

Neurovirtualidad, neuroplasticidad y neurorrehabilitación

Moisés León Ruiz¹, María Teresa Pérez Nieves^{2,3} y Siricio Arce Arce^{4,5}

Resumen

La neuroplasticidad (NP) es la base principal en la que se fundamenta la neurorrehabilitación (NR). A su vez, la neurovirtualidad (NV) se basa en la influencia de la realidad virtual (RV) sobre la NP. La terapia con RV promueve la creación de escenarios sensoriales paralelos al entorno real, dando lugar a una potenciación de la NP y provocando que el cerebro descodifique e interprete dichos escenarios a través de un proceso bidireccional. Cada vez más líneas de investigación actuales en el ámbito de la NR incluyen la RV en la metodología empleada, con el objetivo de potenciar a través de la NV los mecanismos neuroplásticos de recuperación, obteniéndose resultados positivos en diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Sin embargo, todavía no se conocen por completo los mecanismos exactos que pueden conducir a una mejoría significativa individualizada. Por ello son necesarios más estudios que dilucidan el perfil de paciente respondedor, así como la creación de diferentes subtipos de RV para poder maximizar los resultados obtenidos según las características del paciente.

Palabras clave: Neuroplasticidad. Neurorrehabilitación. Neurovirtualidad. Realidad virtual. Retroalimentación. Videojuego.

Abstract

Neuroplasticity (NP) is the main basis on which neurorehabilitation (NR) is based. At the same time, neurovirtuality (NV) is based on the influence of virtual reality (VR) on NP. Therapy with VR promotes the creation of sensory scenarios parallel to the real environment, resulting in an enhancement of NP, and conducting to brain decoding and interpretation of these scenarios through a two-way process. More and more current lines of research in the field of NR include VR in the methodology used, with the aim of enhancing through NV the neuroplastic mechanisms of recovery, obtaining positive results in various neurological and psychiatric disorders. However, the exact mechanisms that can lead to significant individualized improvement are not yet fully known. Therefore, more studies are needed to elucidate respondent's patient profile, as well as the creation of different RV subtypes to maximize the results obtained according to patient's characteristics. (Kranion. 2019;14:5-11)

Corresponding author: Moisés León Ruiz, moises.leon@salud.madrid.org

Key words: Neuroplasticity. Neurorehabilitation. Neurovirtuality. Virtual reality. Feedback. Video game.

¹Servicio de Neurología

²Departamento de Gerencia

³Servicio de Rehabilitación y Medicina Física

⁴Servicio de Psiquiatría

⁵Departamento de Dirección Médica

Clínica San Vicente
Madrid

Dirección para correspondencia:

