

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales



**Evolución de la respuesta neuromotora
a la estimulación acústica binaural en la
enfermedad de Parkinson**

TESIS DOCTORAL

Presentada para optar al título de Doctor por:

David González Calleja

Ingeniero Industrial

Madrid, 2024



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales

Doctorado en Ingeniería Mecánica

**Evolución de la respuesta neuromotora
a la estimulación acústica binaural en la
enfermedad de Parkinson**

TESIS DOCTORAL

Presentada para optar al título de Doctor por:

David González Calleja

Ingeniero Industrial

Bajo la dirección de:

Dr. Guillermo de Arcas Castro (Director)

Dr. Juan Manuel López Navarro (Codirector)

Madrid, 2024

Título: Evolución de la respuesta neuromotora a la estimulación acústica binaural en la enfermedad de Parkinson

Autor: David González Calleja

Programa de Doctorado: Ingeniería Mecánica

Dirección de tesis:

Dr. Guillermo de Arcas Castro, Catedrático de Universidad, Universidad Politécnica de Madrid (Director)

Dr. Juan Manuel López Navarro, Profesor Titular de Universidad, Universidad Politécnica de Madrid (Codirector)

Tribunal de tesis:

Fecha de defensa:

Esta tesis ha sido parcialmente financiada por la Fundación para el Fomento de la Innovación Industrial y el proyecto de investigación “Tecnologías Capacitadoras para la Asistencia, Seguimiento y Rehabilitación de Pacientes con Enfermedad de Parkinson (TECA-PARK)” financiado dentro del proyecto “Centro Internacional sobre el envejecimiento”, CENIE (Código: 0348_CIE_6_E), del Programa de Cooperación INTERREG V-A España-Portugal (POCTEP) 2014-2020.

A mis padres

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Manuel Recuero su acompañamiento en los primeros años de Doctorado y el haberme propuesto esta línea de investigación. Para mí ha sido un honor haber tenido como guía inicial a este maestro, de lo técnico y de la vida.

Mis agradecimientos a mis directores de tesis, el Dr. Guillermo de Arcas y el Dr. Juan Manuel López. Gracias a su asesoramiento, consejos, experiencia y paciencia esta tesis ha sido posible.

Agradecer también al Dr. Gerardo Gálvez el haber compartido las horas de registro con pacientes de la Asociación de Parkinson de Madrid y por toda la ayuda prestada en los inicios de esta tesis.

Quiero mostrar mi agradecimiento a todas las personas que me han ayudado del Grupo de Investigación en Instrumentación y Acústica Aplicada (I2A2), a Sonsoles, con la que he compartido muchas horas de investigación, a Nacho y a Luís, por su ayuda en el análisis de datos del proyecto TECAPARK y a César, por sus conocimientos de estadística.

Gracias también al equipo del Centro de Neurociencia Cognitiva y Computacional (C3N), por su inestimable asesoramiento técnico, y al personal de la Unidad de Trastornos del Movimiento-CSUR, Servicio de Neurología IRYCIS perteneciente al Hospital Universitario Ramón y Cajal, por sus orientaciones desde el punto de vista clínico.

Mi especial agradecimiento a todos los voluntarios que han participado en los estudios de este trabajo de tesis y a sus familiares, así como a todo el personal de las Asociaciones de Parkinson de Madrid, Burgos, Valladolid, Oviedo y Guimarães (Portugal).

No me quiero olvidar de mis compañeros de Equipo Directivo del IES San Blas de Madrid, que me han facilitado enormemente el compatibilizar el trabajo de tesis con mis obligaciones laborales. Gracias por haberme cubierto cuando he tenido una reunión, por haberme dejado ratos tranquilo para acabar algún documento y por todos los innumerables detalles de empatía que han mostrado.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia su apoyo incondicional. Solo ellos saben los duros momentos que he pasado en estos años y han sabido sobrellevar mis estados de ánimo, recibiendo como siempre su cariño, comprensión y fuerza necesarios para terminar este proyecto.

Abstract

Parkinson's Disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disorder that affects the nervous system. Its origin is still unknown, and there is no cure yet. It is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's, affecting 2-3% of the population over the age of 65. This disorder poses a significant burden on patients, families, and caregivers, as well as on health and social systems, generating a substantial socioeconomic impact. Due to the limitations of conventional therapies, it is highly interesting to study non-pharmacological therapies that could help to improve the quality of life of those affected by this disease. In recent years, there has been a significant increase in the study of experimental therapies and particularly in those based on neurostimulation.

Specifically, this thesis analyzes the potential of acoustic stimulation within the auditory range to produce certain changes that may improve some of the most common symptoms of this disease. Previous studies have shown that auditory stimulation can modify brain electrical activity, compensating for some of the abnormalities described in Parkinson's patients. In particular, a prior study demonstrated that acoustic stimulation with binaural beats at a frequency of 14 Hz, within the beta band range, can acutely reduce the power of the theta band, which is pathologically elevated in Parkinson's patients. This leads to the hypothesis that this stimulation could normalize this abnormal brain electrical activity in the long term and that this normalization could, in turn, improve some of the symptoms of this disease.

To test this hypothesis, the state of the art in therapeutic interventions based on auditory stimulation that could be applied to Parkinson's disease is first analyzed to develop a stimulation protocol based on regular listening to binaural beats. Secondly, a methodology is developed and validated to analyze the effect of stimulation on brain electrical activity through an initial study, in which the baseline electroencephalogram (EEG) of a group of Parkinson's patients is recorded in resting state to confirm the alterations described in the literature. Then, using this methodology, the long-term effect of the designed acoustic stimulation protocol on the brain electrical activity of a group of Parkinson's patients in early stages is analyzed through a longitudinal study, in which participants listen once a day the designed audio and their EEG is analyzed before and after the stimulation at the beginning of the study, 3 months later, and after 6 months. Finally, it is analyzed whether these observed changes at the EEG level produce some improvements in some motor symptoms, in particular tremor and bradykinesia, through an 8-week study in which these symptoms are monitored in a group of Parkinson's patients using wearables and mobile phones.

The results of this thesis have shown that acoustic stimulation with binaural beats in the beta band has certain positive effects. In the longitudinal analysis of brain electrical activity, a reduction in the relative power of the theta band in areas of the Primary Motor Area and the Supplementary Motor Area was observed, whose abnormal brain activity is associated with motor symptoms such as dyskinesia and freezing of gait. While this effect is notable in the short term, a phenomenon of habituation has been detected over time, reducing the efficacy of the stimulation. On the other hand, it has also been found that stimulation works differently among subgroups of patients. In the analysis of the evolution of motor symptoms, the results have shown a consistently lower level of resting tremor over time in a group of patients who received acoustic stimulation compared to another group who received placebo stimulation, although there was significant inter- and intra-patient variability. The variability in response to acoustic stimulation found in these studies is a recurring issue that should be studied in future work.

These results have confirmed that stimulation with binaural beats produces a certain entrainment effect on brain waves that could potentially activate compensatory pathways for damaged motor circuits in PD. However, the specific mechanisms that generate this normalization effect are still to be discovered.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo que afecta al sistema nervioso, cuyo origen aún se desconoce y que aún no tiene cura. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer y afecta al 2-3% de la población mayor de 65 años. Este trastorno supone una gran carga para los pacientes, familiares y cuidadores, así como para los sistemas de salud y sociales, generando un importante impacto socioeconómico. Debido a las limitaciones que tienen las terapias convencionales, resulta muy interesante el estudio de terapias no farmacológicas que puedan contribuir a mejorar los síntomas. En los últimos años se ha producido un importante auge en el estudio de terapias experimentales para intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes, destacando aquellas que están basadas en la neuroestimulación.

En concreto, en esta tesis se analiza el potencial de la estimulación acústica en el rango auditivo para producir determinados cambios que puedan mejorar algunos de los síntomas más habituales de esta enfermedad. En estudios anteriores se ha comprobado que la estimulación auditiva puede modificar la actividad eléctrica cerebral, compensando algunas de las alternaciones descritas en enfermos de Parkinson. En particular, un estudio previo demostró que la estimulación acústica con ritmos binaurales a una frecuencia de 14 Hz, dentro del rango de la banda beta, puede reducir la potencia de la banda theta en agudo, patológicamente elevada en afectados por esta patología. Esto da lugar a la hipótesis de si esta estimulación podría normalizar a largo plazo esta actividad eléctrica cerebral anormal y si, a su vez, esta normalización podría mejorar alguno de los síntomas de esta enfermedad.

Para comprobar esta hipótesis, en primer lugar, se analiza el estado del arte en lo que respecta a intervenciones terapéuticas basadas en estimulación auditiva, que puedan aplicarse en la enfermedad de Parkinson, para poder elaborar un protocolo de estimulación basado en la escucha regular de ondas binaurales. En segundo lugar, se desarrolla y valida una metodología para analizar el efecto de la estimulación en la actividad eléctrica cerebral por medio de un primer estudio, en el que se registra el electroencefalograma basal de un grupo de pacientes de Parkinson, permitiendo además confirmar las alteraciones descritas en la literatura. En tercer lugar, basándose en dicha metodología, se analiza el efecto a largo plazo del protocolo de estimulación acústica diseñado sobre la actividad eléctrica cerebral de un grupo de pacientes de Parkinson en estadios iniciales, a lo largo de un estudio longitudinal en el que se registra el EEG inicialmente, a los 3 meses y a los 6 meses. Por último, se analiza si estos cambios observados a nivel de EEG se traducen en la mejora de algunos síntomas motores, como

el temblor y la bradicinesia, a través de un estudio de 8 semanas en el que se registran estos síntomas en un grupo de pacientes de Parkinson, utilizando dispositivos portables y teléfonos móviles para la monitorización.

Los resultados de los trabajos de esta tesis han mostrado que la estimulación acústica con ritmos binaurales en la banda beta tiene ciertos efectos positivos. En el análisis a lo largo del tiempo de la actividad eléctrica cerebral, se ha observado una reducción de la potencia relativa de la banda theta en zonas del Área Motora Primaria y el Área Motora Suplementaria, cuya actividad cerebral anormal se relaciona con síntomas motores como discinesias y congelación de la marcha. Mientras que este efecto es notable a corto plazo, con el paso del tiempo se ha detectado un fenómeno de habituación, disminuyendo la eficacia de la estimulación. Por otro lado, también se ha detectado que la estimulación funciona de diferente forma entre subgrupos de pacientes. En el análisis de la evolución de los síntomas motores, los resultados han mostrado, de forma mantenida en el tiempo, un nivel de temblor en reposo menor en un grupo de pacientes a los que se les aplicó la estimulación acústica en comparación con otro grupo al que se les aplicó una estimulación placebo, aunque se ha encontrado una gran variabilidad entre e intra-pacientes. La variabilidad en la respuesta a la estimulación acústica encontrada en estos estudios es una cuestión recurrente que debería ser estudiada en futuros trabajos.

Estos resultados han confirmado que la estimulación con ritmos binaurales produce cierto efecto de arrastre sobre las ondas cerebrales que potencialmente podría activar rutas compensatorias para circuitos motores dañados en la EP. No obstante, los mecanismos concretos que generan este efecto de normalización están aún por descubrir.

Tabla de Contenido

Agradecimientos	v
Abstract	vii
Resumen	ix
Tabla de Contenido	xi
Lista de Figuras	xv
Lista de Tablas	xix
Abreviaturas y acrónimos	xxi
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS	3
1.1.1. HIPÓTESIS DE PARTIDA Y OBJETIVO GENERAL	6
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
1.2. ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO.....	7
2. ESTADO DEL ARTE	9
2.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP).....	11
2.1.1. IMPACTO SOCIOECONÓMICO	11
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	13
2.1.3. ETIOLOGÍA	13
2.1.4. MECANISMOS PATOFISIOLÓGICOS	15
2.1.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	17
2.1.6. DIAGNÓSTICO.....	21
2.1.7. TRATAMIENTO.....	24
2.2. TERAPIAS EXPERIMENTALES BASADAS EN ESTIMULACIÓN ACÚSTICA	29
2.2.1. SEÑALIZACIÓN ACÚSTICA	34
2.2.2. ESTIMULACIÓN BINAURAL	44
2.3. EFECTOS NEUROFISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA AUDICIÓN	48
2.3.1. RESPUESTA AUDITIVA DEL TRONCO CEREBRAL	49
2.3.2. RESPUESTA AUDITIVA EN ESTADO ESTACIONARIO.....	49
2.3.3. RESPUESTA DE SEGUIMIENTO DE LA FRECUENCIA	50
2.3.4. ARRASTRE DE LAS ONDAS CEREBRALES.....	52
2.4. MÉTODOS UTILIZADOS EN ESTUDIOS NEUROCIÉNTÍFICOS.....	54
2.4.1. ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG).....	55
2.4.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA (MEG).....	67
2.4.3. IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (IRMf)	68
2.5. CONCLUSIONES.....	68

3. ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN ESTADO BASAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	71
3.1. INTRODUCCIÓN.....	73
3.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	73
3.2.1. PARTICIPANTES.....	73
3.2.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	74
3.2.3. EEG.....	74
3.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	75
3.2.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	76
3.3. RESULTADOS.....	76
3.4. DISCUSIÓN.....	78
3.5. LIMITACIONES.....	81
3.6. CONCLUSIONES.....	82
4. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA ESTIMULACIÓN ACÚSTICA BINAURAL EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL.....	83
4.1. INTRODUCCIÓN.....	85
4.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	85
4.2.1. PARTICIPANTES.....	85
4.2.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	86
4.2.3. DISEÑO DE LA ESTIMULACIÓN.....	88
4.2.4. REGISTRO DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL A NIVEL DE EEG.....	90
4.2.5. EVALUACIÓN A NIVEL COGNITIVO.....	91
4.2.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.....	91
4.2.7. EVALUACIÓN DE LA DURACIÓN DEL EFECTO DE LA MEDICACIÓN.....	91
4.2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	92
4.2.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	92
4.3. RESULTADOS.....	93
4.3.1. POTENCIA DEL EEG.....	93
4.3.2. COGNICIÓN.....	96
4.3.3. CALIDAD DE VIDA.....	97
4.3.4. CUESTIONARIO DE WEARING OFF.....	97
4.4. DISCUSIÓN.....	98
4.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	101
4.6. CONCLUSIONES.....	102
5. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA ESTIMULACIÓN ACÚSTICA BINAURAL EN ALGUNOS SÍNTOMAS MOTORES.....	103
5.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	105
5.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	105
5.2.1. PARTICIPANTES.....	105

5.2.2.	DISEÑO EXPERIMENTAL	107
5.2.3.	PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN ACÚSTICA	109
5.2.4.	ETIQUETADO DE DATOS.....	110
5.2.5.	OBTENCIÓN DE INDICADORES	110
5.2.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	111
5.2.7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	112
5.3.	RESULTADOS	112
5.3.1.	INDICADOR DE TEMBLOR EN REPOSO	112
5.3.2.	INDICADOR DE BRADICINESIA	117
5.4.	DISCUSIÓN	120
5.4.1.	EVOLUCIÓN DEL TEMBLOR EN REPOSO ENTRE GRUPOS Y SUBGRUPOS.....	121
5.4.2.	EVOLUCIÓN DE LA BRADICINESIA ENTRE GRUPOS Y SUBGRUPOS	123
5.4.3.	VALIDEZ PREDICTIVA DE LOS MODELOS.....	125
5.4.4.	EFFECTO COMBINADO DE LA ESTIMULACIÓN ACÚSTICA	126
5.5.	LIMITACIONES.....	127
5.6.	CONCLUSIONES.....	128
6.	CONCLUSIONES, LÍNEAS FUTURAS Y APORTACIONES.....	131
6.1.	CONCLUSIONES.....	133
6.2.	LÍNEAS FUTURAS.....	142
6.3.	APORTACIONES.....	143
Bibliografía	147

Lista de Figuras

Figura 1: Progresión de la patología de los Cuerpos de Lewy (LBs)	16
Figura 2: Características de la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI).....	21
Figura 3: Representación tonotópica a lo largo de la vía auditiva humana desde la cóclea hasta el córtex.	30
Figura 4: Esquema del acoplamiento de la acción motora-auditiva (Nombela, Cristina et al. 2013).	35
Figura 5: Esquema neurológico del entrenamiento de la marcha por señales externas.	38
Figura 6: Funciones del cerebro en relación a su anatomía.	57
Figura 7: Relación entre las funciones cerebrales y la matriz de electrodos EEG estandarizada de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN).	58
Figura 8: Mecanismo propuesto para la congelación de la marcha.	60
Figura 9: Potencias relativas (Relative Power) en las bandas δ , θ , α y β de las señales EEG para pacientes con EP (PD) y controles (Control) promediadas en los 20 electrodos.....	64
Figura 10: Resultados más importantes del estudio The Increase of Theta Power and Decrease of Alpha/Theta Ratio as a Manifestation of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease.	66
Figura 11: Distribución de los 29 canales en el gorro del EEG de acuerdo con la versión extendida del Sistema Internacional 10-20 (izquierda) y gorro de EEG (derecha).	74
Figura 12: Zonas de interés para analizar la RP_{θ} del EEG en estado basal en individuos con EP y en sanos.....	76
Figura 13: Distribución de datos para cada grupo (EP y Sanos) en cada zona y a nivel global.	77
Figura 14: Esquema general del estudio longitudinal.....	87
Figura 15: Colocación del gorro del EEG.....	88
Figura 16: Registro del EEG con el sujeto sentado y con los ojos cerrados.....	88
Figura 17: Paradigma de estimulación.....	89
Figura 18: <i>Head and Torso Simulator</i> (HATS) de Brüel & Kjær®	90
Figura 19: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % después y antes de la estimulación en la Sesión 1 (A), Sesión 2 (B) y Sesión 3 (C).....	93

Figura 20: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % después y antes de la estimulación en cada sesión para cada participante y grupo de electrodos de interés (C3, C4 y Cz, FC1, FC2).	94
Figura 21: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % en el estado basal (PRE), de la sesión 1 a la sesión 2 (A), de la sesión 2 a la sesión 3 (B) y de la sesión 1 a la sesión 3 (C).	95
Figura 22: Evolución de la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) en la condición de PRE a lo largo de las sesiones para cada participante y grupo de electrodos de interés (C3, C4 y Cz, FC1, FC2).	95
Figura 23: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % durante la condición SOUND del protocolo de estimulación.	96
Figura 24: Esquema general del proyecto.	107
Figura 25: Ejemplo de la aplicación MONIPAR para la realización de los ejercicios de temblor en reposo y bradicinesia (a) y (b), respectivamente, y smartwatch utilizado para la adquisición de datos (c).	109
Figura 26: Diferencia de nivel de temblor entre individuos sanos y enfermos.	113
Figura 27: Evolución temporal individual del nivel de temblor en reposo para el grupo de individuos sanos (a) y enfermos (b), y media para cada grupo.	113
Figura 28: Diferencia de nivel de temblor entre individuos que escucharon la estimulación experimental y los que escucharon la estimulación placebo.	114
Figura 29: Evolución temporal individual del nivel de temblor en reposo para el grupo de enfermos que escucharon la estimulación experimental (a) y los que escucharon la estimulación placebo (b), y media para cada grupo.	115
Figura 30: Diferencia de nivel de temblor entre pacientes de EP con diferente grupo de estadio H&Y.	116
Figura 31: Evolución temporal individual del nivel de temblor en reposo para el grupo de enfermos con estadio menor (a) y estadio mayor (b), y media para cada grupo.	116
Figura 32: Diferencia de nivel de bradicinesia entre individuos sanos y enfermos.	117
Figura 33: Diferencia de nivel de bradicinesia entre individuos sanos y enfermos supervisados.	118

