtual Reality as a Distraction Intervention to Relieve Pain and Distress During Medical Procedures. *Clin J Pain* [Internet]. 2018 Sep;34(9):858–77. Available from: <https://journals.lww.com/00002508-201809000-00009>
328. Riva G, Mantovani F, Capideville CS, Preziosa A, Morganti F, Villani D, et al. Affective Interactions Using Virtual Reality: The Link between Presence and Emotions. *CyberPsychology Behav* [Internet]. 2007 Feb;10(1):45–56. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cpb.2006.9993>
329. Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc London Ser B Biol Sci* [Internet]. 1996 Oct 29;351(1346):1445–53. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.1996.0129>

330. Deppermann S, Notzon S, Krocze A, Rosenbaum D, Haeussinger FB, Diemer J, et al. Functional co-activation within the prefrontal cortex supports the maintenance of behavioural performance in fear-relevant situations before an iTBS modulated virtual reality challenge in participants with spider phobia. *Behav Brain Res* [Internet]. 2016 Jul;307:208–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016643281630153X>
331. Bloem BR, Dorsey ER, Okun MS. The Coronavirus Disease 2019 Crisis as Catalyst for Telemedicine for Chronic Neurological Disorders. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Aug 1;77(8):927. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2765073>

Agradecimientos

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido un proceso de aprendizaje, crecimiento y superación tanto académica como personal que comenzó mucho antes de embarcarme en esta apasionante aventura. Ha sido un proyecto realizado con muchísima ilusión, en el que puedo afirmar que he disfrutado muchísimo pero también ha habido momentos en los que las fuerzas han flaqueado, por eso valoro aún más a todas las personas que me han ayudado y apoyado en este camino de una manera u otra.

En primer lugar, a mis padres por ofrecerme siempre oportunidades, por estar a mi lado de manera incondicional y enseñarme los valores que me han ayudado a estar hoy alcanzando esta meta. Hacia vosotros solo tengo palabras de gratitud, ya sabéis que sois mi pilar fundamental. A mi madre por ser una fuente de inspiración, un nexo de unión entre todos y tener siempre la energía y positividad que en ocasiones necesitamos, no podría estar más orgullosa de ti. A mi padre por estar siempre para todos e inculcarnos tu fortaleza y tesón.

A mi hermano por ser la parte creativa de la familia y enseñarnos a todos que, en la vida, el camino marcado siempre tiene muchos atajos y senderos. Tengo claro que vas a conseguir todos tus sueños.

A mi tío Víctor, por realizar la ilustración de la portada de esta Tesis, pero sobre todo por estar presente en todos los momentos de mi vida y ser un referente tanto académico como personal.

A mis directores de Tesis, la Dra. Dña. María Catalina Osuna Pérez y el Dr. D. Esteban Obrero Gaitán por brindarme la oportunidad de poder realizar este proyecto con ellos, por vuestro tiempo y dedicación. Ha sido un enorme placer trabajar a vuestro lado, personas como vosotros engrandecéis y humanizáis el proceso de investigación. Sois un ejemplo de trabajo, de compromiso y de superación.

Al Dr. D. Francisco Antonio Nieto Escámez por compartir conmigo su conocimiento acerca de Realidad Virtual y prestarme el primer dispositivo de Realidad Virtual que ha sido el precursor de esta Tesis Doctoral.

Finalmente, a mi pareja, por abrirme un abanico de posibilidades en un momento en el que ni yo misma era capaz de verlas, por apostar siempre a que si era posible y demostrarme que no había nada imposible si remábamos juntos. Gracias por el tiempo que me has dedicado, por tu paciencia y sobre todo por formar parte de mi familia. Tenemos miles de sueños más por cumplir.

Irene Cortés Pérez



Universidad de Jaén

ARDEA