Moisés León Ruiz

Servicio de Neurología

Clínica San Vicente

Av. del Ventisquero de la Condesa, 46

28035 Madrid

E-mail: moises.leon@salud.madrid.org

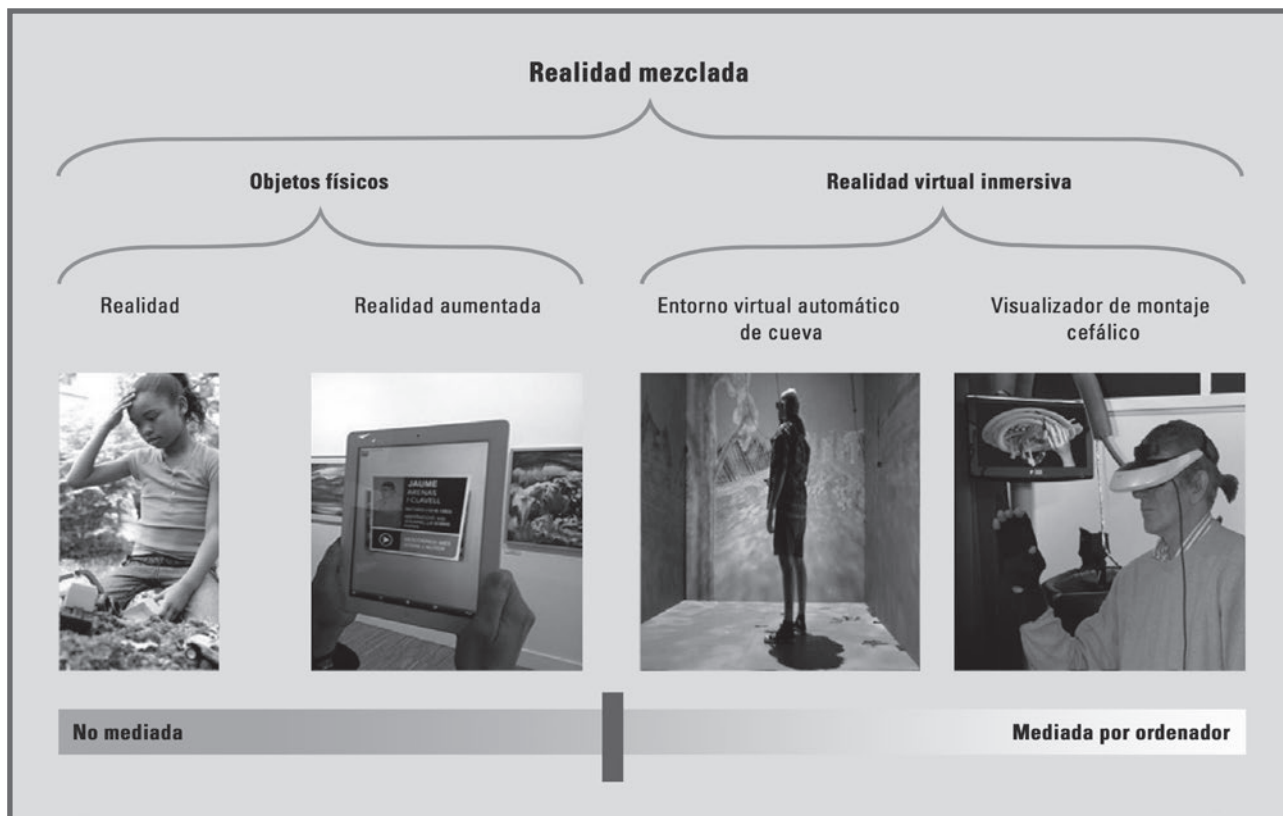


FIGURA 1. El *continuum* de la RV (adaptado de Riva, et al.²).

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la neurovirtualidad?

La neurovirtualidad (NV) se define como la modulación de los mecanismos de neuroplasticidad (NP) a través de la realidad virtual (RV). A su vez, la aplicación de la RV como terapia, definida como terapia neurovirtual, incorpora dos conceptos importantes: interacción e inmersión¹. Dentro del *continuum* de la RV, la realidad aumentada es la etapa que sigue al entorno real (Fig. 1)². La retroalimentación (*feedback*) permite a los pacientes evaluar el éxito de sus acciones y detectar posibles errores³.

Principios de la realidad virtual

La RV comprende dos componentes fundamentales: el entorno del usuario y el entorno virtual (Fig. 2 A). En las aplicaciones de la RV, el intercambio de diferentes señales físicas entre el usuario y el entorno virtual se produce a través de distintos canales, también llamados modalidades. Dichas modalidades pueden ser el sonido, la visión y/o el tacto. La comunicación con múltiples modalidades se denomina interacción multimodal. Sin embargo, los usuarios pueden padecer la enfermedad cibernética (*cybersickness*) compuesta por náuseas,

vómitos, mareo, fatiga visual, cefalea, desorientación temporoespacial, etc. Los síntomas pueden aparecer durante la exposición a la RV y durar horas⁴⁻⁶.

REQUISITOS TÉCNICOS

Un usuario realiza acciones a través del sistema de RV de diversas formas (Fig. 2 B), que deben medirse mediante tecnologías de grabación y procesamiento como la modalidad de entrada en el entorno virtual^{4,5}. Dentro de las aferencias del sistema de RV podemos encontrar indicadores visuales (dos ejemplos referenciales son las configuraciones tipo cueva y los visualizadores de montaje cefálico [VDMC] (Fig. 1)^{7,8}; estos últimos transmiten una mayor sensación de presencia⁹), indicadores auditivos (auriculares y/o altavoces) e indicadores hápticos (la mayor parte integra el componente de retroalimentación de la fuerza táctil, proporcionando sensaciones cinestésicas y propioceptivas^{5,10,11}).

FISIOTERAPIA APOYADA EN LA REALIDAD VIRTUAL

Rehabilitación del miembro inferior

En la Universidad de Rutgers, Burdea, et al., desarrollaron el sistema háptico soportado por RV