Figura 34: Evolución temporal individual del nivel de bradicinesia para el grupo de individuos sanos (a) y enfermos supervisados (b), y media para cada grupo. Eje x: semanas del estudio.	118
Figura 35: Diferencia de nivel de bradicinesia entre pacientes de EP con diferente grupo de estadio H&Y. (a): Eje x: grupo de enfermos con estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) y estadio mayor ($H\&Y \geq 2$).....	119
Figura 36: Evolución temporal individual del nivel de bradicinesia para el grupo de enfermos con estadio menor (a) y estadio mayor (b), y media para cada grupo.	120
Figura 37: Diferencia de nivel de bradicinesia entre enfermos supervisados que escucharon la estimulación experimental y los que escucharon la estimulación placebo.....	120

Lista de Tablas

Tabla 1: Conceptos y definiciones básicos de la RAS.	36
Tabla 2: Potencia relativa de los valores del EEG en pacientes de EP con demencia, pacientes de EP sin demencia y controles.	62
Tabla 3: Correlaciones entre la edad en el momento de la evaluación, la duración desde el inicio de la enfermedad, la puntuación del MMSE y el estadio de Hoehn-Yahr, con el ratio espectral en cada localización de electrodos.....	63
Tabla 4: Características de edad y sexo de los participantes.	74
Tabla 5: Resultados obtenidos al comparar la RP_{θ} basal del EEG del grupo de EP y el de Sanos.....	77
Tabla 6: Diferencias metodológicas con otros estudios similares y conclusiones.	79
Tabla 7: Características basales de los pacientes.	86
Tabla 8: Resultados cognitivos de la PD-CRS.	96
Tabla 9: Resultados totales de la PDQ-39.	97
Tabla 10: Resultados del WOQ-19.....	97
Tabla 11: Características de cada grupo experimental.	106
Tabla 12: Actividades guiadas extraídas de la parte III de la escala MDS-UPDRS.	108

Abreviaturas y acrónimos

ABR	<i>Auditory brainstem response</i> , Respuesta auditiva del tronco cerebral
ASSR	<i>Auditory steady state response</i> , Respuesta auditiva en estado estacionario
ATV	Área Tagmental Ventral
AVE	<i>Audiovisual Entrainment</i> , Arrastre audio-visual
BAASTA	<i>Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities</i> , Batería para la Evaluación de las Capacidades de Sincronización Sensomotoras Auditivas
BB	<i>Binaural Beats</i> , Ritmos binaurales
BG	Ganglios Basales
BIC	<i>Binaural Interaction Component</i> , Componente de la interacción binaural
BWE	<i>Brainwave Entrainment</i> , Arrastre de las ondas cerebrales
CDLCI	Infusión continua de Levodopa/Carbidopa
CSAI	Infusión continua de apomorfina subcutánea
CV	Coefficiente de Variación
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i> , Estimulación cerebral profunda
EEG	Electroencefalograma
EMRt	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
EP	Enfermedad de Parkinson
EPD	Enfermedad de Parkinson con demencia
EPI	Enfermedad de Parkinson idiopática
FDR	<i>False Discovery Rate</i> , Tasa de descubrimientos falsos
FFR	<i>Frequency-Following Response</i> , Respuesta de seguimiento de la frecuencia
FOG	<i>Freezing Of Gate</i> , Congelación de la marcha
FUS	<i>Focused Ultrasound</i> , Ultrasonidos focalizados
GP	Globo pálido
H&Y	Hoehn y Yahr

HATS	<i>Head and Torso Simulator</i> , Simulador de cabeza y torso
HIFU	<i>High-Intensity Focused Ultrasound</i> , Ultrasonidos focalizados de alta intensidad
ICA	<i>Independent Component Analysis</i> , Análisis de componentes individuales
IRMf	Imagen por resonancia magnética funcional
LBs	Cuerpos de Lewy
L-dopa	Levodopa
LIFU	<i>Low-Intensity Focused Ultrasound</i> , Ultrasonidos focalizados de baja intensidad
MB	<i>Monoaural Beats</i> , Ritmos monoaurales
MDS	<i>Movement Disorder Society</i> , Sociedad de trastornos del movimiento
MEG	Magnetoencefalografía
MLG	Modelo lineal general
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i> , Miniexamen del estado mental
mPFC	<i>Prefrontal medial cortex</i> , Córtex prefrontal medial
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropidrina
NAc	Núcleo Accumbens
NCA	Neurociencia cognitiva auditiva
NMSQ	<i>Non Motor Symptoms Questionnaire</i> , Cuestionario de síntomas no motores
NMT	<i>Neurological Music Therapy</i> , Terapia musical neurológica
PD-CRS	<i>Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale</i> , Escala de Valoración Cognitiva de la Enfermedad de Parkinson
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire</i> , Cuestionario de calidad de vida en enfermedad de Parkinson
PPN	<i>Pedunculopontine nucleus</i> , Núcleo pedúnculo pontino
PSD	<i>Power Spectral Density</i> , Densidad Espectral de Potencia
PSE	<i>Patterned Sensory Enhancement</i> , Mejora sensorial a través de patrones
pSMA	<i>Pre-Supplementary Motor Area</i> , Área motora pre-suplementaria
qEEG	Electroencefalografía cuantitativa

RAS	<i>Rhythmic Auditory Stimulation</i> , Estimulación auditiva rítmica
RP	<i>Relative Power</i> , Potencia Relativa
SMA	<i>Supplementary Motor Area</i> , Área motora suplementaria
SMR	<i>Sensory Motor Rhythm</i> , Ritmo sensoriomotor
SNpc	Substantia nigra pars compacta
STN	<i>Subthalamic Nucleus</i> , Núcleo subtalámico
TBR	Ratio Theta/Beta
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TECAPARK	TEcnologías CApacitadoras PAra la asistencia, seguimiento y Rehabilitación de pacientes con enfermedad de parKinson
TIMP	<i>Therapeutic Instrumental Music Performance</i> , Terapia con Actuación de Instrumentos Musicales
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> , Escala de evaluación unificada de la enfermedad de Parkinson
WOQ-19	<i>Wearing Off Questionnaire</i> , Cuestionario de wearing-off
α -syn	α -sinucleína

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa crónica con mayor prevalencia después del alzhéimer, afectando del 2 al 3% de la población mayor de 65 años (Bloem, Okun y Klein 2021). Consiste en un deterioro del sistema nervioso, manifestado tanto por síntomas motores como no motores y actualmente no tiene cura.

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un problema de salud a nivel mundial. Además del impacto físico, psíquico y emocional que tienen estas enfermedades para los afectados, familias y cuidadores, suponen una gran carga para los sistemas sanitarios (WHO 2000), ya que con el avance de la enfermedad los pacientes se vuelven más dependientes y requieren la coordinación de personal médico y especialistas en cuidados paliativos. Debido a lo anterior, en el caso de la enfermedad de Parkinson, los costes son desproporcionadamente altos en relación a su prevalencia (Pringsheim et al. 2014), llegando en España a un coste a los 17000 € por paciente en 2016 (García-Ramos et al. 2016). De esta forma, surge la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas, especialmente aquellas que ayuden a generar nuevos escenarios de atención médica combinando la atención personalizada y a distancia.

Dado que las terapias convencionales tienen limitaciones (Jankovic 2015; Espay et al. 2018; Pandey y Srivanitchapoom 2017; Rizek, Kumar y Jog 2016; Lozano et al. 2019), surge la necesidad de desarrollar terapias complementarias. A su vez, también están en desarrollo nuevos métodos de monitorización y diagnóstico de la enfermedad, ya que los biomarcadores actuales tienen una fiabilidad limitada y no han sufrido grandes avances desde hace más de 20 años (Rizzo et al. 2016).

1.1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

En la EP, la farmacoterapia es la terapia más habitual, en combinación con otros tratamientos no farmacológicos y, en ocasiones, la cirugía. El fármaco más utilizado es un precursor metabólico de la dopamina (levodopa), que afecta de forma diferente a los síntomas motores (como la acinesia, la rigidez muscular o el temblor de reposo) y no motores (como la ansiedad, la depresión, la apatía o el deterioro cognitivo) (Moustafa et al. 2016).

Los tratamientos para los síntomas motores de la EP todavía se encuentran en las primeras fases de su desarrollo (Armstrong y Okun 2020). Por otro lado, los síntomas no motores pueden predominar a medida que la enfermedad avanza y constituir la mayor carga tanto para los pacientes como para los cuidadores (Marinus et al. 2018). Además, algunos síntomas motores y no motores no parecen responder bien a la levodopa o se

vuelven resistentes a la medicación a medida que avanza la enfermedad (Nonnekes et al. 2016).

Dentro de este marco, los tratamientos no farmacológicos pueden desempeñar un papel fundamental como terapia complementaria, ya que pueden mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo tanto el impacto como la progresión de los síntomas motores y no motores. Las terapias complementarias que se utilizan actualmente en la práctica clínica incluyen el ejercicio activo, la fisioterapia, la terapia ocupacional, la logopedia, el entrenamiento cognitivo y la musicoterapia, entre otras. Otras técnicas experimentales actualmente en investigación incluyen la neuroestimulación no invasiva, como la corriente directa transcraneal o magnética, la estimulación por ultrasonidos y la estimulación acústica. Estas intervenciones terapéuticas han despertado un gran interés tanto en la comunidad científica como en la clínica en los últimos años (Bloem, de Vries y Ebersbach 2015; Pupíková y Rektorová 2020; Qureshi et al. 2021). Entre ellas, la estimulación acústica en el rango de audición, también denominada estimulación auditiva, es una terapia fácil y asequible por lo que tendría un gran potencial si se confirma su capacidad para producir efectos motores y/o no motores que pudiesen ser beneficiosos para los pacientes con EP.

La estimulación auditiva puede inducir cambios en la actividad cerebral mediante un mecanismo denominado arrastre de las ondas cerebrales, que es el acoplamiento entre el estímulo externo y los osciladores internos de la actividad cerebral (Swerdlow, Bhakta y Light 2018), con importantes efectos a nivel cortical (Coffey et al. 2021). Este acoplamiento se ha observado a diferentes frecuencias, pero especialmente en el rango beta-gamma (13-44 Hz) (Will y Berg 2007). Estudios recientes en este campo se han centrado en investigar el diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (Bhat et al. 2018; Hirschauer, Adeli y Buford 2015) o la enfermedad de Alzheimer (Mirzaei y Adeli 2022).

Con el desarrollo de la electroencefalografía cuantitativa (qEEG) cada vez está más claro que determinados estímulos pueden inducir cambios en el electroencefalograma (EEG). La frecuencia del estímulo genera un cambio periódico en la amplitud de la actividad eléctrica registrada por el EEG (Henao et al. 2020), propagándose por las vías neurales y provocando a su vez oscilaciones secundarias en distintas regiones cerebrales (Coffey et al. 2016).

En esta línea, los estímulos auditivos se han relacionado con las funciones motoras a través de las redes ganglios basales-talámico-corticales y cerebelo-talámico-corticales (García-Casares, Martín-Colom y García-Arnés 2018). Además, algunos estudios han demostrado que los estímulos auditivos pueden mejorar los déficits motores en la EP al

reforzar la actividad residual de estas redes (Bella et al. 2015), compensando la falta de oscilaciones endógenas en los ganglios basales causada por la neurodegeneración (Swerdlow, Bhakta y Light 2018).

Registros de actividad cerebral profunda en pacientes con EP han mostrado que los ganglios basales pueden mostrar oscilaciones rítmicas desplazadas hacia frecuencias bajas (<10 Hz) y asociadas con temblor y distonía (Johns 2014). Además, hay estudios clínicos que muestran que la EP está asociada a una ralentización del EEG (Soikkeli et al. 1991), que la congelación en la EP está asociada a un aumento de la actividad theta (Shine et al. 2013), y que el EEG de los pacientes con EP muestra una ralentización del ritmo basal en regiones posteriores asociada a un aumento de la actividad theta (Fonseca et al. 2009). Este aumento de la actividad theta se ha asociado a disfunciones de la marcha, uno de los síntomas motores más prominentes de la EP (Singh et al. 2020), y también se ha detectado en algunas regiones cerebrales de pacientes de EP con deterioro cognitivo leve (He et al. 2017). Por otro lado, la actividad en esta banda parece ser estimulada por la medicación (George et al. 2013).

Basándose en esto, se han probado diferentes protocolos de estimulación acústica en estudios preclínicos y clínicos, tanto con participantes sanos como con pacientes con EP (London 2004; Te Woerd et al. 2015; Benoit et al. 2014; Bukowska et al. 2016; Calomeni et al. 2017; da Silva Junior et al. 2019; Velik et al. 2012). Algunos de estos protocolos utilizan ritmos binaurales o *binaural beats* (BB), aunque esta estimulación se ha estudiado principalmente en sujetos sanos (Garcia-Argibay, Santed y Reales 2019).

Los ritmos binaurales son percepciones auditivas subjetivas producidas como resultado de la percepción de dos tonos puros, uno en cada oído, con un pequeño desplazamiento de frecuencia entre ellos. Los dos tonos suelen tener una frecuencia inferior a 1500 Hz, y están separados entre sí entre 2 y 30 Hz (Perrott y Nelson 1969). Esta estimulación genera en el tronco encefálico un arrastre oscilatorio a una frecuencia igual a la diferencia de los dos tonos (Oster 1973). La probabilidad de detectar el BB es máxima para frecuencias de tono en torno a 500 Hz y disminuye a medida que la frecuencia supera los 1500 Hz (Licklider 1950). La literatura existente ha mostrado evidencias de que la exposición a BB puede causar cambios en la actividad cerebral en ciertas regiones del cerebro (Pratt et al. 2010) y existe una aceptación común de que los BB pueden generar un arrastre de oscilaciones neuronales a la frecuencia apropiada (Goodin et al. 2012). Estos hallazgos apoyan el uso de este tipo de estimulación binaural como mecanismo factible para alterar la potencia del EEG dentro de una frecuencia determinada, con el objetivo de normalizar la actividad neuronal y mejorar así la cognición y las habilidades motoras.

En la actualidad, no existen estudios que hayan analizado los efectos a largo plazo de la estimulación binaural en la EP. En un trabajo previo de este laboratorio (Gálvez et al. 2017), se aplicó una estimulación con BB a 14 pacientes con EP en una única sesión para investigar su influencia sobre diversos síntomas de la enfermedad y sobre el EEG, concluyendo que el protocolo de estimulación acústica era efectivo, disminuyendo la potencia relativa de la banda theta y mejorando la memoria de trabajo.

Debido a lo anteriormente descrito, a continuación, se formula el objetivo general y los objetivos específicos de esta tesis.

1.1.1. HIPÓTESIS DE PARTIDA Y OBJETIVO GENERAL

En base a lo anterior la hipótesis de partida de esta investigación es si es posible inducir cambios a largo plazo que compensasen las alteraciones descritas de la actividad eléctrica cerebral de los enfermos de Parkinson y en caso de producirse, si dichos cambios producirían alguna mejora en alguno de los síntomas de dicha enfermedad.

Para validar dicha hipótesis, el objetivo general de esta tesis es estudiar los efectos a largo plazo de una estimulación acústica binaural tanto a nivel de la actividad eléctrica cerebral (EEG) como de algunos síntomas motores de pacientes de Parkinson.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Este objetivo general se ha dividido en los siguientes objetivos específicos:

01. Analizar el estado del arte relativo a intervenciones terapéuticas basadas en estimulación auditiva que pudiesen utilizarse en la Enfermedad de Parkinson (EP) para desarrollar un protocolo de estimulación basado en la escucha periódica de ondas binaurales que sirva como objeto de estudio en esta investigación.
02. Definir y validar una metodología para la realización de los estudios sobre el impacto de la estimulación acústica en la actividad eléctrica cerebral mediante la realización de un primer estudio que confirme las alteraciones descritas en la literatura a nivel de electroencefalograma (EEG).
03. Realizar un estudio longitudinal que permita evaluar la influencia del protocolo de estimulación acústica diseñado en la actividad eléctrica cerebral de un grupo de enfermos de Parkinson en estadios iniciales.
04. Evaluar la influencia de dicho protocolo sobre algunos síntomas motores de un grupo de enfermos de Parkinson de características similares mediante la utilización de dispositivos portables y teléfonos móviles.

1.2. ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

A continuación, se va a realizar una breve descripción de cada uno de los capítulos que componen este trabajo de tesis.

En el Capítulo 2 se resumen los aspectos más relevantes de la enfermedad de Parkinson y los mecanismos neurológicos que dan pie a este tipo de intervenciones, para finalmente realizar un análisis del estado del arte de los estudios realizados hasta el momento basados en el uso de estimulaciones de tipo auditivo. Este capítulo tiene como objetivo sentar las bases sobre las que se fundamente la hipótesis de partida de esta investigación y cumplir con el objetivo O1 de la tesis.

El Capítulo 3 desarrolla un estudio en el que se compara la actividad eléctrica cerebral entre pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios iniciales e individuos sanos. Para ello, se analiza la actividad cerebral en estado basal por medio de EEG de 12 pacientes de EP y de 7 individuos sanos, encontrando que la potencia relativa en la banda theta resultó ser de forma generalizada más elevada en el grupo de pacientes de Parkinson que en los individuos sanos. Además de confirmar las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral basal en pacientes de EP descritas en la literatura, este estudio ha permitido definir la metodología a utilizar para evaluar posteriormente el efecto de estimulación acústica a nivel de EEG, cumpliendo con el objetivo O2 de esta tesis.

En el Capítulo 4 se desarrolla un estudio longitudinal para analizar los efectos del protocolo de estimulación acústica en 14 pacientes de EP a lo largo de 6 meses, abordando el objetivo O3 de la tesis. Para ello, se hizo una evaluación previa del estado basal de la actividad cerebral por medio de EEG, una intermedia a los 3 meses y una al final, observando inicialmente una disminución generalizada de la potencia relativa de la banda theta y un posterior efecto de habituación. En cada evaluación también se obtuvieron datos de test cognitivos, así como de cuestionarios de calidad de vida y de disminución del efecto de la medicación, observando sutiles cambios en algunos de sus ítems.