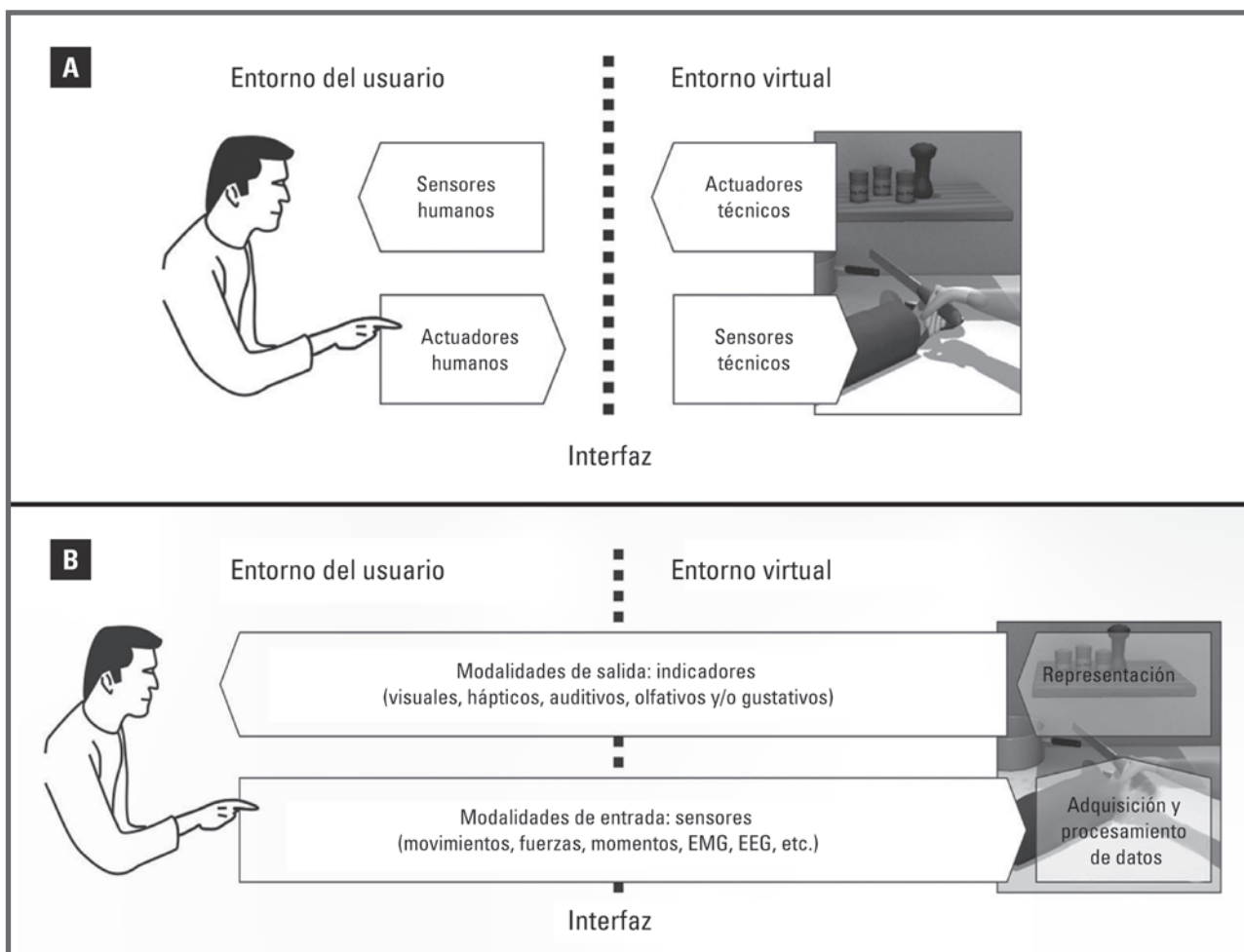


FIGURA 2. A: intercambio de información en los sistemas de RV. **B:** interacción multimodal entre el entorno del usuario y el virtual (adaptado de Riener⁵).

EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma.

llamado *Rutgers Ankle* como interfaz háptica que otorga fuerzas, en seis grados de libertad, al pie del paciente, mediante un juego de ejercicios de RV¹².

Rehabilitación de la marcha

Mirelman, et al., fueron los primeros en demostrar, usando el sistema *Rutgers Ankle*, que el entrenamiento durante un mes del miembro inferior, asistido por robot y aumentado con RV, en pacientes con hemiparesia crónica postictus, puede mejorar la capacidad para deambular de forma más efectiva que el entrenamiento sólo con robot¹³.

A su vez, Baram y Miller estudiaron los efectos de la RV en la capacidad de deambular de pacientes con esclerosis múltiple (EM) y encontraron un promedio de mejoría a corto plazo con un aumento del 24% en la velocidad de deambulación¹⁴. Posteriormente, Peruzzi, et al., reportaron un incremento en la velocidad de la marcha y la longitud de la

zancada en ocho pacientes con EM remitente-recurrente tras realizar la tarea dual (sortear obstáculos y memorizar la ruta)¹⁵. Yang, et al., compararon el entrenamiento en cinta rodante (CR) con y sin RV en pacientes con ictus, y encontraron una mejoría en la velocidad al caminar, el tiempo de duración en la comunidad y la capacidad de caminar autoinformada en el grupo que usó RV¹⁶. Por último, en otro estudio con personas de 60-90 años y alto riesgo de caídas, Mirelman, et al., hallaron que el entrenamiento con CR y RV redujo de forma más significativa el número de caídas que el entrenamiento sólo con CR¹⁷. De Melo, et al., han encontrado que el entrenamiento de la marcha con RV es tan efectivo como el entrenamiento en la CR en lo que respecta a las mejorías obtenidas en la distancia recorrida y las variables temporales de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP)¹⁸.