En el capítulo 5 se analizan los efectos del protocolo de estimulación acústica sobre síntomas motores de la EP, concretamente el temblor en reposo y la bradicinesia, cumpliendo con el objetivo O4 de esta tesis. El estudio se enmarcó dentro del proyecto TECAPARK, donde la evaluación de los síntomas se llevó a cabo en 21 pacientes de EP y en 7 controles sanos, utilizando dispositivos *wearables* mediante la aplicación MONIPAR. Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno al que se le aplicó el protocolo de estimulación acústica experimental y otro al que se le aplicó una estimulación placebo, observando significativamente un nivel menor del temblor en reposo en el grupo de enfermos estimulados con el protocolo experimental.

El Capítulo 6 resume las conclusiones principales de este trabajo de tesis, así como las aportaciones científicas generadas debidas al mismo. Al final de este capítulo, a la vista de los estudios llevados a cabo en este trabajo, se proponen líneas futuras de investigación.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo que afecta al sistema nervioso y cuyo origen aún se desconoce. La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente y afecta al 2-3% de la población mayor de 65 años (Bloem, Okun y Klein 2021).

2.1.1. IMPACTO SOCIOECONÓMICO

En la EP hay que distinguir, por un lado, el impacto físico, psíquico y emocional que este tipo de enfermedades tienen para sus afectados y sus familias, afectando a su calidad de vida y su desarrollo personal, social y profesional.

Por otro lado, hay que considerar las repercusiones económicas que la enfermedad tiene en el propio paciente y su entorno más próximo, que intensifican el deterioro psicológico y social del paciente, empeorando su capacidad física y mental.

La EP consume gran cantidad de recursos económicos, tanto directamente en su tratamiento, atención médica y soporte vital a largo plazo por el aumento de la dependencia, como en la pérdida de productividad profesional. Todo esto supone un importante desafío económico desde el punto de vista de la sostenibilidad de los sistemas de salud y del bienestar de la sociedad.

Analizando la EP desde una perspectiva económica y de costes, y partiendo de estudios llevados a cabo en 11 países (Austria, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Portugal, Rusia, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos) (Mateus y Coloma 2013), se ha observado que los costes asociados a esta enfermedad son altos, desproporcionadamente a su prevalencia, que a nivel mundial es del 0,34 % (Pringsheim et al. 2014) y en Europa del 0,24 % (Gustavsson et al. 2011). Por este motivo, la EP tiene una carga económica sustancial sobre los individuos y la sociedad. Hay muchos medicamentos disponibles para la gestión de la EP, pero ninguno alcanza la cura. Al no haber cura, la enfermedad avanza de forma crónica, afectando e incrementando el número de pacientes, imponiendo una carga pesada para los mismos, sus familiares, cuidadores y sobre los sistemas de salud y sociales.

Se suelen aplicar tres técnicas para evaluar la ventaja económica de un producto cuando se compara con las alternativas existentes: coste-eficiencia, coste-utilidad y coste-beneficio. Normalmente en EP se suele medir el coste-eficiencia al analizar tratamientos terapéuticos alternativos (Dodel 2011).

Los costes de la enfermedad pueden dividirse en directos e indirectos. En cuanto a los costes directos, existen costes directos médicos y no médicos. Los primeros son más

fáciles de identificar (citas médicas, hospitalizaciones, cuidados, seguimientos, procedimientos de diagnóstico, fármacos, equipos médicos, etc). Los costes no médicos derivan de otras intervenciones especiales que no son llevadas a cabo por profesionales de la salud y que afectan a los pacientes o sus cuidadores, como adaptaciones en el hogar o en los vehículos, necesidades especiales de dieta, desplazamientos, etc. Los costes indirectos son aquellos que se deben a una pérdida de productividad, por un retiro temprano del trabajo, absentismo o bajas temporales (Mateus y Coloma 2013).

En España, la EP tiene una incidencia y prevalencia similar al resto de Europa, suponiendo un coste económico muy importante para el país, que puede llegar hasta más de 17.000 euros anuales por paciente y que con el envejecimiento de la población y las nuevas terapias va a ir incrementándose (García-Ramos et al. 2016), pudiéndose desglosar de la siguiente forma:

- Costes directos, representados principalmente por fármacos, incurren en un coste medio per cápita de $669 \pm 405,7$ euros (34% de costes directos), siendo los fármacos dopaminérgicos los que constituyen un 83 % del coste del tratamiento farmacológico. Por otro lado, están los costes de cirugía, donde el coste medio por paciente es de $475 \pm 2951,7$ euros.
- Costes indirectos, en los que se incluyen los costes médicos (visitas a los servicios de atención primaria y especializada, las pruebas diagnósticas, la prescripción de aparatos ortopédicos, etc.), los costes no médicos (transporte, los servicios de asistencia domiciliaria, las adaptaciones del hogar, etc.), así como los costes relacionados con la disminución de la productividad en el trabajo o la jubilación anticipada. De esta forma, los costes indirectos son de 6691 ± 16283 euros.

La EP es uno de los principales motivos de consulta neurológica en España. Aunque no tiene cura, las terapias de segunda línea han mejorado recientemente la calidad de vida de los pacientes en fases avanzadas. En un estudio (Gomez-Inhieto et al. 2020) se analizaron los costes de las siguientes terapias: estimulación cerebral profunda (ECP), infusión continua de levodopa/carbidopa (CDLCI) e infusión continua de apomorfina subcutánea (CSAI). Los resultados revelaron los costes totales para 5 años de tratamiento, siendo de 53217 euros para la ECP, de 208163 euros para la CDLCI y de 170591 euros para la CSAI, siendo similares a los datos encontrados en la literatura disponible sobre el tema.

Aunque la cuantificación de los costes varía entre unos estudios y otros, dependiendo de la población de estudio, el año y la metodología empleada, está demostrado que los tratamientos de los pacientes de EP son muy costosos y suponen una gran carga económica, familiar y social que puede ser insostenible en el futuro.

Esta situación pone de manifiesto la necesidad de proporcionar soluciones para prevenir, abordar y frenar el aumento de la prevalencia de la enfermedad, así como ofrecer mejores alternativas terapéuticas a los pacientes de EP, destacando aquellas que contribuyan a definir nuevos escenarios de atención médica, combinando la atención personalizada y a distancia.

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson en España tiene una incidencia y prevalencia similar al resto de Europa, estimándose que en España debe haber, al menos, 300.000 pacientes con enfermedad de Parkinson y al menos un nuevo caso por 10.000 habitantes año (García-Ramos et al. 2016). Las estimaciones de prevalencia e incidencia de la EP en todo el mundo varían de un estudio a otro. Esto se debe principalmente a diferencias metodológicas, factores genéticos y factores ambientales. Desde el punto de vista metodológico, las principales diferencias se deben a los distintos criterios de diagnóstico, la edad de la población estudiada y los métodos de selección de casos de estudio (Benito-León 2018).

Según el Libro Blanco del Párkinson en España, el porcentaje de personas que pueden desarrollar la enfermedad es del 0,3% de la población, aunque la incidencia de la EP aumenta con la edad pudiendo alcanzar tasas del 1 al 2 % en mayores de 60 años (Tysnes y Storstein 2017) y es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer (Erkkinen, Kim y Geschwind 2018).

A pesar de la evolución de la tecnología, actualmente se desconoce con certeza el número de personas con Parkinson que existen en España. La Federación Española de Párkinson y las asociaciones han reclamado en múltiples ocasiones la realización de un censo nacional con el objeto de conocer con exactitud esta cifra, pero hasta el momento esto no ha sido posible.

2.1.3. ETIOLOGÍA

Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson no son necesariamente idénticos a los que modifican el curso de la enfermedad, que sólo pueden evaluarse en estudios longitudinales a gran escala (Bloem, Okun y Klein 2021). Por tanto, los factores desde el punto de vista etiológico son diversos y a su vez complejos. A continuación, se comentan los principales.

2.1.3.1. Susceptibilidad genética

La existencia de antecedentes familiares puede ser un factor de riesgo para padecer la enfermedad. Los pacientes con EP tienen un porcentaje de parientes de primer grado afectados por la enfermedad de entre un 16 y un 43 %, dependiendo de la metodología del estudio (Bonifati et al. 1995). También hay que considerar que un riesgo familiar más elevado puede implicar, bien una susceptibilidad genética o bien una misma exposición a factores ambientales. Los avances que ha habido en los últimos años en la comprensión de la etiología de la EP se deben a los estudios llevados a cabo con familias con dicha enfermedad. El mayor metaanálisis de estudios de asociación genómica identificó 90 señales de riesgo independientes, genómicas y estadísticamente significativas que, en conjunto, representan entre el 16 y el 36% del riesgo hereditario de padecer la enfermedad de Parkinson (Nalls et al. 2019).

2.1.3.2. Factores exógenos

A diferencia de la composición genética de una persona, que es en gran medida estable, su entorno está en constante cambio (Bloem, Okun y Klein 2021). La necesidad de conocer las causas de la enfermedad ha llevado a la búsqueda de otros orígenes de la misma o factores exógenos, destacando los siguiente:

- **Tóxicos y agentes infecciosos:** aunque hay trabajos que desestiman esta línea debido a que no ha habido ningún cambio en la enfermedad con el tiempo (Ballard, Tetrud y Langston 1985), se ha observado que la sustancia química 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropidrina (MPTP) puede inducir un parkinsonismo con las mismas manifestaciones clínicas que la EP (Nonnekes et al. 2018), sugiriendo que la enfermedad puede estar inducida por esta toxina ambiental. Un factor de riesgo convincente es la exposición a toxinas ambientales como los pesticidas, de la que existen pruebas convergentes y consistentes (Paul y Ritz 2022).
- **Estrés oxidativo:** se cree que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la neurotoxicidad dopaminérgica. A nivel celular, la EP está relacionada con la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, con alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas, con modificaciones en la función de la cadena transportadora de electrones mitocondrial o con el aumento del depósito de hierro en la Substantia Nigra Pars Compacta (SNpc). También se cree que el fallo de los procesos celulares normales que se produce en relación con el proceso de envejecimiento contribuye a aumentar la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas (Rodríguez et al. 2014). Limitar la respuesta inflamatoria

temprana puede reducir el elevado estrés oxidativo y la activación microglial, que son clave para frenar la muerte de las neuronas en la SNpc, por lo que el desarrollo de fármacos capaces de retrasar el proceso neurodegenerativo es crucial para mejorar los efectos nocivos del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas (Blesa et al. 2015).

2.1.3.3. Factores endógenos

En individuos sanos, con el tiempo se produce la destrucción progresiva de neuronas dopaminérgicas y catecolaminérgicas, indicando que hay procesos metabólicos específicos en estas células responsables de una autodestrucción con el paso del tiempo, lo que lleva a plantear un conjunto de causas endógenas que causan la destrucción celular en EP (L. J. López del Val 2011):

- Aumento simple del índice de destrucción de células dopaminérgicas.
- Disminución de células dopaminérgicas en el nacimiento, con un ritmo de destrucción posterior normal.
- Traumatismos o infecciones, que podrían llegar a producir una pérdida de células dopaminérgicas normales con un ritmo de destrucción también considerado normal.

2.1.4. MECANISMOS PATOFISIOLÓGICOS

Las mutaciones en el gen de la proteína α -sinucleína (α -syn) parecen tener un papel muy relevante en la patogenia de la degeneración neuronal típica de la EP (Osterhaus et al. 1997; Golbe 1999), caracterizada por la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc) y la acumulación de α -sinucleína (α -syn) en depósitos intracelulares denominados cuerpos de Lewy (LBs) (Obeso et al. 2017). El origen de la enfermedad se describe como una sucesión de 6 etapas o estadios, denominados estadios de Braak (Braak et al. 2006), representados en la Figura 1 (Johns 2014). En primer lugar los LBs se desarrollan en la médula y en el bulbo olfatorio, extendiéndose progresivamente hacia el puente de Varolio, el mesencéfalo, el lóbulo límbico y el neocórtex, para finalmente dañar la SN, causando los síntomas motores que definen la EP (Iranzo 2018; Manfredsson et al. 2018). Posteriormente, la patología se extiende hacia las regiones límbicas y neocorticales, desarrollando graves discapacidades motoras, además de deterioro cognitivo y demencia (Braak y Del Tredici 2017; Jellinger 2019).

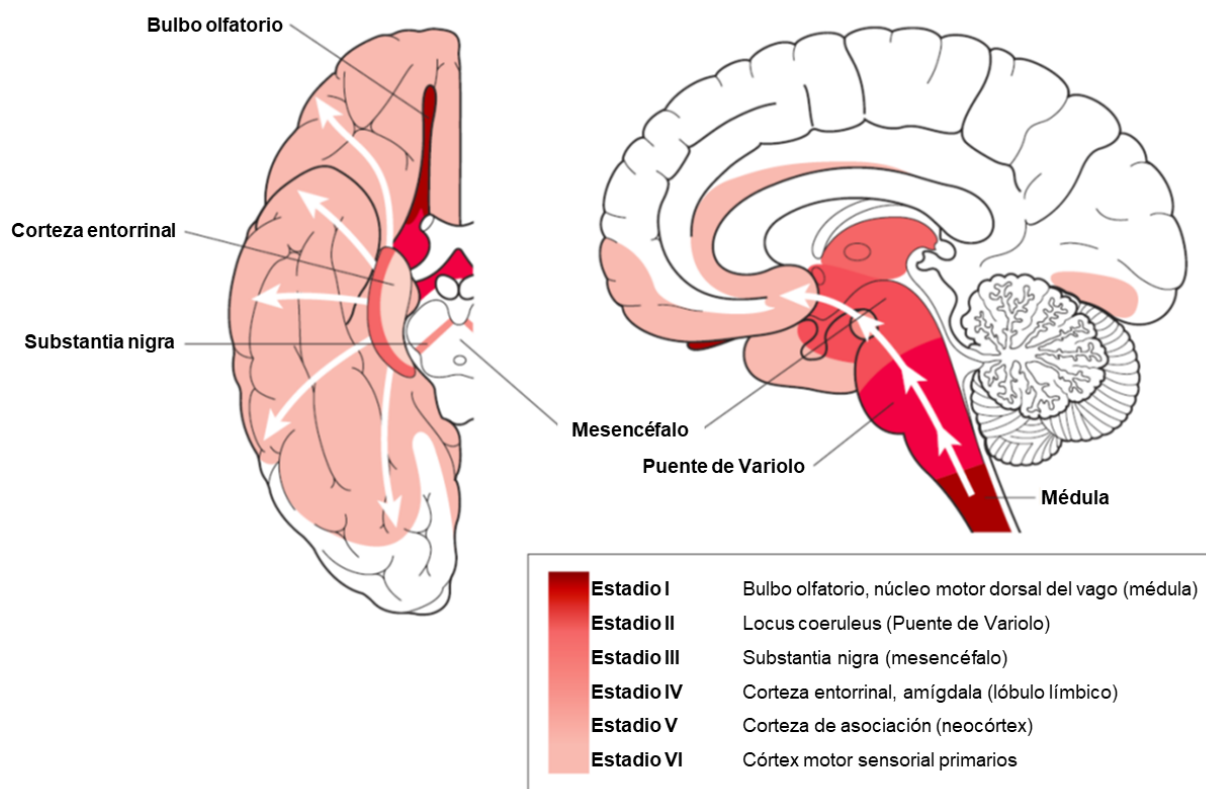


Figura 1: Progresión de la patología de los Cuerpos de Lewy (LBs)

Se indican las estructuras anatómicas clave implicadas en cada uno de los seis estadios de Braak y se codifica por colores la progresión de la enfermedad en las vistas inferior y medio sagital del hemisferio cerebral. Figura adaptada de (Johns 2014).

La pérdida de células dopaminérgicas nigroestriatales provoca un gradiente de depleción dopaminérgica estriatal que produce un desequilibrio entre las vías directas (facilitadoras) e indirectas (inhibidoras) a través de los ganglios basales. Esto da lugar a la bradicinesia (Bloem, Okun y Klein 2021), posiblemente por un desequilibrio entre diferentes ritmos oscilatorios de la actividad cerebral (Tinkhauser et al. 2017). Por este motivo, el tratamiento farmacológico principal consiste en el suministro de levodopa, que es un precursor de la dopamina. Sin embargo, su relación con la aparición de complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) limita parcialmente su uso, en particular en pacientes menores de 70 años y con síntomas leves de la enfermedad (Alonso Cánovas et al. 2014). A pesar de que los déficits de dopamina juegan un claro papel en los trastornos de la marcha asociados con EP, el congelamiento de la marcha no responde bien a la terapia dopaminérgica, sugiriendo una patología fuera de la SNpc en este particular trastorno de la marcha (Bohnen et al. 2014).

En condiciones fisiológicas, la α -syn se encuentra en el citosol y anclada a la membrana en los terminales presinápticos de las neuronas. La α -syn tiene un papel en la plasticidad

sináptica y en la dinámica del tráfico de las vesículas sinápticas (Burré 2015). Las mutaciones, la sobreexpresión o las modificaciones postraduccionales incorrectas de α -syn promueven la formación de monómeros insolubles de la proteína. Esta configuración anormal de la α -syn conduce a una cascada de agregación en la que se forman inicialmente oligómeros solubles (protofibrillas) que posteriormente se combinan en grandes fibrillas insolubles que forman LBs (Riederer et al. 2019). Esta agregación en el cerebro caracteriza el inicio de la EP, aunque su acumulación no se entiende del todo. Las hipótesis actuales sugieren que los oligómeros de α -syn son especies altamente tóxicas, y que su agregación en LBs es la consecuencia de un mecanismo de defensa celular (Bengoá-Vergniory et al. 2017). Sin embargo, los LBs no están exentos de toxicidad y su formación sólo produciría un aumento de la supervivencia y no un rescate celular (Chartier y Duyckaerts 2018).

Se ha demostrado que la agregación de α -syn desencadena in vivo e in vitro la neuroinflamación, mediada por la activación de la microglía reactiva (Ferreira y Romero-Ramos 2018). Los mediadores inflamatorios también actúan sobre las neuronas y contribuyen a la neurodegeneración (Kempuraj et al. 2017). La muerte neuronal activa aún más los mecanismos inflamatorios, dando lugar a un círculo vicioso de inflamación y muerte neuronal (Johnson et al. 2019). Además, las neuronas dopaminérgicas de la SNpc son extremadamente vulnerables a los procesos inmunitarios e inflamatorios que conducen a la neurotoxicidad (Haddad et al. 2018).

2.1.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La EP tiene los siguientes cuatro síntomas motores cardinales iniciales (Gelb, Oliver y Gilman 1999):

- Temblor de reposo, distal (3-6 Hz): constituye el tipo de temblor más frecuente observado en la EP (69-100% de los casos), aunque puede encontrarse también en otros cuadros extrapiramidales. Se produce por una contracción alternante de los músculos agonistas y antagonistas.
- Rigidez: es un signo común a muchos trastornos clínicos, pero está presente en un alto porcentaje en los casos de EP (89-99%). Consiste en el incremento del tono durante el movimiento pasivo de una extremidad.
- Bradicinesia: se manifiesta en el 77-98% de los casos, pero no puede considerarse una característica exclusiva de la EP. Se define como la lentitud en la ejecución del movimiento, con reducción progresiva de la velocidad y la amplitud de los movimientos repetitivos.

- Inicio asimétrico: constituye la forma más frecuente de presentación inicial de la sintomatología (72-75% de los casos), aunque puede ser una característica no exclusiva. Consiste en que los síntomas empiezan a aparecer en un lado del cuerpo.

De cara al diagnóstico, se considera que es posible que un paciente tenga la enfermedad cuando están presentes, al menos, dos de los cuatro signos cardinales (de los cuales uno debe ser temblor o bradicinesia), probable cuando presenta tres de los cuatro y definitivo cuando presenta los cuatro.

La mayoría de los casos de EP son idiopáticos, es decir, se desconoce la causa. En la Figura 2 (Johns 2014) se representan los principales síntomas y signos de la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI). A continuación, se definen los más importantes:

- Síntomas motores:
 - Acinesia o escasez de movimiento unida a una marcada rigidez muscular, motivo por el cual se suele clasificar a la enfermedad como un síndrome rígido-acinético. Algunos pacientes que presentan un síndrome rígido-acinético no padecen la EPI. Esto se conoce como parkinsonismo y existen muchas causas subyacentes. La respuesta a la sustitución dopaminérgica tiende a ser escasa, los síntomas suelen tener una distribución más simétrica y puede haber otras características atípicas, como parálisis de la mirada, rigidez axial, caídas precoces o signos del tracto piramidal. Las formas más comunes de parkinsonismo son las inducidas por fármacos, las vasculares y las neurodegenerativas. Las acciones voluntarias se inician con esfuerzo y se llevan a cabo lentamente.
 - Bradicinesia, que implica movimientos lentos y deliberados.
 - Congelación de la marcha o *Freezing Of Gait (FOG)*, siendo un síntoma común que se asocia con una frustrante sensación de estar pegado al suelo, como si una fuerza le impidiera levantar o despegar los pies. La congelación hace que las caídas sean más frecuentes.
 - Animia facial, también denominada “mirada parkinsoniana”, en la que se reducen todos los movimientos espontáneos, incluidas las expresiones faciales y el parpadeo.
 - Hipofonía, caracterizada por una voz lenta y silenciosa, pudiendo producirse taquifemia, con estallidos de lenguaje rápido.

- Micrografia, observándose una escritura con la letra pequeña e ilegible.
 - Rigidez muscular, que puede presentarse como rigidez, dolor muscular o fatiga. Suele haber una resistencia uniforme a la flexión y extensión de las articulaciones.
 - Postura y marcha anormales. Los pacientes con EP tienen una postura flexionada y una marcha lenta en la que se combina el arrastre de los pies con un balanceo reducido o nulo de los brazos y, a su vez, las manos se mantienen delante del cuerpo. Es habitual encontrar dificultad para cruzar los límites, como los umbrales de las puertas o subir un escalón. Por otro lado, los giros se vuelven lentos y torpes. La flexión excesiva del tronco adelanta el centro de gravedad y la marcha tiende a acelerarse cuando los pies intentan seguir el ritmo, lo que se denomina marcha festinante. Esto, sumado al deterioro de los reflejos posturales, hace que aumente el riesgo de caídas.
 - Temblor en reposo, que consiste en un movimiento rítmico de "vaivén" en las extremidades, la cabeza o la mandíbula. Suele ser asimétrico, comenzando en una mano o un brazo. Se denomina temblor en reposo porque es más predominante entre movimientos, teniendo una gran amplitud, una baja frecuencia (4-6 Hz) y no se produce durante el sueño.
- Síntomas no motores:
 - Ansiedad, depresión o apatía.
 - Trastornos del sueño que incluyen alucinaciones nocturnas, somnolencia diurna excesiva, sueños vívidos, pesadillas o sonambulismo.
 - Cambios cognitivos sutiles, como la bradifrenia (enlentecimiento generalizado del pensamiento) o la disfunción ejecutiva (dificultad para organizarse, planificar y tomar decisiones).
 - Demencia, estimándose que uno de cada cinco pacientes acabará siendo diagnosticado de la misma, normalmente después de varios años. Si el deterioro cognitivo aparece 12 meses o más después de la aparición de los rasgos parkinsonianos, se habla de enfermedad de Parkinson con demencia (EPD). Si el deterioro cognitivo se produce

en el año siguiente a la presentación de la enfermedad (o al mismo tiempo que los rasgos motores), puede diagnosticarse demencia con cuerpos de Lewy. Las características específicas de la demencia con cuerpos de Lewy, incluyen además fluctuaciones en el rendimiento cognitivo y alucinaciones visuales. La distinción entre EP con demencia y demencia con cuerpos de Lewy es puramente clínica, ya que los cambios patológicos son idénticos.

- Otros trastornos:
 - Trastornos digestivos, como náuseas, disfagia (dificultad para tragar), enlentecimiento del vaciado gástrico, estreñimiento o anorexia.
 - Trastornos urinarios, principalmente alteración de la micción y síntomas irritativos u obstructivos.
 - Trastornos sexuales, en forma de indiferencia o apatía, pudiendo llegar a la impotencia. Por otro lado, hay pacientes que pueden desarrollar una hipersexualidad, probablemente por el efecto dopaminérgico.
 - Trastornos respiratorios, como la reacción pleural inflamatoria o la insuficiencia ventilatoria.
 - Alteraciones olfatorias, síntoma precoz en el que se altera la capacidad de detectar e identificar olores.
 - Sialorrea o exceso de salivación.
 - Hipersudoración y alteraciones dermatológicas, en ocasiones debido a la medicación dopaminérgica.
 - Patología vascular periférica, destacando la hiperpigmentación distal de las piernas, muchas veces debido al tratamiento farmacológico.

Pueden existir problemas neuropsiquiátricos como la demencia, pudiendo ser esta más discapacitante que las disfunciones motoras. El riesgo de demencia aumenta en pacientes con trastornos prominentes de la marcha y del habla, depresión y una respuesta deficiente a la levodopa, aunque el mayor riesgo es la edad del paciente y no la duración de la enfermedad (Carrillo García 2019).

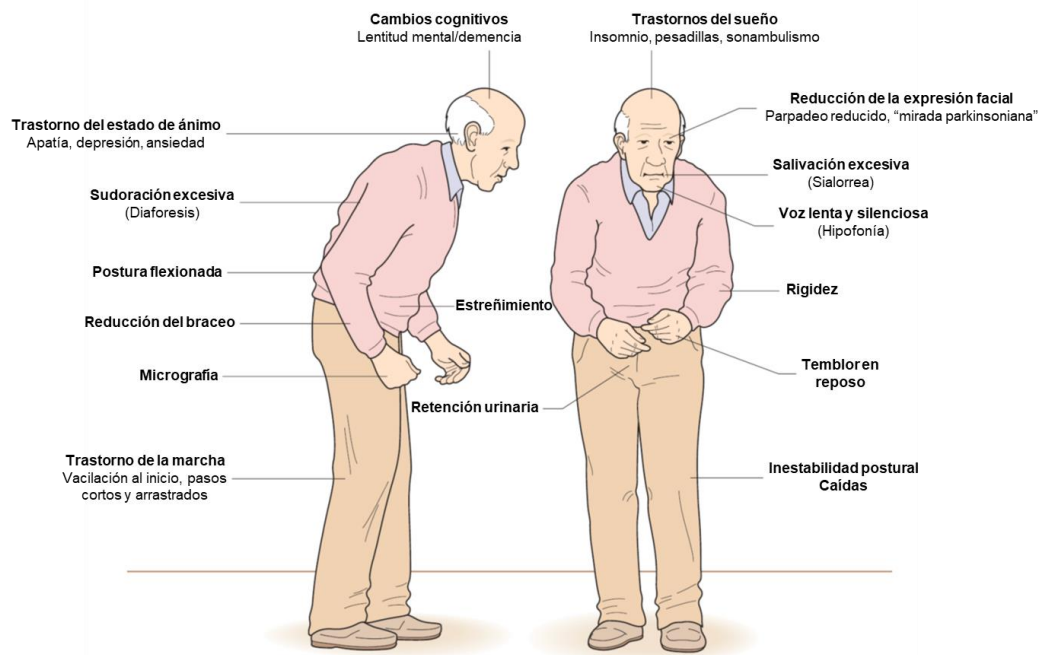


Figura 2: Características de la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI)
Figura adaptada de (Johns 2014).

2.1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP se basa en datos clínicos al no existir biomarcadores fiables (Hughes et al. 1992) y su precisión sigue siendo la misma desde hace más de dos décadas (Rizzo et al. 2016). Se cree que antes de que se presenten los síntomas iniciales, el paciente ya tiene años de evolución de la enfermedad (Koller y Montgomery 1997).

Según el *Parkinson's Disease Society Brain Bank*, del Reino Unido, se establecen los siguientes criterios para el diagnóstico de la EP (Hughes et al. 1992):

- Paso 1: Diagnóstico de síndrome parkinsoniano:
 - Bradicinesia.
 - Al menos, uno de los siguientes síntomas:
 - Rigidez muscular.
 - Temblor en reposos de 4-6 Hz.
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.
- Paso 2: Criterios de exclusión de la enfermedad de Parkinson:
 - Antecedentes de accidentes cerebrovasculares repetidos con progresión escalonada de los rasgos parkinsonianos.

- Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos repetidos.
 - Antecedentes de encefalitis definida.
 - Crisis oculógiras.
 - Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas.
 - Más de un familiar afectado.
 - Remisión sostenida.
 - Características estrictamente unilaterales observadas después de 3 años.
 - Parálisis supranuclear de la mirada.
 - Signos cerebelosos.
 - Afectación autonómica precoz y grave.
 - Demencia precoz grave con alteraciones de la memoria, el lenguaje y la praxis.
 - Signo de Babinski.
 - Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia de comunicación en el estudio de imagen.
 - Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa en ausencia de malabsorción.
 - Exposición al MPTP.
- Paso 3: Criterios positivos prospectivos de apoyo para la enfermedad de Parkinson (se requieren tres o más para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson definitiva en combinación con el Paso 1):
 - Inicio unilateral.
 - Temblor de reposo presente.
 - Asimetría persistente que afecta más al lado de inicio.
 - Excelente respuesta (70-100%) a la levodopa.
 - Corea severa inducida por levodopa.
 - Respuesta a la levodopa durante 5 años o más.
 - Curso clínico de diez años o más.

En cuanto a la evolución de la enfermedad, existe una clasificación de estadios evolutivos que se aplica actualmente, conocidos como estadios de Hoehn y Yahr (H&Y) (Hoehn y Yahr 1967):

- Estadio I: Afectación unilateral únicamente, normalmente con un deterioro funcional mínimo o nulo.
- Estadio II: Afectación bilateral o de la línea media, sin deterioro del equilibrio.
- Estadio III: Primer signo de alteración de los reflejos de enderezamiento. Esto es evidente por la inestabilidad cuando el paciente gira o se demuestra cuando se le empuja desde el equilibrio de pie con los pies juntos y los ojos cerrados. Desde el punto de vista funcional, el paciente está algo limitado en sus actividades, pero puede tener cierto potencial de trabajo dependiendo del tipo de empleo. Los pacientes son físicamente capaces de llevar una vida independiente y su discapacidad es de leve a moderada.
- Estadio IV: Enfermedad totalmente desarrollada y gravemente incapacitante. El paciente todavía es capaz de caminar y estar de pie sin ayuda, pero está notablemente incapacitado.
- Estadio V: Confinamiento en la cama o en la silla de ruedas a menos que reciba ayuda.

Uno de los principales instrumentos de medida y evaluación clínica en EP es la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Martínez-Martín et al. 1994; Ebersbach et al. 2006), que consta de cuatro partes:

- UPDRS (I). Cognición, estado de ánimo y conducta. Evalúa aspectos como demencia, tratamiento farmacológico, cirugía, etc.
- UPDRS (II). Actividades de la vida diaria. Evalúa el habla, salivación, deglución, escritura, uso de cubiertos, vestido, higiene, giros en la cama, caídas, congelación, el caminar, temblor, etc.
- UPDRS (III). Examen motor. Evalúa el habla, expresión facial, temblor en reposo y en acción, rigidez, movimiento de los dedos y manos, pronación y supinación de la mano, agilidad de las piernas, levantarse de la silla, postura, estabilidad postural, bradicinesia postural, etc.
- UPDRS (IV). Complicaciones del tratamiento. Evalúa discinesias, dolor, distonía, estados de off, anorexia, náuseas, vómitos, alteraciones del sueño, etc.

Existen otros instrumentos para medir, por ejemplo, la calidad de vida en la EP, como el Cuestionario de la Calidad de Vida en la Enfermedad de Parkinson o Parkinson's Disease

Quality of Life Questionnaire (PDQ-39). El PDQ-39 es un cuestionario para pacientes con 39 ítems (8 en su versión reducida denominada PDQ-8) que cubren ocho dimensiones discretas (Movilidad, Actividades de la vida diaria, Bienestar emocional, Estigma, Apoyo social, Cognición, Comunicación, Malestar corporal). Las propiedades de medición del PDQ-39 han sido estudiadas en detalle (Peto, Jenkinson y Fitzpatrick 1998) y la escala ha sido utilizada para evaluar el impacto de una variedad de intervenciones, incluyendo terapias farmacológicas, cirugía cerebral profunda e intervenciones de rehabilitación, observándose que el PDQ-39 es sensible a los cambios tras las intervenciones farmacológicas (Ebersbach et al. 2006). Por otro lado, está el Cuestionario de Síntomas No Motores o Non Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) (Chaudhuri et al. 2006), que ayuda a los profesionales sanitarios y sociales a evaluar los síntomas no motores de la EP y tomar en consecuencia las medidas más apropiadas.

Además de los anteriores criterios e instrumentos, existen un conjunto de exploraciones complementarias, como el Test de olfacción (*Pennsylvania Smell Identification Test*), el test de función autonómica, la neurorradiología, la neuroimagen funcional, la sonografía transcraneal, el metabolismo de la glucosa, entre otros.

2.1.7. TRATAMIENTO

A continuación, se van a detallar las terapias más habituales, convencionales y experimentales, aplicadas en la enfermedad de Parkinson.

2.1.7.1. Terapias convencionales

2.1.7.1.1 Medicación

La dopamina es un neurotransmisor que está presente en distintas zonas del sistema nervioso. La depleción de dopamina en EP provoca trastornos motores, como inexpresividad facial, enlentecimiento del movimiento, rigidez, temblor en reposo, etc., así como trastornos no motores. Los fármacos antiparkinsonianos se encargan de reestablecer de forma temporal los niveles de dopamina en el cerebro o intentan imitar su función. Para ello, a los pacientes de EP se les suministra dopamina, agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la depleción de dopamina. El fármaco más utilizado es un precursor metabólico de la dopamina, la L-3,4-dihidroxifenilalanina, más comúnmente conocido como levodopa (L-dopa). La levodopa se administra por vía oral para posteriormente atravesar la barrera hematoencefálica por medio de un transportador de membrana específico, mientras que la dopamina no puede hacerlo. Una vez en el cerebro, la levodopa se convierte en dopamina por la acción de la DOPA descarboxilasa, sobre todo

en los terminales presinápticos de las neuronas dopaminérgicas del sistema nervioso (Haddad et al. 2018).

En las primeros estadios de la EP, la levodopa es eficaz para mejorar la hipocinesia y el temblor, pero a partir de 4 a 6 años desde el comienzo del tratamiento disminuye la biodisponibilidad de la levodopa en las neuronas dopaminérgicas, provocando efectos secundarios como mareos, somnolencia y discinesias, pudiendo exacerbar anomalías de la marcha (Jankovic 2015).

Se ha sugerido que el tratamiento prolongado con levodopa es el causante de los episodios on/off. Durante los episodios off surgen fluctuaciones motoras que provocan acinesia (ausencia de movimientos) y se agravan con discinesias (movimientos musculares involuntarios), conllevando una falta total de respuesta al tratamiento (Espay et al. 2018; Pandey y Srivannithapoom 2017).

Con el fin de mejorar el tratamiento, existen fármacos que tratan de aumentar la biodisponibilidad de la levodopa a nivel central combinándola con inhibidores específicos del metabolismo de la levodopa, como los inhibidores de la DOPA descarboxilasa (destacando la carbidopa y la benserazida), que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, evitando así la conversión de levodopa en dopamina en zonas externas al cerebro (Muthuraman et al. 2018). A pesar de los esfuerzos en mejorar el tratamiento farmacológico, transcurridos 5 años del tratamiento con levodopa, el 50 % de los pacientes desarrollan discinesias y tras 10 años el 80 % (Rizek, Kumar y Jog 2016).

2.1.7.1.2 Cirugía

En los casos en los que el tratamiento farmacológico no funciona, puede aplicarse la cirugía. Generalmente, el tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con una EP avanzada, con importantes fluctuaciones motoras y con un efecto de desgaste acusado debido al tratamiento farmacológico continuo (Krishnan y Pisharady 2017).

Los primeros tratamientos quirúrgicos consistían en practicar una lesión precisa en el globo pálido y en el tálamo (Okun y Vitek 2004). Posteriormente, gracias a los avances tecnológicos y a un mayor conocimiento de la fisiopatología de la EP, se desarrollaron procedimientos más seguros y menos invasivos como la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) o *Deep Brain Stimulation (DBS)* (Lee y Lozano 2018).

La ECP se realiza a través de unos electrodos que se introducen quirúrgicamente en el núcleo subtalámico o en el globo pálido interno, conectados por medio de un cable aislado que atraviesa la piel y se conecta a un neuroestimulador situado debajo de la clavícula. De esta forma se intenta reestablecer el circuito inhibitorio que funciona de forma anormal en pacientes con EP (Limousin y Martinez-Torres 2008).

El protocolo más efectivo clínicamente consiste en la aplicación continua y tónica de impulsos catódicos monofásicos de una frecuencia de entre 120 y 180 Hz con una amplitud del estímulo de 1 a 5 voltios y una duración del pulso del estímulo de 60 a 200 μ s (Dayal, Limousin y Foltynie 2017). No se conoce completamente el mecanismo de acción terapéutica de la ECP con estos parámetros, aunque en un principio se propuso un modelo basado en la alteración de los ganglios basales mediante el bloqueo del desarrollo de los potenciales de acción. De esta forma, la ECP puede cambiar el patrón de activación neuronal mediante una acción excitatoria (Galati et al. 2006; Reese et al. 2011) o mediante una acción inhibitoria (Filali et al. 2004; Moran et al. 2011). También se ha determinado que el efecto de la ECP es más complejo, dado que actúa a nivel molecular, celular y de red neuronal, desarrollando un efecto neuromodulador a corto plazo y una plasticidad sináptica y neurogénica a largo plazo (Ashkan et al. 2017; Jakobs et al. 2019).