Por otro lado, el sistema *Lokomat*® también puede servir como un indicador háptico de la interacción

de la fuerza entre el pie y un objeto virtual, produciendo una percepción háptica cuasirrealista mediante señales visuales y acústicas sincronizadas⁵.

Rehabilitación del miembro superior

Existen varios grupos que han demostrado que los ejercicios de realimentación aumentados promueven la recuperación del miembro superior (MS) en pacientes que han sufrido un ictus, conduciendo a movimientos braquiales más fluidos⁵. El *Rutgers Arm* ha sido testado en un estudio piloto con un único paciente y ha obtenido una mejoría de siete puntos en la valoración del MS y de cuatro en el rango de movimiento del hombro¹⁹. Asimismo, el *ARMin® IV*, a través del sistema de entrenamiento de las actividades de la vida diaria (AVDs), se evaluó en siete sujetos sanos y tres pacientes postictus, y demostró ser útil y efectivo en ambos grupos²⁰.

Otras aplicaciones de la realidad virtual

El entrenamiento mediante RV se utiliza con frecuencia en la NR de los trastornos neurológicos que afectan al equilibrio, especialmente tras un ictus, con resultados favorables²¹⁻²⁵.

En el uso de la tecnología de RV subyace un gran potencial para el entrenamiento de la memoria de personas con deterioro cognitivo ligero^{26,27}. En una revisión reciente, Díaz-Pérez y Flórez-Lozano promulgan que la RV es una opción terapéutica en la demencia en auge, pero no reemplaza al terapeuta²⁸. También se ha constatado que la RV es una herramienta válida para evaluar la memoria y el aprendizaje en sujetos con lesión cerebral traumática (LCT)²⁹.

En otro orden de cosas, un equipo de investigadores de las universidades de Hadaza y Haifa (Israel) ha desarrollado un sistema de NR para lesionados medulares enfocado hacia la mejoría del equilibrio, y han encontrado correlaciones moderadamente significativas entre el rendimiento dentro de un entorno virtual y la capacidad de equilibrio estático cuantificada mediante el *Functional Reach Test*. El estudio, sin embargo, no ofrece datos sobre la evolución de los pacientes, el número exacto de sesiones que recibieron ni la duración de estas³⁰.

Cho, et al., encontraron que la RV inmersiva junto con el entrenamiento cognitivo puede mejorar la capacidad de atención de niños y adolescentes con problemas de conducta y ayudarles a concentrarse en las tareas³¹. Gal, et al., hicieron un estudio para evaluar la efectividad de una intervención de tres semanas utilizando un entorno virtual de cooperación con una interfaz llamada *Story Table*, recreando la visita a un museo, para facilitar la colaboración y la interacción social positiva de seis

niños, de 8-10 años, con trastornos del espectro autista (TEA); el resultado fue un aumento de los comportamientos sociales positivos y una disminución de las conductas estereotipadas³².

Existe cierta evidencia que respalda la posible efectividad de la RV en el ámbito de las fobias, con una mayor robustez en la acrofobia y la aerofobia, pero se precisan más estudios al respecto³³⁻³⁷. Por su parte, Rizzo, et al., desarrollaron una terapia de exposición gradual mediante RV en veteranos de las guerras de Irak y Afganistán, y comunicaron que, de las 20 personas que completaron el tratamiento, 16 ya no cumplían los criterios de trastorno de estrés postraumático³⁸.

En último término, los videojuegos pueden ofrecer prácticas de movimiento atractivas y de alta repetición que, empleadas en NR, pueden ser tan efectivas como los enfoques convencionales, habiéndose probado sobre todo en pacientes con ictus. Existen dos tipos de sistemas baratos y ampliamente disponibles que pueden integrarse en los programas de NR: el sistema basado en un mando y el fundamentado en el seguimiento de una cámara. Para que los sistemas se utilicen de manera más efectiva es necesario que los terapeutas, los pacientes o ambos evalúen los dos tipos de sistemas para determinar cuál se adapta mejor a sus necesidades y déficits (Tabla 1)³⁹⁻⁴⁶.