Aunque la ECP es un procedimiento quirúrgico poco invasivo, conlleva un alto riesgo de hemorragia, accidente cardiovascular e infección, además de necesitar sustituir las baterías periódicamente (Lozano et al. 2019). La ECP parece haber demostrado ser eficaz en pacientes que no tienen respuesta a la levodopa o con discinesias graves. A pesar que la ECP mejora típicamente el temblor, la rigidez, la bradicinesia y las complicaciones motoras relacionadas con la levodopa (Fasano, Daniele y Albanese 2012), esta modalidad terapéutica da resultados beneficiosos mínimos solo en pacientes cuyos síntomas primarios son la dificultad de la marcha por inestabilidad postural (Lozano y Snyder 2008). De forma muy controvertida, se está considerando el aplicar la ECP a pacientes jóvenes para retrasar el tratamiento con levodopa (Hanna et al. 2019).

La ECP no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los problemas de la marcha y puede incluso agravar los síntomas cognitivos y del habla (Lozano et al. 2019). Aunque este tratamiento puede superar las dificultades derivadas de la levodopa, presenta las complicaciones asociadas a la cirugía, como la necesidad de antibióticos o la retirada del dispositivo (15,2 %), la aparición de hemorragia intracraneal (5 %) o el desarrollo de déficits permanentes e incluso la muerte en el 1,1 % de los pacientes con EP tratados (Rizek, Kumar y Jog 2016).

2.1.7.2. Terapias experimentales

2.1.7.2.1 Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr)

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva de estimulación cortical. Consiste en la aplicación de un campo magnético variable que genera campos eléctricos en alguna zona específica del cerebro, induciendo así una estimulación o inhibición temporal de las neuronas (Kobayashi y Pascual-Leone 2003). El

campo magnético creado por el generador atraviesa los tejidos extracerebrales e induce un campo eléctrico que estimula las zonas excitatorias del cerebro (Klomjai, Katz y Lackmy-Vallée 2015). Los cambios en la actividad cerebral en EP debidos a la EMTr son duraderos (Chou et al. 2015) y esta técnica se aplica en diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas (McClintock et al. 2018). La aplicación de la EMTr en EP genera efectos fisiológicos directos sobre las neuronas corticales en la superficie de aplicación e indirectamente sobre las regiones cerebrales corticales y subcorticales, probablemente a través del circuito motor de los ganglios basales (Chung y Mak 2016).

La modulación de la frecuencia en la EMTr modifica la respuesta fisiológica, ya que las estimulaciones superiores a 5 Hz promueven la excitabilidad sináptica cortical y las inferiores a 1 Hz inducen la depresión de la actividad cortical (Goodwill et al. 2017). Esta técnica se ha utilizado para tratar los trastornos de la marcha en EP aplicándose a diferentes áreas corticales (Ibiricu y Morales 2010), demostrándose que la EMTr de alta frecuencia mejora la función motora (Dagan et al. 2017), mientras que la de baja frecuencia parece tener efectos neuroprotectores en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (Dong et al. 2015).

Se han propuesto dos hipótesis sobre el efecto terapéutico de la EMTr en EP:

- Puede inducir cambios en la excitabilidad cortical que compensen los déficits sistémicos en la función cortical asociados a la EP (Fregni et al. 2005).
- Puede inducir un efecto modulador en estructuras corticales, como el córtex prefrontal y el córtex motor primario, que están conectadas a través de las proyecciones cortico-basales de los ganglios, vía hiperdirecta, induciendo así la liberación de dopamina endógena (Strafella et al. 2001).

Los riesgos y efectos secundarios de la EMTr para los pacientes son mínimos, aunque pueden producirse cefaleas, debido a la activación inespecífica de los músculos pericraneales del cuero cabelludo, y convulsiones, resultantes de la activación de las células piramidales corticales y las neuronas vecinas (VonLoh, Chen y Kluger 2013).

2.1.7.2.2 Estimulación transcraneal por ultrasonidos focalizados

La estimulación por ultrasonidos ha suscitado gran interés entre los investigadores de la EP debido a sus características no invasivas (Zhong et al. 2023). Su objetivo es estimular el cerebro y abrir la barrera hematoencefálica, teniendo utilidad terapéutica en el tratamiento de tumores, accidentes cerebrovasculares, epilepsia y trastornos funcionales.

La estimulación transcraneal por ultrasonidos focalizados o *Focused Ultrasound (FUS)* se puede dividir en Ultrasonidos Focalizados de Baja Intensidad o *Low-Intensity Focused Ultrasound (LIFU)* y Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad *High-Intensity Focused*

Ultrasound (HIFU). Los LIFU utilizan una intensidad inferior a 100 W/cm^2 , mientras que los HIFU utilizan una intensidad superior a 200 W/cm^2 (Bowary y Greenberg 2018). En el caso de la EP estas técnicas han mostrado una reducción del temblor en diversos estudios (Quadri et al. 2018), aunque parece ser que los LIFU presentan menos problemas con la histología, la barrera hematoencefálica o la conducta (Bystritsky et al. 2011).

2.1.7.2.3 Terapias de rehabilitación

Aunque el tratamiento farmacológico y quirúrgico tiene ciertos resultados positivos en la EP, el deterioro de determinadas funciones de los pacientes a lo largo de la enfermedad hace necesarias las terapias de rehabilitación, tanto motoras como cognitivas. Desde hace poco tiempo se han aplicado técnicas neurorehabilitadoras en la EP, demostrado evidencias que apoyan el criterio clínico de que la fisioterapia, la terapia ocupacional y la terapia del habla/lenguaje tienen un impacto positivo tanto en los síntomas motores como en los no motores.

La rehabilitación motora trata de mejorar funciones como la fuerza, el equilibrio, la postura, la marcha, la movilidad de las extremidades superiores, la capacidad física y la capacidad cardiorrespiratoria. Por medio de señalización a través de marcas o instrucciones concretas, el control motor habitual de la marcha se permuta a un comportamiento dirigido por la atención, mejorando la misma (Jiang y Norman 2006; Lu et al. 2017). Existen hipótesis que proponen que la señalización externa elude la corteza motora suplementaria y los circuitos de los ganglios basales, responsables de los movimientos automáticos, alterando la forma en la que los circuitos neuronales controlan los movimientos (Ginis et al. 2018). La automatización requiere que los ganglios basales proporcionen una señal de sincronización que determine el final de un movimiento actual y que el área motora suplementaria proporcione una señal para iniciar el siguiente movimiento. En EP no tiene lugar esta sincronización, lo que conlleva a un final incierto de los movimientos (Muthukrishnan et al. 2019). Otras hipótesis sugieren que la estimulación con señales externas favorece la implicación de la función ejecutiva y permite la selección de una respuesta a un conflicto, regulada por los circuitos frontoestriatales (Nonnekes et al. 2019).

La rehabilitación cognitiva trata determinados síntomas no motores de la EP que pueden darse en diferentes ámbitos: memoria de trabajo, función ejecutiva, atención, capacidad visoespacial o fluidez semántica (Díez-Cirarda, M. et al. 2018). Estas deficiencias cognitivas empiezan en estadios tempranos y pueden evolucionar hacia la demencia (Díez-Cirarda, María et al. 2018b). Las terapias de rehabilitación cognitiva no farmacológicas han demostrado eficacia en la mejora de un amplio espectro de ámbitos cognitivos (Díez-Cirarda, María et al. 2018a; Díez-Cirarda et al. 2017; Hindle et al. 2018),

aunque la mayoría de los estudios se centran en la mejora de la función ejecutiva y de la atención (Alzahrani y Venneri 2018; Kudlicka et al. 2018; Ridgel et al. 2011; Sammer et al. 2006). La terapia cognitiva se fundamenta en la ejecución repetitiva de tareas cognitivas, basando estos ejercicios en la restauración de las funciones cognitivas, en la compensación del déficit cognitivo mejorando otros ámbitos cognitivos y en la optimización de un ámbito específico para conseguir un desempeño correcto (Biundo et al. 2017; Díez-Cirarda, María et al. 2018a).

2.2. TERAPIAS EXPERIMENTALES BASADAS EN ESTIMULACIÓN ACÚSTICA

Dadas las limitaciones de los tratamientos farmacológicos existentes, el conocimiento parcial de las causas y mecanismos de la enfermedad y la ausencia de biomarcadores fiables, es necesario encontrar métodos alternativos que ayuden al diagnóstico y tratamiento de la EP.

Desde hace tiempo se están dedicando grandes esfuerzos al estudio de la actividad cerebral, por ejemplo, mediante electroencefalograma (EEG), para el análisis de los posibles mecanismos causantes de ciertas enfermedades neurodegenerativas. A raíz de esto, cada vez hay más estudios que investigan la capacidad de modulación de los ritmos cerebrales por medio de la estimulación acústica a través de la vía auditiva, con el fin de proponer terapias no invasivas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Durante muchos años se ha estado analizando la influencia que tiene el ritmo y la música en la Enfermedad de Parkinson. Según la Dra. Concetta Tomaino, Directora Ejecutiva y Cofundadora del Instituto para la Música y la Función Neurológica de Nueva York *"...hay algo en la estructura temporal de la música, en el contenido emocional de la música, que despierta áreas en el cerebro que todavía están funcionando y permiten una capacidad perdida de convertir el presente a medida que participan en la música"*.

El procesamiento del sonido en humanos se puede resumir de la forma explicada a continuación (Matthews 2008). La percepción del sonido comienza cuando las ondas sonoras entran en contacto con la membrana timpánica resultando en una vibración y en una cascada de movimiento dentro de los huesecillos del oído medio. La percepción de la frecuencia del sonido humana se extiende en un rango aproximado de 20 a 20000 Hz, con una frecuencia de producción de la voz humana entre 100 y 1700 Hz. La escala logarítmica en decibelios sitúa 0 dB como el umbral de audición con un límite superior de 130 dB, donde empieza a desarrollarse el dolor y la sordera. Detrás de la transducción mecánica de las ondas sonoras, las células ciliadas sensibles a la frecuencia de la cóclea del oído interno responden en una organización tonotópica donde las bajas frecuencias estimulan las células ciliadas situadas en el ápex y las altas frecuencias estimulan aquellas que se

sitúan en la base coclear. La organización tonotópica se conserva a lo largo de la vía auditiva, como muestra la Figura 3.

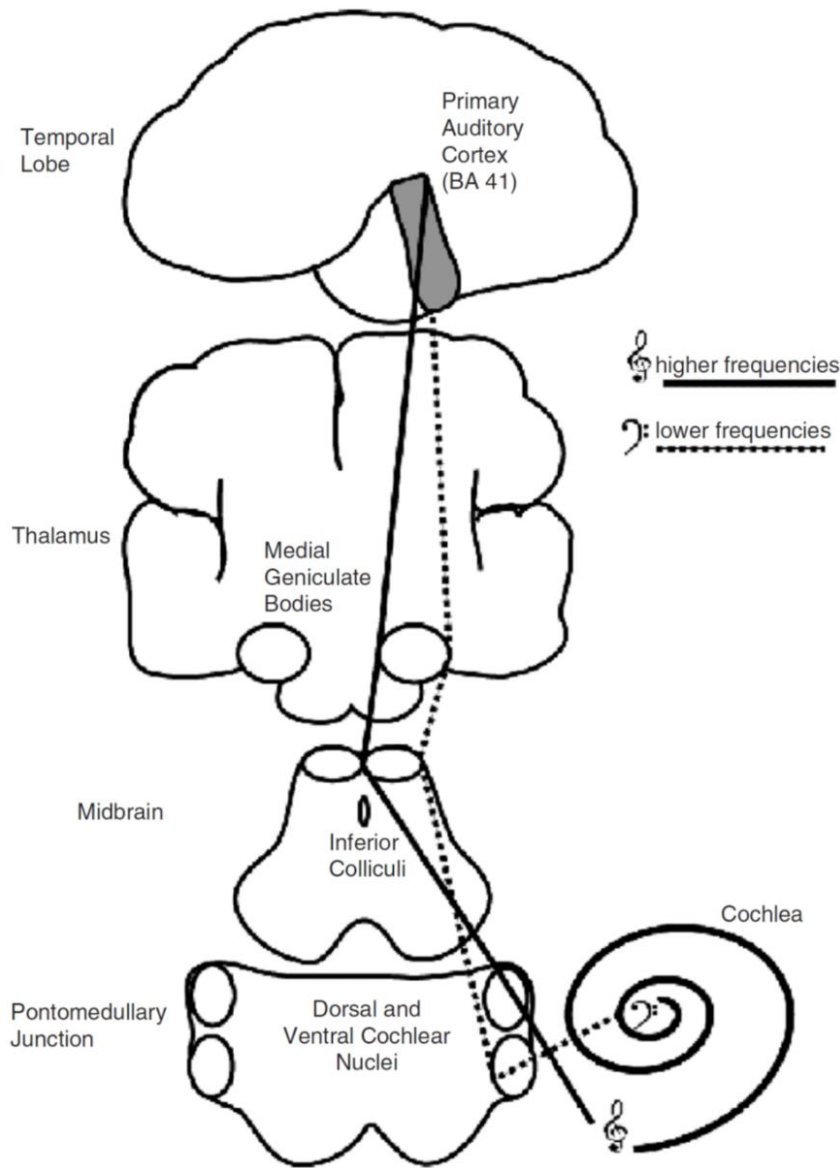


Figura 3: Representación tonotópica a lo largo de la vía auditiva humana desde la cóclea hasta el córtex.

Representación esquemática de la vía auditiva humana (representada simplificada solo de forma ipsilateral) ilustrando la preservación de la organización tonotópica. Las regiones que responden a las altas frecuencias se indican por la línea sólida ascendente desde la clave aguda en la base de la cóclea hasta el giro temporal transversal postmeridional. Las regiones que responden a las bajas frecuencias se indican por la línea de puntos ascendente desde la clave grave del ápex de la cóclea hasta el giro temporal transversal anteriorlateral. (Matthews 2008).

El córtex auditivo primario se activa por dos caminos, con columnas de neuronas excitadas por estímulos binaurales intercaladas con columnas de neuronas excitadas por

el oído contralateral e inhibidas por el oído ipsilateral (Liégeois-Chauvel et al. 1998). Esta configuración de columnas adyacentes mantiene una especificidad en frecuencia. Las vías binaurales son representadas en ambos hemisferios como resultado de un cruce funcional del cuerpo trapezoidal del tronco cerebral cerca del núcleo olivar superior, que actúa como centro de integración.

Para intentar ver la influencia de la música en la estructura cerebral, numerosos estudios han encontrado diferencias entre individuos no entrenados musicalmente e individuos entrenados musicalmente, por ejemplo, se ha encontrado un incremento en el volumen del córtex motor, región perisilvana posterior y cerebelo en músicos (Gaser y Schlaug 2003). Además, el entrenamiento musical puede influir positivamente sobre otros dominios neurológicos como la velocidad de procesamiento mental (Gruhn, Galley y Kluth 2003). Desde otro punto de vista, se han publicado trabajos que sugieren que aprender a tocar un instrumento musical puede inducir cambios neuroplásticos que parecen traducirse en una mejora de la función cognitiva y motora (François et al. 2015).

Se han hecho estudios que demuestran el impacto de la respuesta emocional a la música por el sistema nervioso autónomo. Por ejemplo, investigaciones sobre la correlación neuronal de respuestas placenteras a la música demuestran la activación del circuito de recompensa. En particular, el núcleo accumbens (NAC), el área tagmental ventral (ATV), el hipotálamo y la corteza insular anterior han demostrado una perfusión (gradiente de presión que causa el flujo de sangre en el cerebro) incrementada cuando los sujetos reportan una experiencia placentera relacionada con la música durante una IRMf (Menon y Levitin 2005). Que el circuito de recompensa se vea involucrado sugiere la activación de los sistemas neuroquímicos dopaminérgicos, pudiendo tener una potente aplicación en el tratamiento de la EP.

Resulta complejo evaluar objetivamente la influencia de la música en la actividad cerebral y predecir un efecto concreto. Por este motivo, numerosos autores han investigado sobre el potencial del ritmo, que es un estímulo cuyas variables son más controlables.

A principios de los años 90, Thaut y sus colaboradores establecieron por primera vez la función del arrastre rítmico en entrenamientos de rehabilitación y aprendizaje en múltiples estudios de investigación. El arrastre (entrainment) se define como un proceso de bloqueo temporal en el que un sistema en movimiento o la frecuencia de una señal arrastra a la frecuencia de otro sistema. El arrastre rítmico temporal ha sido exitosamente extendido a aplicaciones en rehabilitación cognitiva y rehabilitación del habla y del lenguaje (Thaut, McIntosh y Hoemberg 2015), convirtiéndose en uno de los mejores mecanismos neurológicos que unen la música y el ritmo a la rehabilitación del cerebro.

Estos descubrimientos ofrecen las bases científicas para desarrollar la terapia musical neurológica.

La neurofisiología y la biofísica de la conectividad sensomotora siempre han mostrado intrigantes interacciones entre el sistema auditivo y el motor. El sistema auditivo es más rápido que el sistema visual y el táctil según un estudio que testeó el tiempo de respuesta visual y auditivo a través de un software denominado DirectRT (Shelton y Kumar 2010). Muchos estudios han mostrado que las señales auditivas rítmicas pueden arrastrar respuestas en áreas motoras e influir en el movimiento.

Se han observado modulaciones en las oscilaciones beta relacionadas con la frecuencia de estímulos rítmicos en áreas auditivas, áreas motoras (córtex sensomotor, área motora suplementaria) así como en el giro frontal inferior y el cerebelo, demostrando una coherencia de estas oscilaciones en la configuración de las redes sensomotoras para el acoplamiento auditivo y motor (Fujioka et al. 2012).

Se sabe que la tasa de disparo de las neuronas auditivas, sincronizadas por el ritmo y la música, arrastran los patrones de disparo de las neuronas motoras, llevando así al sistema motor a diferentes niveles de frecuencia. Esto ha sido definido por algunos autores como optimización del movimiento basada en la temporización, existiendo dos mecanismos importantes desde el punto de vista clínico para el arrastre (Thaut, McIntosh y Hoemberg 2015):

- La estimulación auditiva lleva al sistema motor a un estado de preparación al movimiento, incrementando la calidad de la respuesta.
- Un estímulo rítmico crea unas escalas temporales o plantillas anticipatorias estables, cambiando la planificación y ejecución motora.