EVIDENCIA ACTUAL Y LIMITACIONES

Una revisión sistemática realizada por Henderson, et al., ha revelado un nivel de evidencia 1b en la mejoría conseguida con el entrenamiento del movimiento inmersivo con RV del MS en pacientes postictus respecto a no aplicar ninguna terapia y un nivel de evidencia 5 frente a las terapias convencionales⁴⁷. Laver et al., publicaron otra revisión sistemática de 72 ensayos clínicos, con 2.470 pacientes postictus, que evidenció que el uso de la RV y los videojuegos no es más beneficioso que los enfoques de tratamiento convencionales para mejorar la función del MS, pero puede haber un beneficio en la mejora de la función del MS y las AVDs cuando se aplican como complemento de las terapias convencionales. Se precisa más investigación para determinar si la RV es beneficiosa en términos de mejoría de la función del miembro inferior y la deambulación, así como la función cognitiva, incluyendo la heminegligencia visuoespacial⁴⁸⁻⁵² y la disfunción sensorial⁵³ en estos enfermos⁵⁴. Además, no se ha determinado qué configuración de RV es la mejor para ser aplicada, ni en qué fase postictus, para obtener los mejores resultados posibles^{5,53-55}. Dockx, et al., tras una revisión sistemática de ocho ensayos clínicos con 263 pacientes afectados de EP, encontraron pruebas de baja calidad con un

TABLA 1. Comparación de los diferentes sistemas de videojuegos empleados en la NR

Criterios de comparación	Sistemas basados en controladores (p. ej., <i>Sony® PlayStation® Move</i> y <i>Nintendo® Wii™</i>)	Sistemas de seguimiento de cámara/captura de movimiento (p. ej., <i>Sony® PlayStation® EyeToy</i> y <i>Microsoft® Kinect™</i>)
Descripción del sistema	– El juego se activa mediante un dispositivo portátil llamado controlador o mando que tiene un acelerómetro y un giroscopio incorporados para detectar la dirección y la magnitud de la aceleración del movimiento de la mano del jugador	– La reproducción del juego se inicia a través de una cámara de vídeo que usa un sensor de profundidad infrarrojo (ubicado a 1-4 m del jugador) para rastrear al jugador. Los jugadores controlan el juego al realizar gestos y/o movimientos corporales
	– Un accesorio de la tabla de equilibrio incorpora sensores para detectar cambios de peso mientras el jugador está en sedestación o bipedestación	
Ventajas	– La reproducción del juego no se ve afectada por el equipo o las personas que estén cerca del jugador porque el movimiento se rastrea con un controlador manual	– Los patrones de movimiento específicos impulsan el juego, lo que desalienta a los jugadores a utilizar patrones de movimiento atípicos o compensatorios. Por ejemplo, el jugador no puede compensar la disminución de la flexión del hombro inclinándose hacia delante con el tronco
	– Un terapeuta puede evaluar el equilibrio y el control postural agregando accesorios de la tabla de equilibrio	– Los movimientos simples y complejos pueden impulsar el juego; los juegos personalizados pueden enfocarse hacia secuencias motoras específicas
	– Un terapeuta puede evaluar el agarre y las habilidades motoras finas porque los jugadores deben mantener el mando y los botones pulsados	– Una figura en la pantalla refleja los movimientos del jugador. Esto proporciona una retroalimentación visual sobre la calidad del movimiento
		– No se requieren habilidades motoras finas ni agarre activo porque no hay botones para pulsar o un mando que sostener
Limitaciones	– Dado que el sistema rastrea solamente el movimiento del mando, los patrones de movimiento previstos y compensatorios son indistinguibles. Por ejemplo, un jugador puede «lanzar» una bola de bolos girando el tronco en lugar de balancear el miembro superior	– Los modelos antiguos no detectan los movimientos de la mano, la muñeca y/o el antebrazo
	– Los terapeutas no pueden ajustar la configuración del juego (velocidad/dificultad del juego)	– Las superficies brillantes o reflectantes, como los espejos, las ventanas o las sillas de ruedas, pueden interferir con la detección infrarroja de la ubicación o los movimientos del jugador
	– Muchos juegos requieren que el jugador sostenga el mando y presione/suelte los botones pequeños	– El sistema puede confundir equipos u otras personas en el plano de visión de la cámara. Esto puede provocar que la figura de la pantalla no coincida con la postura o los movimientos del jugador
		– Los terapeutas no pueden ajustar la configuración del juego (velocidad/dificultad del juego)
Candidatos apropiados	– Jugadores que puedan agarrar el mando y presionar/soltar sus botones	– Jugadores que tengan alguna habilidad para mover los miembros superiores lejos de su cuerpo
Alteraciones objetivo	– Velocidad, coordinación y precisión del movimiento del miembro superior	– Tiempo de movimiento, velocidad máxima y uso funcional del miembro superior
	– Equilibrio en bipedestación	– Rango de movimiento y alcance funcional
		– Equilibrio y cambio de peso en sedestación y bipedestación