Se han investigado ampliamente las aplicaciones clínicas del arrastre, de hecho un gran número de estudios sobre estimulación auditiva rítmica o *Rhythmic Auditory Stimulation (RAS)* han replicado y extendido los usos beneficiosos de la RAS en la movilidad de la EP (de Dreu et al. 2012).

Sin embargo, el mecanismo de transmisión neuronal exacto de los centros auditivos a los motores no ha sido explorado completamente. El arrastre rítmico establece la primera teoría motora que prueba el rol del ritmo y de la música como terapia. Los estudios subsecuentes llevan a la necesidad de codificar y estandarizar la aplicación rítmica-musical para la rehabilitación motora. Esas técnicas se convierten en el fundamento inicial del repertorio clínico de la terapia musical neurológica o *Neurological Music Therapy (NMT)*.

La NMT es una técnica orientada a la neurorehabilitación, teniendo como objetivo principal la mejora de las capacidades motoras, pudiéndose distinguir tres técnicas sensomotoras:

- Estimulación Auditiva Rítmica o *Rhythmic Auditory Stimulation (RAS)*: es una técnica que pretende desarrollar y mantener una actividad motora rítmica fisiológica, como la marcha, a través de la utilización señales auditivas (Thaut y Rice 2014).
- Mejora Sensorial a través de Patrones o *Patterned Sensory Enhancement (PSE)*: tiene como objetivo facilitar movimientos asociados con actividades de la vida diaria. Utiliza elementos musicales complejos: tono, dinámica, armonía, tempo y ritmo para mejorar y organizar los patrones del movimiento en el espacio y en el tiempo, intentando favorecer la actividad, la coordinación muscular, la fuerza, el equilibrio, el control postural y el rango de movimiento (Thaut 2014).
- Terapia con Actuación de Instrumentos Musicales o *Therapeutic Instrumental Music Performance (TIMP)*: emplea instrumentos musicales como entrenamiento orientado a tareas para simular y facilitar los movimientos funcionales. Esta técnica suele emplear habitualmente instrumentos de percusión, tocándose de forma tradicional y no tradicional para mejorar el rango de movimiento, la coordinación de los miembros, el control postural, la destreza la percepción del cuerpo y la sensación (Mertel 2014).

En una revisión para analizar el estado del arte de la intervención de la terapia musical en EP (Raglio 2015) se analizaron seis estudios clínicos caracterizados por fuertes implicaciones científicas. El criterio de búsqueda fue “music” OR “music therapy” OR “rhythmic auditory stimulation” AND “Parkinson”. Estos estudios analizados consistían en pruebas controladas aleatoriamente y pruebas clínicas controladas de la base de datos de PubMed en relación a la EP, publicados en inglés. En las conclusiones de esta revisión destaca la observación de que un punto débil de la NMT viene dado por el pequeño tamaño de la muestra, la corta duración de los tratamientos y por la falta de evaluación a corto – medio plazo, es decir, un seguimiento a lo largo del tiempo. Otra limitación es que no se prueba si un efecto producido en la rehabilitación puede persistir también en ausencia del estímulo.

Para poder analizar de una forma sistemática los estudios realizados sobre terapias acústicas aplicadas en EP, esta se va a dividir en dos grandes apartados: la señalización acústica y la estimulación binaural.

2.2.1. SEÑALIZACIÓN ACÚSTICA

La señalización acústica es una de las técnicas de la terapia musical neurológica orientada a la neurorehabilitación, que se basa en la estimulación con señales auditivas rítmicas para mejorar síntomas motores como los trastornos de la marcha. En esta sección se analizan los diversos estudios que se han realizado para examinar la influencia de este tipo de terapias en la EP.

Las características del sistema auditivo humano hacen que sea el mejor objetivo terapéutico por dos razones principales (Thaut et al. 1999):

- Los tiempos de reacción para señales auditivas son 20 – 50 ms más cortas que las señales visuales o táctiles.
- El sistema auditivo tiene un fuerte sesgo para detectar patrones temporales de periodicidad y estructura, comparado con otros sistemas sensoriales.

Por otro lado, un golpe (beat) genera una fuerte expectativa temporal de golpes (beats) subsiguientes (Large 2008), de forma que un patrón sonoro estructurado rítmicamente crea una plantilla anticipatoria de una secuencia temporal marcada por el ritmo, que puede ser usada como una referencia continua para mapear los movimientos. Las conexiones neuronales entre el sistema auditivo y el motor pueden explicar esta facilitación.

La sincronización del movimiento con ritmo requiere un arrastre y una corrección del error de forma continua, que en gente sana se optimiza de forma automática con la práctica, pero en afectados por EP la ejecución de movimientos automatizados está dañada (Rochester et al. 2010), siendo un ejemplo el caminar, que está relacionado con la función dopaminérgica. Durante una actuación motora sana, el ganglio basal y el Área Motora Suplementaria o *Supplementary Motor Area (SMA)* establecen un bucle funcional que mantiene una adecuada preparación para los movimientos secuenciales. El SMA se prepara para un movimiento posterior predecible, manteniendo un estado de “preparación”.

Las terapias motoras neurológicas intentan fortalecer caminos alternativos basados en conexiones existentes. El desarrollo de caminos compensatorios para bucles motores dañados es la clave para la rehabilitación motora en EP.

Las señales auditivas externas pueden ayudar como un reloj interior que ayuda a regular la deficiencia interna de sincronización y los procesos de formación del ritmo en EP, ya que los pacientes de EP normalmente no tienen dificultad para sentir un ritmo regular o disfrutar de la música (Nombela, C. et al. 2013).

Diversos trabajos han mostrado que el putamen responde a estímulos rítmicos que inducen un sentido del ritmo (Grahn y Brett 2009), por otro lado se cree que el putamen es una de las regiones más afectadas en EP (Brooks 2004). A la vista de esto surge la cuestión de cómo puede mejorarse el movimiento en pacientes de EP a través del ritmo. La respuesta es que la música o una fuerte señal rítmica puede ser un método potencial para estimular el putamen, actuando como un “proveedor externo” que reemplaza al “reloj interno” para facilitar la sincronización de movimientos (Nombela, Cristina et al. 2013), como puede verse de forma esquemática en la Figura 4.

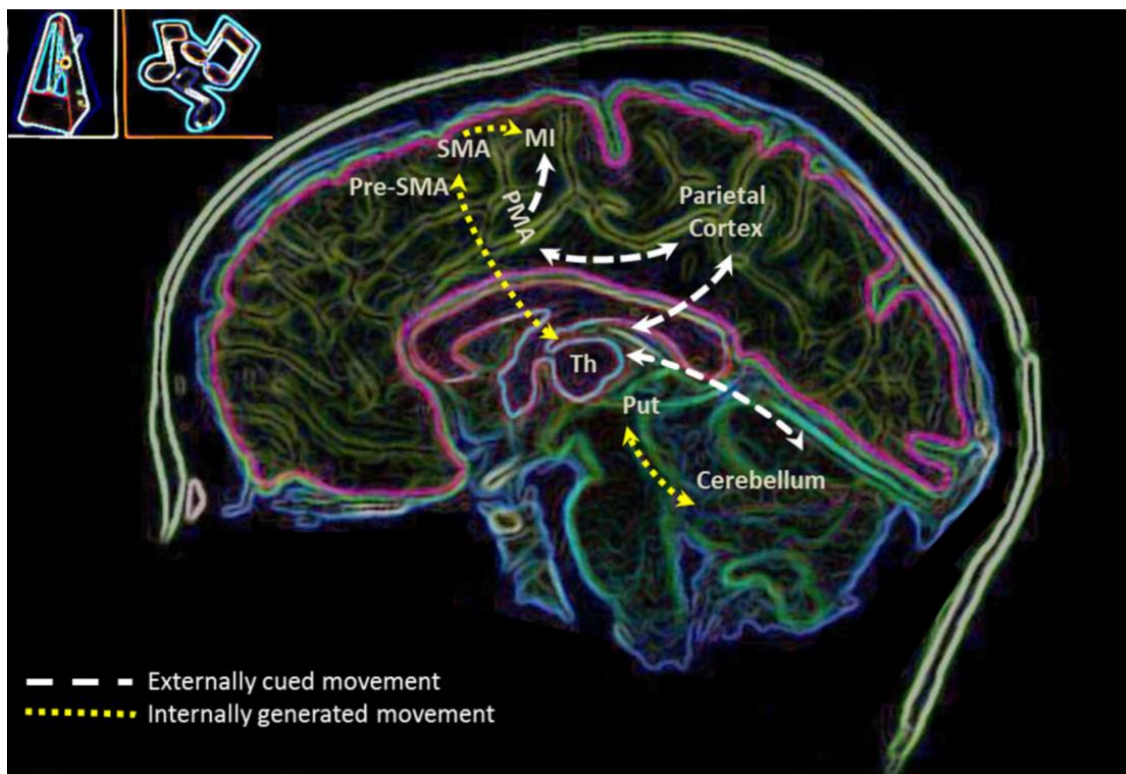


Figura 4: Esquema del acoplamiento de la acción motora-auditiva (Nombela, Cristina et al. 2013).

El esquema representa cómo los beneficios de las señales externas pueden ser asociados con la activación de la circuitería cerebelo-talámica-cortical. De acuerdo con los estudios de sincronización sensoriomotora usando estudios de neuroimagen comparando pre y post terapia, las señales externas vs. internas pueden usar diferentes caminos para alcanzar las mismas áreas clave. Este esquema está basado en las referencias del Consorcio RESCUE (Nieuwboer et al. 2007). Pre-SMA: Área Motora Suplementaria Previa; SMA: Área Motora Suplementaria; MI: Área Motora Primaria; PMA: Área Motora Previa; Th: Tálamo; Put: Putamen.

La Estimulación Auditiva Rítmica (RAS) es una de las primeras y más populares Terapias Musicales Neurológicas (NMT), que utiliza ritmos simples de metrónomo sincronizados con la línea de base del paciente. Estos ritmos pueden ser enfatizados embebiéndolos en

un patrón musical para reforzar el arrastre rítmico. La Tabla 1 resume y define los conceptos básicos de la RAS (London 2004).

Tabla 1: Conceptos y definiciones básicos de la RAS.

Tabla adaptada de (London 2004).

Concepto	Definición
Ritmo	Patrón de duraciones o intervalos de tiempo, delimitados por los comienzos secuenciales o eventos en una secuencia de estímulos.
Intervalo entre comienzos (IOI)	Tiempo entre el comienzo de un intervalo de tiempo y el siguiente. IOI ofrece la duración de cada intervalo temporal en un ritmo.
Beat (Golpe)	Eventos destacados recurrentes igualmente espaciados que derivan del ritmo. También llamado "pulso" o "tactus". Es espontáneamente percibido cuando se escucha un ritmo regular.
Cadencia	Número de pasos por unidad de tiempo.
Amplitud de paso	Longitud de paso. La distancia viajada en un simple paso.
Metre (Metro)	Patrones de repetición de golpes suaves y fuertes en un ritmo.
Patrón	Estructura temporal definida por el tiempo entre comienzos de un estímulo (como tonos, clicks u otros sonidos).
Gait (marcha)	Alternancia rítmica del tronco y los miembros en el andar.

La literatura reciente también apunta que los ganglios basales están involucrados en la percepción del ritmo dado que la actividad del putamen y la interacción del putamen premotor durante la percepción del ritmo están comprometidos de una forma predictiva (Merchant et al. 2015). Cuando los ganglios basales están dañados, como en EP, el rendimiento de la discriminación de ritmos simples disminuye de forma selectiva, indicando que los ganglios basales no solo responden durante la percepción del ritmo, sino que son cruciales para que la percepción ocurra. Las regiones motoras ofrecen una sincronización predictiva necesaria para la percepción y arrastre a ritmos musicales. La utilización de señales rítmicas como elementos facilitadores de un modo predictivo de los ganglios premotores puede ser una alternativa a la idea popular de que la estimulación rítmica ayuda a reclutar caminos alternativos para la percepción del ritmo. En un estudio (Te Woerd et al. 2015) se analizó la respuesta del ritmo sensoriomotor beta, que es un conocido marcador patofisiológico en la EP. La magnitud de la modulación de la amplitud de beta con el movimiento, comúnmente atenuada en la EP, se esperaba que demostrase una ganancia con la presentación de estímulos rítmicos. Tras realizar un experimento en el que participaron tanto sujetos sanos como pacientes de Parkinson, donde tenían que realizar una tarea en la que debían seleccionar la dirección de una flecha que aparecía en una pantalla de ordenador en dos condiciones (rítmica y no rítmica), se observó que la presentación de estímulos rítmicos incrementa la modulación en beta en la misma medida en pacientes y en controles sanos.

Esto ayuda a intentar responder a la pregunta anteriormente planteada de si los pacientes de Parkinson tienen dañada la percepción de los ritmos basados en pulsos con fuerte regularidad temporal, cómo se pueden beneficiar de las señales rítmicas. Y es que asociada a esta pregunta va ligada la de si existe un beneficio, es bien porque se preserva la implicación del putamen premotor en el procesado del ritmo o bien porque toma una forma más reactiva. Por otro lado, se puede deducir que, con una modalidad de estímulos y una frecuencia optimizada para inducir un fuerte arrastre, el modo predictivo observado debido a la utilización de señales externas puede reforzarse.

Se ha propuesto que la sincronización interna depende de los niveles de dopamina estriatales (Gómez et al. 2014) y los problemas de sincronización pueden ser un potencial marcador para las disfunciones frontales y estriatales en EP (Parker et al. 2013).

Hay dos modos fundamentales de sincronización:

- La sincronización explícita es necesaria para hacer estimaciones deliberadas de duración y compararlas con un modelo memorizado previamente, dependiendo por tanto de un sentido interno del tiempo (Coull y Nobre 2008).
- La sincronización implícita utiliza señales externas y depende menos de los juicios conscientes basados en el tiempo, involucrando sistemas de sincronización automáticos.

Los pacientes con EP tienen mayor dificultad con la sincronización explícita que con la implícita. Las redes neuronales subyacentes de la sincronización implícita y explícita son diferentes. Mientras que la sincronización implícita recluta principalmente el cerebelo y es menos dependiente de los ganglios basales (BG) y el área motora suplementaria (SMA) (Bares et al. 2007), la sincronización explícita recluta los ganglios basales, el área motora suplementaria, el córtex motor prefrontal (PMC) y el cerebelo (Coull, Cheng y Meck 2011). La red BG-SMA-PMC está directamente involucrada en la percepción del ritmo en presencia o ausencia de acciones motoras (Schaefer y Overy 2015).

La pérdida de inervación dopaminérgica en los BG en EP causa un ritmo interno más lento. A pesar de esto, los pacientes todavía tienen la capacidad de hacer predicciones temporales a través de una sincronización implícita. En otras palabras, los pacientes de EP pueden todavía usar señales rítmicas externas para informar decisiones basadas en el tiempo, como cuando debe ocurrir el siguiente paso. Dado que la sincronización implícita está todavía en su mayor parte intacta en pacientes de EP, compensan esta interrupción en la red BG-SMA-PMC (sincronización explícita) reclutando el cerebelo (esencial para la sincronización implícita) (Sen et al. 2010). La Figura 5 resume los caminos neuronales básicos involucrados en el entrenamiento de la marcha.

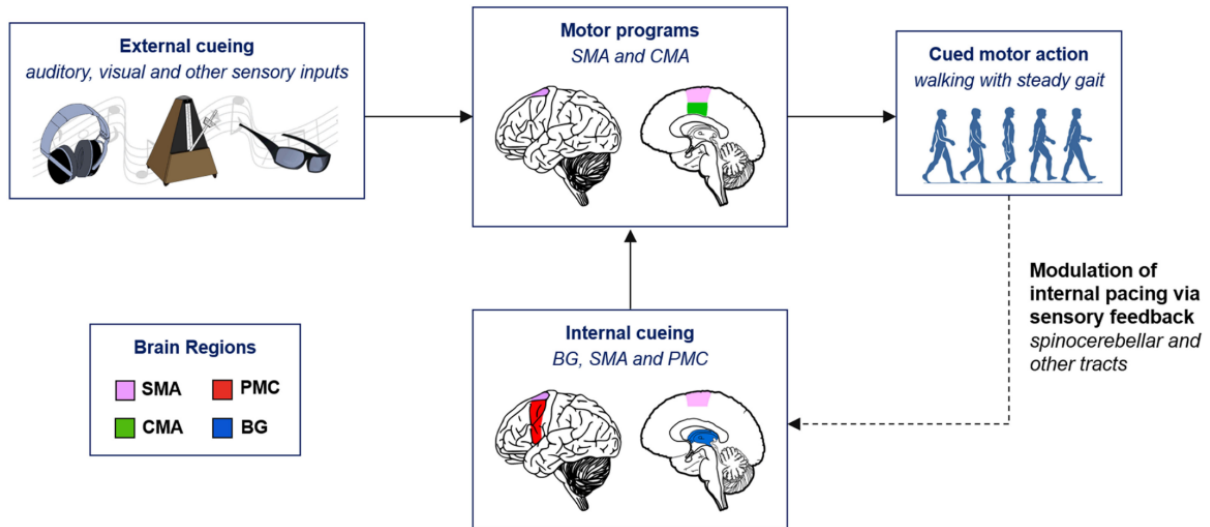


Figura 5: Esquema neurológico del entrenamiento de la marcha por señales externas.

BG (Ganglios Basales), CMA (Área Motora Cingulada), PMC (Córtex Motor Prefrontal), SMA (Área Motora Suplementaria). (Ashoori, Eagleman y Jankovic 2015).

A la vista de lo anterior hay que preguntarse qué tipo de señales externas son las óptimas para el entrenamiento de la marcha, como por ejemplo si es mejor un metrónomo o música de ritmo muy marcado, música novedosa o familiar para el paciente, sistemas de reproducción del ritmo fijos o interactivos y adaptativos al paciente, sistemas de realidad virtual, etc.

En un estudio se sometió a un grupo de pacientes de EP idiopática a la Batería para la Evaluación de las Capacidades de Sincronización Somatomotoras Auditivas (BAASTA – Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities) (Benoit et al. 2014). Se testearon antes, justo después y tras un mes de seguimiento del entrenamiento, que consistía en seguir una canción popular alemana, sin dar instrucciones explícitas para la sincronización, con un ritmo enfatizado con un sonido de campana superpuesto y cuya frecuencia era ajustada a la cadencia espontánea de caminar del paciente tras la evaluación inicial. Los resultados mostraron un efecto estable en el entrenamiento de tareas de sincronización motoras y perceptuales incluso cuando el entrenamiento había terminado. La compensación de la disfunción de la sincronización de los ganglios basales a través de la señalización auditiva puede ser proporcionada por la red compensatoria cerebelo-tálamo-cortical. Por ejemplo, la evidencia de un hipermetabolismo en el cerebelo de los pacientes de EP, como resultado del entrenamiento de señalización, ofrece un soporte provisional para esta hipótesis (del Olmo et al. 2006). Una advertencia es que los efectos observados pueden ser efecto placebo en la terapia, de hecho, los efectos placebo en EP pueden ser muy fuertes y pueden ser debidos a los efectos de la dopamina (de la Fuente-Fernandez 2001).

Se ha estudiado el efecto de la señalización en diferentes condiciones críticas para los pacientes de Parkinson, por ejemplo, en situaciones de estrés, iniciación del paso, distracción o encuentro de un obstáculo, siendo habitual llegar incluso a la congelación de la marcha. Un estudio (Chen et al. 2016) analizó la influencia de la señalización visual y acústica en una ruta prediseñada que incluía giros y un paso de puerta. Los resultados obtenidos mostraron que la señalización dual mejora el comportamiento de los pacientes en contextos de marcha circular en lo relativo a cadencia y longitud de paso medio.

Un aspecto que hay que tener en cuenta en todos los estudios de sincronización a través de señalización acústica es que es necesario dar un par de pasos para establecer la sincronización. Los efectos positivos generalmente observados en el marcado acústico de la marcha pueden ser infravalorados debido a que este periodo de transición está típicamente incluido en el análisis (Roerdink et al. 2011). Los periodos de transición deben tenerse en cuenta cuando se evalúan los efectos instantáneos de las características del marcado acústico de la marcha. Por este motivo, en el análisis de los efectos de la sincronización deben eliminarse estos periodos de transición.

Una aproximación prometedora para entender mejor la dinámica de la actividad neuronal que sostiene la cooperación entre la percepción y la acción es la grabación de potenciales evocados en estado estable o SS-EPs (Steady State Evoked Potentials) a través de EEG, método que se aplicó en un estudio (Nozaradan et al. 2015), obteniendo unos resultados que sugieren que la sincronización sensomotora rítmica involucra un acoplamiento dinámico e interacción de los arrastres neuronales relacionados con la percepción y el movimiento. Esto intenta arrojar luz a la cuestión que aún no se ha llegado a resolver de cómo áreas distantes en el cerebro involucradas en la sincronización sensomotora son capaces de coordinar su dinámica, existiendo dos teorías principales:

- La teoría del procesado de la información: propone que la sincronización sensomotora es conseguida a través de un mecanismo de corrección del error que se comente entre un evento y otro (Praamstra et al. 2003).
- La teoría de sistemas dinámicos: postula que la sincronización sensomotora resulta de un acoplamiento dinámico y continuo de las oscilaciones sensoriales y motoras (Hogan y Sternad 2007).

Existe una evidencia reciente que muestra que los sonidos continuos llevan a una mejor ritmicidad del paso en pacientes que con un metrónomo (Young et al. 2016). En un trabajo (Rodger y Craig 2016) se analizaron enfoques diferentes de señalización de la marcha:

- De los intervalos a los eventos: considerando la acción relevante de los sonidos. Los sonidos repetidos con idéntica duración de intervalos pueden tener efecto

sustancialmente diferente en la sincronización de movimientos y trayectoria, dependiendo de si los eventos sonoros son discretos o continuos en la naturaleza. En particular, los sonidos discretos llevan a una mayor precisión en movimientos que coinciden con una mayor consistencia con puntos finales en el inicio de los intervalos, mientras que los sonidos continuos llevan a una mayor consistencia en la duración de los movimientos y suavidad en las trayectorias. Como oyentes, estamos particularmente sintonizados con acciones que generan sonidos (ruido de pasos) y podemos hacer juicios precisos sobre ellos. A partir de los sonidos de pasos, los oyentes pueden reconocer el género o la emoción del que camina y pueden discernir las propiedades espaciales de la acción de caminar, incluyendo la longitud de paso.

- La música como una acción relevante estructurada ricamente en los eventos sonoros. La música es considerada como un ejemplo especial de la señalización basada en el ritmo, un “metrónomo+”, siendo como un metrónomo que es emocionalmente atractivo o motivador. La música incluye también otras señales al movimiento. Es raramente discreta siendo más bien un flujo continuo de sonido esculpido a lo largo de diferentes escalas temporales para incluir bordes (pulsos), contornos (melodías) y paisajes (progresión de acordes). Con un metrónomo, el tempo y variación del intervalo son los únicos grados de libertad disponibles para el experimentador o el clínico, pero dentro de las restricciones de un tempo particular, la música es libre de variar de multitud de formas. La estructura armónica de los acordes y el equilibrio entre el bajo y la melodía han demostrado tener influencia en los movimientos (Komeilipoor et al. 2015).

Un procedimiento que engloba las tres técnicas de la Terapia Musical Neurológica (NMT) se llevó a cabo en un estudio con 55 pacientes de EP (Bukowska et al. 2016). Estas tres técnicas son Estimulación Auditiva Rítmica – RAS (empleando señales auditivas como un metrónomo), la Mejora Sensorial a través de Patrones – PSE (empleando música rítmica) y la Terapia con Actuación de Instrumentos Musicales – TIMP (empleando instrumentos de percusión). Los resultados demostraron una mejora significativa en la mayoría de los parámetros espaciotemporales de la marcha en el grupo experimental en comparación con el grupo de control. Los diferentes tamaños, formas y sonidos de los instrumentos suministran numerosas posibilidades de estimulación de la actividad motora.

Algunos estudios apuntan que la señalización síncrona tiene un efecto secundario no deseado que exacerba determinados síntomas motores característicos en la EP avanzada, como la reducida estabilidad de la marcha y la ausencia de flexibilidad. La señalización síncrona representa paso a paso una variabilidad aleatoria y la variabilidad cíclica del

paso aleatorio está relacionada con dichos síntomas. En un ensayo (Dotov et al. 2017) los pacientes caminaron con tres estímulos rítmicos señalizadores: síncronos, con variabilidad aleatoria y con variabilidad biológica (LRC – Long Range Correlation), sin instruir sincronización alguna. La persistente correlación en la marcha fue preservada solo con el estímulo con variabilidad biológica, tanto para pacientes como para controles. Sin embargo, la señalización con estímulos síncronos o con variabilidad aleatoria elimina la LRC en el ciclo de paso. Esto indica que la marcha de los pacientes pierde su patrón natural si se sincroniza con una señal síncrona o un patrón aleatorio, adquiriendo fluctuaciones aleatorias paso a paso características de desórdenes de la marcha avanzados. La estimulación con variabilidad biológica embebida preserva el patrón natural de variabilidad de la marcha.

2.2.1.1. Señalización acústica y lenguaje

La literatura estima que entre el 70 y el 90 % de los pacientes con EP presentan cambios de voz y entre un 45 y un 55 % cambios en el habla (Miller et al. 2007).

Dados los daños causados por la EP surge la cuestión de si los déficits motores y no motores pueden ser mejorados de forma similar. Numerosos estudios han indicado que tanto los cambios estructurales como los neurodegenerativos de los ganglios basales afectan a la computación sintáctica (Longworth et al. 2005), así como a la información semántica (Copland 2003). En un experimento (Kotz y Gunter 2015) se exploró si los déficits en el procesado del lenguaje reportados en EP idiopática pueden ser también remediados por la señalización auditiva. Los resultados confirmaron que solo la señalización con la marcha llevaba a una mejora de la computación de la información sintáctica y semántica, infiriéndose que el ritmo de la marcha puede conducir a un acoplamiento más fuerte del circuito cerebelo-tálamo-cortical que compensa la sincronización dañada estriado-cortical. Reforzando la alineación temporal, puede llegarse a un procesamiento en el tiempo de la información lingüística embebida en variación temporal de la señal del habla. El resultado más interesante en este estudio fue que una señal auditiva externa altamente predecible temporalmente, como una marcha 4/4, parece restaurar totalmente el efecto de la P600 en respuesta a una violación a una expectativa sintáctica, por ejemplo, cuando el oyente espera oír un nombre, pero en su lugar oye un verbo.

2.2.1.2. Influencia de la medicación dopaminérgica en la señalización acústica

Resulta interesante analizar cómo puede influir la medicación dopaminérgica en la terapia acústica. Algunos autores han realizado estudios a este respecto, dado que todavía no está claro cómo la terapia dopaminérgica afecta a la función cognitiva. La investigación

en sujetos sanos ha indicado que la función cognitiva depende del nivel óptimo de dopamina, pudiendo afectar a esta función tanto un exceso como un defecto de la misma, resultando el efecto en una U invertida del rendimiento cognitivo en función del nivel de esta sustancia (Cools y D'Esposito 2011). El efecto de la medicación dopaminérgica en la cognición en pacientes de EP es complejo y depende de muchos factores, como la naturaleza específica de la tarea, la implicación del circuito neuronal y el estadio de la enfermedad.

En un estudio (Georgiev et al. 2015) se evaluó el efecto de la medicación dopaminérgica en el procesado visual y auditivo, obteniéndose unos resultados que indicaban un significativo efecto positivo de la terapia dopaminérgica en el procesado de estímulos distractores auditivos.

En otro estudio (Geiser y Kaelin-Lang 2011) se analizó el efecto de la depleción de dopamina en la percepción auditiva del pulso en la EP, dado que muchos estudios han reportado deficiencias en la sincronización interna en pacientes de Parkinson y pocos han examinado la percepción del pulso en los mismos. Los pacientes llevaron a cabo una tarea de percepción del pulso y otra de control motor. Se testeó a los pacientes antes y después de la administración de levodopa. Los pacientes de EP que tenían depleción de dopamina llevaron a cabo la tarea de percepción del pulso igual de bien y rápido que los pacientes control sanos. Sin embargo, después de la administración de levodopa, los pacientes de EP llevaron a cabo la tarea de percepción del pulso significativamente más rápido que como lo hicieron antes de la intervención farmacológica, mostrando que la percepción del pulso puede ser modulada por la estimulación dopaminérgica. Esto demuestra que la percepción del pulso depende de los mecanismos o caminos dopaminérgicos pero que no está afectada por la depleción de dopamina en estadios tempranos de EP. Los sujetos sanos no mostraron un descenso del tiempo de reacción cuando llevaron a cabo la tarea de percepción del pulso por segunda vez. Por otro lado, el test de tiempo de reacción motora no mostró ningún efecto con la levodopa.

Son necesarios más estudios en este campo dada la dificultad añadida de tener pacientes con dosis equivalentes de levodopa diferentes, así como medicamentos dopaminérgicos específicos prescritos distintos, haciendo que la población no sea homogénea en este aspecto.

2.2.1.3. Señalización acústica en dispositivos portátiles

Una tendencia actual es incorporar la señalización acústica en dispositivos portátiles. A continuación, se exponen las contribuciones recientes más importantes en este aspecto.

El ataque cerebrovascular es la segunda causa principal de muerte y genera una discapacidad permanente en un tercio de los supervivientes. Por este motivo se han investigado los efectos de diferentes tempos de estimulación auditiva en los cambios de los patrones de la marcha en este tipo de pacientes cuando entrenaban con una aplicación para Smartphone basada en la RAS (Ko, Lee y Song 2016). Este tipo de aplicaciones pueden usarse para personalizar el entrenamiento en la rehabilitación de la marcha para pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular con hemiplegia y puede ser extendido a otras patologías que conllevan disfunciones de la marcha.

Otro dispositivo portátil destacable es el Listenmee® (Lopez et al. 2014), un sistema de gafas inteligente con un dispositivo auditivo portátil, con una aplicación para Smartphone (Listenmeeapp®), que ofrece 100 sonidos diferentes, un metrónomo ajustable que personaliza la frecuencia de la señal y un reloj inteligente con un acelerómetro que detecta la magnitud y dirección de la aceleración apropiada. Con la utilización de este dispositivo se han obtenido resultados que mejoran significativamente el rendimiento de la marcha sobre tres de las más importantes variables: velocidad de marcha, cadencia y longitud de paso. Este dispositivo ayuda a que paciente y médico puedan elegir juntos el ajuste de sonido y frecuencia de la señal que son más adecuados para la rehabilitación.

Las nuevas tecnologías para móviles como las smartglasses pueden proveer señales externas para mejorar la marcha en pacientes de EP en su entorno natural. El potencial de estos dispositivos debe ser evaluado en experimentos controlados. En un estudio (Zhao et al. 2016) se evaluó la señalización visual y auditiva en un equipo de laboratorio con una aplicación personalizada para Google Glass, observándose que los parámetros de la marcha mejoran de forma más consistente con señales auditivas que con señales visuales, en línea con revisiones sistemáticas previas. Una de las limitaciones de este estudio es que la versión de Google Glass empleada ya no está disponible para su compra.

La investigación en esta línea sirve para desarrollar dispositivos que permitan personalizar las terapias más adecuadas con el fin de activar los circuitos motores alternativos más apropiados para mejorar la calidad de vida en pacientes con EP.

2.2.1.4. Señalización acústica en otras enfermedades

Es importante mencionar algunas aportaciones de la señalización acústica en otras enfermedades.

Por ejemplo, un estudio (Wittwer, Webster y Hill 2013) tuvo como objetivo determinar la influencia de las señales con música rítmica y con metrónomo en personas con enfermedad de Alzheimer, obteniendo resultados coherentes con otros estudios

demostrando que los efectos de las señales en la marcha persisten después de retirarse, sugiriendo que pueden inducir una cierta plasticidad en las redes auditivas-motoras.

En otro trabajo (Cha, Kim y Chung 2014) se investigaron los efectos del cambio de tempo en la RAS en la marcha de pacientes con accidente cerebrovascular, demostrándose, al igual que en la EP, que un tempo de RAS más rápido mejora significativamente la simetría de la marcha en este tipo de pacientes.

Se ha utilizado la RAS en pacientes con hemiplegia por accidente (Song y Ryu 2016), mostrando con esta terapia un incremento significativo en la cadencia y longitud de paso, así como en el índice dinámico de la marcha. Esto es coherente con otros estudios donde se demuestra que la RAS estimula las neuronas motoras en el tronco cerebral y a nivel espinal.

Por otro lado, ha habido investigaciones sobre la influencia de la RAS en la marcha asintomática. En una comparación completa de las características de la marcha en sujetos asintomáticos a la velocidad de caminar preferida y reducida en las con y sin RAS (Schreiber et al. 2016), los resultados fueron consistentes con la literatura y sugieren que la RAS no tiene influencia en los parámetros espaciotemporales durante la marcha de sujetos asintomáticos.

2.2.2. ESTIMULACIÓN BINAURAL

Los ritmos binaurales o binaural beats (BB) son modulaciones lentas que se perciben cuando se presentan por separado en cada oído tonos puros de diferentes frecuencias (es decir, tonos portadores), lo que da lugar a la percepción de un tercer tono de frecuencia igual a la diferencia de frecuencia de los dos tonos puros presentados en cada oído (es decir, frecuencia portadora). Por ejemplo, si un tono puro de 400 Hz es presentado en el oído izquierdo y otro de 410 Hz es presentado en el derecho, esto produce una frecuencia percibida de 405 Hz que se modula en amplitud a una frecuencia de 10 Hz. Esta señal modulada es a veces conocida como un pulso y puede ser producida cuando la diferencia de frecuencia entre dos tonos portadores oscila entre 2 y 30 Hz (Perrott y Nelson 1969), aunque estudios recientes han discutido y demostrado que también pueden percibirse ritmos con frecuencias de 40 Hz (Grose, Buss y Hall 2012; Ross et al. 2014).

Además de la diferencia de frecuencia de los dos tonos, la frecuencia portadora también interviene en la percepción del ritmo. Algunos autores han especificado esta frecuencia óptima indicando que la probabilidad de detección se maximiza a los 500 Hz (Perrott y Nelson 1969) y que los BB se perciben mejor a los 440 Hz (Oster 1973). La literatura ha sugerido de forma histórica que los tonos con una frecuencia comprendida entre 200 y

900 Hz son más eficaces para provocar ritmos binaurales que los que están por encima de los 1000 Hz (Licklider 1950; Pratt et al. 2010; Wahbeh et al. 2007).

Los BB requieren la acción combinada de mecanismos perceptivos asociados a los estímulos provenientes de los dos oídos y, por lo tanto, tienen un gran potencial para investigar los procesos cerebrales.

Se han realizado multitud de estudios que apuntan que la escucha de pulsos binaurales puede influir en el comportamiento y en la cognición de múltiples formas. Gran parte de estos estudios han investigado los efectos de los BB en la actividad cerebral mediante el análisis de la potencia de las bandas de frecuencia tradicionales delta (2 - 4 Hz), theta (4 - 8 Hz), alfa (8 - 12 Hz), beta (12 - 30 Hz) y gamma (30 - 40 Hz), a través de registros electroencefalográficos (EEG). En este campo, las grabaciones de EEG suelen procesarse mediante diferentes métodos computacionales, realizando un análisis cuantitativo del EEG (qEEG).

Parece surgir cierto consenso en que la exposición a los BB puede provocar cambios en la actividad neuronal en el córtex, generando un efecto de arrastre (entrainment) a través de las oscilaciones neuronales en la frecuencia del ritmo binaural. Por ejemplo, se ha sugerido que la actividad en el córtex auditivo puede sincronizarse con BB lentos y tienen la capacidad de preservar la información de la diferencia de fase interaural (Karino et al. 2004). En un estudio posterior (Kasprzak y Karino 2011) se probó que la exposición a ritmos binaurales de 10 Hz conllevaban un efecto de arrastre, observándose una componente de frecuencia en la morfología de la señal del EEG que se corresponde con la frecuencia de los BB expuestos.

Otras investigaciones han estudiado, mediante EEG, la generación de una Respuesta de Seguimiento de la Frecuencia o Frequency Following Response (FFR), que consiste en un tipo de respuesta cerebral que refleja el arrastre, asociada a la exposición a este tipo de estímulos, observando, por ejemplo, que la aplicación de BB a 6 Hz durante 10 minutos indujo la actividad theta globalmente, en todo el córtex (Jirakittayakorn y Wongsawat 2017c). En un estudio más reciente (da Silva Junior et al. 2019) también se produjo una inducción de la actividad theta con la presentación de BB a 5 Hz durante 20 minutos. Aunque las conclusiones de los informes mencionados podrían respaldar el uso de los BB como mecanismo viable para mejorar la potencia del EEG dentro de una frecuencia objetivo, las conclusiones de varias investigaciones anteriores sugieren un efecto menos claro sobre la inducción o la FFR relacionada con la presentación de los BB. Por ejemplo, en una investigación (Vernon et al. 2014) con dos grupos que escucharon BB en la banda alfa (10 Hz) y en la banda beta (20 Hz) no se mostró ningún efecto de los BB que provocara un efecto de seguimiento de la frecuencia en el electroencefalograma, aunque

una de las limitaciones más importantes de este estudio era que solo se grabaron dos canales de EEG (correspondientes a las posiciones T3 y T4), apuntando los autores que futuros estudios deberían registrar la actividad en todo el cuero cabelludo para poder obtener mejores conclusiones.