Adaptado de Anderson, et al.⁴².

efecto positivo, derivado del ejercicio apoyado en la RV, a corto plazo, en la longitud del paso y el paso largo. La RV y la fisioterapia pueden tener efectos similares sobre la marcha, el equilibrio y la calidad de vida de estos pacientes⁵⁶, hallazgos que se han replicado en la revisión sistemática reciente de Morales-Gómez, et al.⁵⁷. Massetti, et al., en una revisión sistemática sobre la RV en la EM que incluyó 10 artículos, sostienen que los programas de RV pueden ser un método efectivo en la NR de los pacientes con EM y déficits cognitivos y/o motores, pero se requieren más estudios en este sentido⁵⁸. Por último, Aida, et al., han evidenciado una carencia de evidencias robustas que apoyen el uso generalizado de la RV en la NR de los pacientes con LCT⁵⁹. Por el momento, la tecnología de RV no se aplica de forma universal, en gran parte debido a cuestiones de accesibilidad tecnológica y/o índole económica^{5,60,61}.

CONCLUSIONES

La terapia neurovirtual o terapia con RV se encuentra en la actualidad en una fase exponencial de investigación, desarrollo e implementación. Existe cada vez más evidencia que revela unos resultados optimizados derivados de su aplicación en trastornos de índole neurológica (ictus, EP, lesión medular, EM, parálisis cerebral, deterioro cognitivo, etc.) y psiquiátrica (fobias, trastorno de estrés postraumático, TEA, etc.). Al igual que ha ocurrido con la revolución tecnológica derivada del uso de los *smartphones*, algo similar se está gestando en el mundo de la NR gracias a la utilización de la RV, lo que acabará dando lugar a una disrupción y, por ende, a una nueva era. Pese a lo previamente comentado, todavía se requieren más estudios para esclarecer de forma más exacta su efectividad e impacto en la capacidad de recuperación e independencia funcional a largo plazo de los pacientes en el mundo real y de forma individualizada. Esto permitirá generalizar con un mayor nivel de evidencia la protocolización del uso de la RV como terapia complementaria en el ámbito asistencial de la NR.

BIBLIOGRAFÍA

- La terapia neurovirtual definición básica. Evidencia clínica sobre la terapia con realidad virtual o neurovirtual. En: Neurovirtualidad España. Terapia de realidad virtual. 2018. [Internet]. Consultado el 10 de junio de 2018. Disponible en: <https://www.neurovirtualidad.es/la-terapia-neurovirtual-definicion-basica/>.
- Riva G, Baños RM, Botella C, Mantovani F, Gaggioli A. Transforming experience: the potential of augmented reality and virtual reality for enhancing personal and clinical change. *Front Psychiatry*. 2016;7:164.
- Subramanian S, Knaut LA, Beaudoin C, McFadyen BJ, Feldman AG, Levin MF. Virtual reality environments for post-stroke arm rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil*. 2007;4:20.
- Riener R, Harders M. Virtual reality in medicine. Londres: Springer-Verlag; 2012.
- Riener R. Virtual reality for neurorehabilitation. En: Dietz V, Ward N, eds. Oxford textbook of neurorehabilitation. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 418-39.
- Kim YY, Kim EN, Park MJ, Park KS, Ko HD, Kim HT. The application of biosignal feedback for reducing cybersickness from exposure to a virtual environment. *Presence (Camb)*. 2008;17:1-16.
- Cruz-Neira C, Sandin DJ, DeFanti TA, Kenyon RV, Hart JC. The CAVE: audio visual experience automatic virtual environment. *Commun ACM*. 1992;35:64-72.
- Sutherland IE. A head-mounted three dimensional display. En: *Proceedings of the December 9-11, 1968, fall joint computer conference, part I. AFIPS '68 (Fall, part I)*. Nueva York: ACM; 1968. p. 757-64.
- Borrego A, Latorre J, Llorens R, Alcañiz M, Noé E. Feasibility of a walking virtual reality system for rehabilitation: objective and subjective parameters. *J Neuroeng Rehabil*. 2016;13:68.
- Piggott L, Wagner S, Ziat M. Haptic neurorehabilitation and virtual reality for upper limb paralysis: a review. *Crit Rev Biomed Eng*. 2016;44:1-32.
- Coles TR, Meglan D, John NW. The role of haptics in medical training simulators: a survey of the state of the art. *IEEE Trans Haptics*. 2011;4:51-66.
- Girone M, Burdea G, Bouzit M, Popescu V, Deutsch JE. Orthopedic rehabilitation using the "Rutgers ankle" interface. *Stud Health Technol Inform*. 2000;70:89-95.
- Mirelman A, Bonato P, Deutsch JE. Effects of training with a robot-virtual reality system compared with a robot alone on the gait of individuals after stroke. *Stroke*. 2009;40:169-74.
- Baram Y, Miller A. Virtual reality cues for improvement of gait in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66:178-81.
- Peruzzi A, Cereatti A, Della Croce U, Mirelman A. Effects of a virtual reality and treadmill training on gait of subjects with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:91-6.
- Yang YR, Tsai MP, Chuang TY, Sung WH, Wang RY. Virtual reality-based training improves community ambulation in individuals with stroke: a randomized controlled trial. *Gait Posture*. 2008;28:201-6.
- Mirelman A, Rochester L, Maidan I, Del Din S, Alcock L, Nieuwhof F, et al. Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1170-82.
- de Melo GEL, Kleiner AFR, Lopes JBP, Dumont AJL, Lazzari RD, Galli M, et al. Effect of virtual reality training on walking distance and physical fitness in individuals with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2018;42:473-80.
- Kuttuva M, Boian R, Merians A, Burdea G, Bouzit M, Lewis J, et al. The Rutgers Arm, a rehabilitation system in virtual reality: a pilot study. *Cyberpsychol Behav*. 2006;9:148-51.
- Guidali M, Duschau-Wicke A, Broggi S, Klamroth-Marganska V, Nef T, Riener R. A robotic system to train activities of daily living in a virtual environment. *Med Biol Eng Comput*. 2011;49:1213-23.
- Darekar A, McFadyen BJ, Lamontagne A, Fung J. Efficacy of virtual reality-based intervention on balance and mobility disorders post-stroke: a scoping review. *J Neuroeng Rehabil*. 2015;12:46.
- Corbetta D, Imeri F, Gatti R. Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. *J Physiother*. 2015;61:117-24.
- Li Z, Han XG, Sheng J, Ma SJ. Virtual reality for improving balance in patients after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2016;30:432-40.
- Sheehy L, Taillon-Hobson A, Sveistrup H, Bilodeau M, Fergusson D, Levac D, et al. Does the addition of virtual reality training to a standard program of inpatient rehabilitation improve sitting balance ability and function after stroke? Protocol for a single-blind randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2016;16:42.
- Pedreira da Fonseca E, Ribeiro da Silva NM, Pinto EB. Therapeutic effect of virtual reality on post-stroke patients: randomized clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:94-100.
- Brooks BM, Rose FD. The use of virtual reality in memory rehabilitation: current findings and future directions. *NeuroRehabilitation*. 2003;18:147-57.
- Larson EB, Feigon M, Gagliardo P, Dvorkin AY. Virtual reality and cognitive rehabilitation: a review of current outcome research. *NeuroRehabilitation*. 2014;34:759-72.
- Díaz-Pérez E, Flórez-Lozano JA. Realidad virtual y demencia. *Rev Neurol*. 2018;66:344-52.
- Matheis RJ, Schultheis MT, Tiersky LA, DeLuca J, Millis SR, Rizzo A. Is learning and memory different in a virtual environment? *Clin Neuropsychol*. 2007;21:146-61.
- Kizony R, Raz L, Katz N, Weingarten H, Weiss PL. Videocapture virtual reality system for patients with paraplegic spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42:595-608.
- Cho B, Ku J, Jang D, Kim S, Lee YH, Kim IY, et al. The effect of virtual reality cognitive training for attention enhancement. *Cyberpsychol Behav*. 2002;5:129-37.
- Gal E, Bauminger N, Goren-Bar D, Pianesi F, Stock O, Zancanaro M. Enhancing social communication of children with high-functioning autism through a co-located interface. *AI Soc*. 2009;24:75-84.
- Krijn M, Emmelkamp P, Olafsson R, Biemond R. Virtual reality exposure therapy of anxiety disorders: a review. *Clin Psychol Rev*. 2004;24:259-81.
- Meyerbröcker K, Emmelkamp PM. Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a systematic review of process-and-outcome studies. *Depress Anxiety*. 2010;27:933-44.
- Meyerbröcker K, Emmelkamp PMG. Advanced computational intelligence paradigms in healthcare 6. Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: the state of the art. En: Brahnam S, Jain LC, eds. *Studies in computational intelligence*. Vol. 337. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 47-62.
- Wiederhold BK, Bouchard S. *Advances in virtual reality and anxiety disorders*. Nueva York: Springer; 2014.
- Botella C, Fernández-Álvarez J, Guillén V, García-Palacios A, Baños R. Recent progress in virtual reality exposure therapy for phobias: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:42.
- Rizzo AS, Difede J, Rothbaum BO, Reger G, Spitalnick J, Cukor J, et al. Development and early evaluation of the Virtual Iraq/Afghanistan exposure therapy system for combat-related PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1208:114-25.

39. Rand D, Givon N, Weingarden H, Nota A, Zeilig G. Eliciting upper extremity purposeful movements using video games: a comparison with traditional therapy for stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28:733-9.
40. Pietrzak E, Cotea C, Pullman S. Using commercial video games for upper limb stroke rehabilitation: is this the way of the future? *Top Stroke Rehabil*. 2014; 21:152-62.
41. Lohse KR, Hilderman CG, Cheung KL, Tatla S, Van der Loos HF. Virtual reality therapy for adults post-stroke: a systematic review and meta-analysis exploring virtual environments and commercial games in therapy. *PLoS One*. 2014;9:e93318.
42. Anderson KR, Woodbury ML, Phillips K, Gauthier LV. Virtual reality video games to promote movement recovery in stroke rehabilitation: a guide for clinicians. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:973-6.
43. Valdés BA, Glegg SMN, Lambert-Shirzad N, Schneider AN, Marr J, Bernard R, et al. Application of commercial games for home-based rehabilitation for people with hemiparesis: challenges and lessons learned. *Games Health J*. 2018;7:197-207.
44. Paquin K, Crawley J, Harris JE, Horton S. Survivors of chronic stroke - participant evaluations of commercial gaming for rehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2016; 38:2144-52.
45. Yates M, Kelemen A, Sik Lanyi C. Virtual reality gaming in the rehabilitation of the upper extremities post-stroke. *Brain Inj*. 2016;30:855-63.
46. 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*. 2017;8:654.
47. Henderson A, Korner-Bitensky N, Levin M. Virtual reality in stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. *Top Stroke Rehabil*. 2007;14:52-61.
48. Pedrolí E, Serino S, Cipresso P, Pallavicini F, Riva G. Assessment and rehabilitation of neglect using virtual reality: a systematic review. *Front Behav Neurosci*. 2015; 9:226.
49. Ogourtsova T, Souza Silva W, Archambault PS, Lamontagne A. Virtual reality treatment and assessments for post-stroke unilateral spatial neglect: a systematic literature review. *Neuropsychol Rehabil*. 2017;27:409-54.
50. Ogourtsova T, Archambault PS, Lamontagne A. Exploring barriers and facilitators to the clinical use of virtual reality for post-stroke unilateral spatial neglect assessment. *Disabil Rehabil*. 2017;1-9.
51. Tobler-Ammann BC, Surer E, de Bruin ED, Rabuffetti M, Borghese NA, Mainetti R, et al. Exergames encouraging exploration of hemineglected space in stroke patients with visuospatial neglect: a feasibility study. *JMIR Serious Games*. 2017;5:e17.
52. Yasuda K, Muroi D, Ohira M, Iwata H. Validation of an immersive virtual reality system for training near and far space neglect in individuals with stroke: a pilot study. *Top Stroke Rehabil*. 2017;24:533-8.
53. Fu MJ, Knutson JS, Chae J. Stroke rehabilitation using virtual environments. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26:747-57.
54. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD008349.
55. Viñas-Diz S, Sobrido-Prieto M. Realidad virtual con fines terapéuticos en pacientes con ictus: revisión sistemática. *Neurología*. 2016;314:255-77.
56. Dockx K, Bekkers EM, Van den Bergh V, Ginis P, Rochester L, Hausdorff JM, et al. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD010760.
57. Morales-Gómez S, Elizagaray-García I, Yepes-Rojas O, de la Puente-Ranea L, Gil-Martínez A. Efectividad de los programas de inmersión virtual en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2018;66:69-80.
58. Massetti T, Trevizan IL, Arab C, Favero FM, Ribeiro-Papa DC, de Mello Monteiro CB. Virtual reality in multiple sclerosis - a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:107-12.
59. Aida J, Chau B, Dunn J. Immersive virtual reality in traumatic brain injury rehabilitation: a literature review. *NeuroRehabilitation*. 2018;42:441-8.
60. Teo WP, Muthalib M, Yamin S, Hendy AM, Bramstedt K, Kotsopoulos E, et al. Does a combination of virtual reality, neuromodulation and neuroimaging provide a comprehensive platform for neurorehabilitation? - A narrative review of the literature. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:284.
61. Tieri G, Morone G, Paolucci S, Iosa M. Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15:107-17.