Cabe señalar también que la FFR puede no producirse de manera equivalente para cada componente de frecuencia del EEG después de la exposición a los BB, ya que puede ser necesario que el participante preste atención al estímulo para que se produzca el efecto de arrastre. Por ejemplo, se han encontrado mayores cambios en el EEG tras la exposición a un pulso binaural de 3 Hz en comparación con un pulso binaural de 6 Hz en las zonas del lóbulo temporal izquierdo (Pratt et al. 2010), lo que sugiere que las frecuencias más bajas del EEG pueden ser más dóciles al cambio.

Dado que los BB parecen ser fuente de debate en la comunidad científica, en un reciente estudio se aplicó un control experimental adecuado y modernas técnicas de procesamiento de señales, demostrando que los BB pueden arrastrar el córtex y provocar patrones de conectividad específicos (Orozco Perez, Dumas y Lehmann 2020).

Además de los efectos en la actividad cerebral, diversos estudios han demostrado que los BB afectan a muchos aspectos cognitivos o del estado de ánimo. De esta forma, investigaciones recientes han demostrado que los BB mejoran la memoria de trabajo: por ejemplo, la aplicación de los BB a 15 Hz (banda beta) (Beauchene et al. 2017a) aumentó la precisión de la respuesta en las tareas de memoria de trabajo, en paralelo a un refuerzo de las conexiones dentro de la red bilateral frontoparietal; mientras que los BB aplicados a 20 Hz (banda beta) (García-Argibay, Santed y Reales 2017) o a 40 Hz (banda gamma) (Jirakittayakorn y Wongsawat 2017a) aumentaron el recuerdo de las palabras. El mecanismo neurológico a través del cual los BB pueden afectar a las tareas de recuerdo está relacionado con la potencia de la banda theta y una única sesión de entrenamiento de 15 minutos podría ser suficiente para inducir una mejora de la memoria (Mujib et al. 2021). Otros estudios también han demostrado que los BB pueden reducir la fatiga mental y mejorar la cognición (Lim et al. 2018), cuando se aplican en la banda gamma (40 Hz) (Hommel et al. 2016). Además, en varios trabajos se ha demostrado que los BB en la gama de frecuencias beta pueden mejorar el rendimiento motor y el estado de ánimo (Lane et al. 1998), reducir la gravedad de la percepción del pánico cuando se aplican en la banda theta (6 Hz) (Donna D 2016) y la tasa de gravedad del tinnitus cuando se utilizan en la banda alfa (10 Hz) (David, Naftali y Katz 2010). Además, se ha demostrado la eficacia de los BB en estudios centrados en la clínica, como las investigaciones con pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y otras enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, trabajos anteriores del Grupo de Investigación en Instrumentación y Acústica Aplicada

(I2A2) observaron que la estimulación de pacientes con EP con BBs a 14 Hz (banda beta) generó una disminución generalizada de la actividad cerebral en la banda theta, una disminución de la conectividad funcional y una mejora en el rendimiento de la memoria de trabajo (Gálvez et al. 2017).

En cuanto a los efectos cognitivos de los BB, un reciente metaanálisis de veintidós estudios sobre el efecto de los BB en la memoria, la atención, la ansiedad y la analgesia (García-Argibay y José 2018) mostró un tamaño medio del efecto significativo ($g = 0,45$) que evidencia que la exposición a ritmos binaurales afecta a la cognición y reduce tanto los niveles de ansiedad como la percepción del dolor. Curiosamente, estos autores señalaron que la dirección de la magnitud del efecto dependía de la frecuencia utilizada, la cantidad de tiempo y el momento específico del día de la exposición. Además, concluyeron que enmascarar los BB con ruido blanco o rosa para aumentar la eficacia no parece necesario, y que cuanto mayor es el tiempo de exposición, mayor es la eficacia (mayores son los efectos cognitivos provocados).

Aunque muchos estudios apoyan la utilidad de los BB, otros han planteado dudas sobre la influencia de su escucha. Por ejemplo, no se obtuvieron efectos por el uso de los BB en la banda theta (en un rango de 7 Hz, que varía de 5,5 a 8,5, aumentando 1,5 Hz cada 4 segundos, durante 20 minutos) para la mejora de la susceptibilidad hipnótica (Stevens et al. 2003) ni en la banda beta para la reducción de los síntomas de los niños diagnosticados con el síndrome de hiperactividad por déficit de atención (Kennel et al. 2010). En otro estudio no se obtuvieron resultados significativos ni en el rendimiento cognitivo ni en ninguna banda de EEG tras la estimulación con diferentes BB durante 20 minutos en sujetos sanos (Crespo et al. 2013). Además, una investigación que probó los BB combinados a diferentes frecuencias para estudiar los cambios en la excitación emocional concluyó que los BB no son una herramienta verdaderamente útil para introducir cambios en los estados de ánimo o en el EEG (López-Caballero y Escera 2017).

A la vista de lo anterior hay discrepancias en la literatura que no explican claramente el efecto de la escucha de los BB en la actividad cerebral. Estas discrepancias podrían ser el resultado de una gran variedad de opciones en cuanto a la metodología y los diseños experimentales que se han aplicado hasta la fecha en este campo, como la elección de las frecuencias de los BB, de las frecuencias portadoras, del tiempo de exposición, de la fidelidad de los sistemas de reproducción acústica que deben verificarse, o el diseño particular de la estimulación, entre otros aspectos.

Algunos estudios demostraron que los pulsos binaurales en theta (6,6 Hz) eran capaces de obtener cambios cuantificables utilizando una ventana de exposición muy pequeña de 1000 ms (Karino et al. 2004), mientras que otros no mostraron evidencia de arrastre

cortical cuando los pulsos binaurales en theta (7 Hz) se presentaron constantemente durante 2 minutos (Goodin et al. 2012) o durante períodos superiores a 3 minutos (Wahbeh et al. 2007). Otro experimento amplió la duración del estímulo a 5 minutos generando diferentes tipos de BB con una frecuencia portadora de 500 Hz, sin observar ningún efecto de arrastre ni de FFR (Gao et al. 2014). Sin embargo, estos mismos autores observaron que el ritmo binaural de theta podía inducir una disminución de la potencia relativa en la banda beta del cerebro, y el ritmo binaural de beta podía inducir una disminución de la potencia relativa en la banda theta del cerebro.

También hay estudios que demuestran que una larga exposición a los BB puede generar un efecto de habituación al estímulo en el cerebro (Guruprasath y Gnanavel 2015), y se ha observado que después de 40 minutos de estimulación con BB en el rango de la banda theta hay un bloqueo de esa banda de frecuencia (Stevens et al. 2003). A fin de evitar la habituación, en un trabajo (Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018) se propuso que el acompañamiento de la presentación de los BB con sonidos distintos de los BB, como el ruido rosa (PN), puede evitar este efecto y mejorar los resultados en exposiciones de larga duración. Además, estos autores analizan la importante idea relativa al momento del efecto de los BB: los BB tienen efectos no sólo durante la escucha sino también después de la misma. En realidad, se cree que el ruido puede incluso reforzar la percepción de los BB (Oster 1973). El ruido rosa, por ejemplo, se ha utilizado recientemente como señal de control (García-Argibay, Santed y Reales 2017; Goodin et al. 2012), como señal emparejada con los BB para hacer la escucha más agradable (Gálvez et al. 2017), y como señal neutra para probar los efectos posteriores después de la estimulación con BB (Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018).

Revisada la literatura, se observa que el ritmo tiene una gran influencia en la mejoría de síntomas de la enfermedad de Parkinson. Por este motivo, a continuación, se analizan los fenómenos neurofisiológicos relacionados con la audición.

2.3. EFECTOS NEUROFISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA AUDICIÓN

La neurofisiología es una rama de la neurociencia que aborda el estudio funcional de la actividad bioeléctrica del sistema nervioso central, periférico y autónomo, mediante la utilización de equipos y técnicas de análisis avanzado.

Debido a que esta tesis trata sobre la aplicación de estímulos binaurales en la EP, a continuación, se van a explicar los fenómenos neurofisiológicos más relevantes en el ámbito de la audición. Se han centrado dichos fenómenos dentro de una rama de la neurociencia denominada Neurociencia Cognitiva Auditiva (NCA) o Auditory Cognitive Neuroscience (ACN), que estudia las funciones superiores del sistema auditivo. Dentro de

esta rama se han realizado estudios que analizan la influencia del ritmo en EP (Rodger y Craig 2016; Buard et al. 2019).

2.3.1. RESPUESTA AUDITIVA DEL TRONCO CEREBRAL

La respuesta auditiva del tronco cerebral o *Auditory Brainstem Response (ABR)* puede ser monitorizada a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo, registrando la actividad eléctrica en curso en el cerebro, frente a estímulos acústicos. Esta respuesta es conocida como los potenciales evocados. El registro medido es una serie de seis a siete ondas de las cuales se evalúan de la I a la V. Estas ondas, etiquetadas con números (Jewett y Williston 1971), se producen en los primeros 10 milisegundos tras el inicio de un estímulo auditivo. El ABR se considera una respuesta exógena porque depende de factores externos.

Se cree que las estructuras auditivas que generan la respuesta auditiva del tronco cerebral son las siguientes (Biacabe et al. 2001):

- Ondas I, II y III: generada por la rama auditiva del nervio craneal VIII (VIII par craneal) y por la parte inferior del tronco cerebral. Más específicamente la onda I se origina en las dendritas de las fibras del nervio auditivo, la onda II en el núcleo coclear y la III muestra en el complejo olivar superior.
- Ondas IV y V: generadas por la parte superior del tronco cerebral y asociadas al lemnisco lateral.

El ABR se utiliza para el estudio de la audición en recién nacidos, la estimación del umbral auditivo, la monitorización intraoperatoria, la determinación del tipo y grado de pérdida auditiva y la detección de lesiones del nervio auditivo y del tronco cerebral, así como en el desarrollo de implantes cocleares. En el caso concreto de la EP, se ha utilizado el ABR, por ejemplo, para estudiar la discapacidad auditiva de los pacientes (Vitale et al. 2012), o para analizar el patrón de respuesta en pacientes con insuficiencia autonómica y atrofia multisistémica (Kodama et al. 1999).

2.3.2. RESPUESTA AUDITIVA EN ESTADO ESTACIONARIO

La respuesta auditiva en estado estacionario o *Auditory Steady State Response (ASSR)* es un potencial evocado auditivo, provocado con tonos modulados que puede utilizarse para predecir la sensibilidad auditiva en pacientes de todas las edades. Al igual que el ABR, es un potencial evocado auditivo que registra la actividad bioeléctrica por medio de electrodos dispuestos de forma similar, utiliza estímulos acústicos y puede utilizarse para medir la respuesta auditiva en pacientes que no pueden participar en las pruebas

tradicionales. Por otro lado, el ASSR presenta las siguientes diferencias frente al ABR (Mourtzouchos et al. 2018):

- Analiza la amplitud y la fase en el dominio de la frecuencia en lugar de la amplitud y la latencia.
- Está basada en la detección de picos en un espectro más que en una forma de onda de tiempo frente amplitud.
- Se evoca utilizando estímulos sonoros repetidos presentados a una tasa de repetición alta en lugar de un sonido abrupto a una tasa de repetición relativamente baja.
- El ABR suele utilizar estímulos de clic o de ráfaga de tonos en un oído simultáneamente, pero el ASSR puede utilizarse binauralmente mientras se evalúan bandas anchas o cuatro frecuencias (500, 1k, 2k y 4k) simultáneamente.
- El ABR estima los umbrales básicamente de 1-4k en las pérdidas auditivas típicas leves-moderadas-graves. El ASSR también puede estimar los umbrales en el mismo rango, pero ofrece más información específica de la frecuencia con mayor rapidez y puede estimar la audición en los rangos de pérdida auditiva de severa a profunda.
- El ABR depende en gran medida de un análisis subjetivo de la función amplitud/latencia. El ASSR utiliza un análisis estadístico de la probabilidad de una respuesta (normalmente con un intervalo de confianza del 95%).

Se han analizado diversas perspectivas de investigación neurofisiológica mediante el reajuste de fase del ASSR (Sugiyama et al. 2021). El reajuste de fase es un fenómeno que se produce cuando un estímulo perturba la fase dentro de una oscilación neural. El reajuste de la fase de una oscilación neural en curso induce la sincronización de diferentes neuronas o regiones cerebrales (Varela et al. 2001), pudiendo este fenómeno tener una aplicación potencial en EP dado que se ha sugerido que el temblor en reposo en EP se debe a una sincronización anormal de la actividad neuronal (Hurtado et al. 2000).

2.3.3. RESPUESTA DE SEGUIMIENTO DE LA FRECUENCIA

La respuesta de seguimiento de la frecuencia o *Frequency-Following Response (FFR)* es una medida de la actividad cerebral que revela la integridad del procesamiento del sonido en el cerebro y refleja los procesos auditivo-neurofisiológicos, proporcionando una fotografía del cerebro auditivo y reflejando la confluencia de los sistemas cognitivo, sensomotor y de recompensa en el procesamiento auditivo (Kraus, N., Anderson, S., White-Scwoch, T., Fay, R. R., & Popper 2011). La FFR se diferencia del ABR en que refleja

la actividad neuronal sostenida integrada sobre una población de elementos neuronales, es decir, que la respuesta del ABR puede dividirse en una parte transitoria y en otra sostenida, siendo esta última la correspondiente a la FFR, cuya frecuencia depende de las características de la señal escuchada, como los picos periódicos de la forma de onda del estímulo (Russo et al. 2004).

Un gran número de estudios recientes en áreas de investigación básica y aplicada han tomado medidas de FFR como indicadores de la actividad subcortical (Coffey et al. 2016). Por ejemplo, se ha aportado información sobre los cambios en el procesamiento auditivo durante el desarrollo temprano y el envejecimiento (Anderson et al. 2012). También se han observado diferencias en la FFR entre poblaciones clínicas, como los niños con problemas de aprendizaje y autismo, y las han atribuido a deficiencias funcionales a nivel del tronco cerebral (Cunningham et al. 2001). En general, las medidas de FFR han demostrado ser lo suficientemente sensibles para su uso como biomarcadores para identificar y evaluar el tratamiento de los trastornos que presentan un procesamiento anormal del sonido (Johnson et al. 2007).

El fenómeno de la FFR también se ha detectado en la corteza auditiva, observándose que dichos potenciales evocados de estado estable aumentan de forma selectiva cuando se estimulan a determinadas frecuencias, indicando que estas respuestas no reflejan simplemente la estructura física de la envolvente sonora, sino que reflejan la aparición espontánea de una representación interna del ritmo, posiblemente a través de un mecanismo de arrastre neuronal selectivo dentro de un rango de frecuencias de resonancia (Nozaradan, Peretz y Mouraux 2012).

Un caso particular de los potenciales evocados auditivos que merece la pena comentar es la onda β o β -wave, que es una componente de la interacción binaural o *Binaural Interaction Component (BIC)*. La BIC es la diferencia aritmética entre la suma de los ABR evocados monoauralmente y los ABR evocados binauralmente. La onda β , que está relacionada con la onda V de la respuesta binaural, es la parte más consistente de la forma de onda BIC (Brantberg et al. 1999). La detección de la interacción binaural, por ejemplo, representada como localización espacial o detección de señales en entornos ruidosos, es de interés diagnóstico en pacientes con trastorno de procesamiento auditivo central (Gopal y Pierel 1999). Debido a la comorbilidad con otros trastornos, como el trastorno de hiperactividad y déficit de atención, los problemas de aprendizaje, los trastornos del espectro autista y el funcionamiento intelectual reducido, las pruebas subjetivas a menudo se deben a factores extra-auditivos, como la reducción de la atención y la falta de cooperación, motivo por el cual es necesario realizar una evaluación objetiva del procesamiento binaural (Strauss, Delb y Plinkert 2004).

2.3.4. ARRASTRE DE LAS ONDAS CEREBRALES

El término arrastre de las ondas cerebrales o *Brainwave Entrainment (BWE)* se refiere al uso de estímulos rítmicos con la intención de producir una FFR de las ondas cerebrales que siga la frecuencia de los estímulos. El estímulo suele ser auditivo (tonos pulsantes) o visual (luces parpadeantes). Según su aplicación puede llamarse "arrastre cerebral", "arrastre audiovisual", "estimulación audiovisual", "arrastre auditivo" o "estimulación óptica" (Huang y Charyton 2008).

Dentro de las técnicas de arrastre hay que distinguir principalmente el auditivo y el audiovisual, las cuales se explican a continuación.

2.3.4.1. Arrastre auditivo

Las técnicas más importantes del arrastre auditivo son las siguientes:

- Estimulación con ritmos de baja frecuencia: la investigación con estos estudios se ha centrado principalmente en estímulos que reflejan periodicidades marcadas como el ritmo o el compás musical (Nozaradan et al. 2011), observándose una sincronización entre la presentación de este tipo de estímulos y la actividad cerebral (Will y Berg 2007). Este tipo de estimulación es la que ha dado lugar a las terapias de señalización acústica, explicadas anteriormente.
- Estimulación con ritmos binaurales o *Binaural Beats (BB)*: los BB son modulaciones lentas que se perciben cuando se presentan tonos de distinta frecuencia por separado en cada oído, requiriendo la acción combinada de ambos oídos. Existen como consecuencia de la interacción de las percepciones dentro del cerebro, (en concreto en el núcleo olivar superior), pudiéndose utilizar para investigar algunos de los procesos cerebrales (Oster 1973). Los BB pueden producir un arrastre de la actividad neuronal a la frecuencia de esa estimulación, ya que es conocido el efecto de FFR de la actividad cerebral frente a estímulos externos (Buzsáki 2009). Como es sabido, las diferentes frecuencias de las ondas cerebrales muestran sincronías relacionadas con diferentes estados perceptivos, motores o cognitivos. Por ejemplo, los efectos de sincronización en el rango beta y gamma pueden contribuir a las influencias reportadas del arrastre rítmico en las funciones cognitivas implicadas en las tareas de aprendizaje y memoria (Will y Berg 2007).
- Estimulación con ritmos monoaurales o *Monoaural Beats (MB)*: los MB pueden escucharse con ambos oídos, pero un solo oído es suficiente para percibirlos. Su mecanismo físico es un caso especial de interferencia de ondas. En cualquier instante, la amplitud del sonido resultante es igual a la suma algebraica de las

amplitudes de los tonos originales. Las señales se refuerzan cuando están en fase, es decir, cuando los picos y los nulos de sus ondas coinciden. La interferencia destructiva disminuye la amplitud neta cuando las ondas están en oposición. Los tonos puros utilizados para generar MB se describen mediante ondas sinusoidales y los ritmos resultantes son funciones de variación lenta similares a una onda sinusoidal, pero que no se ajustan exactamente a ella. Mientras que los MB se producen por la interferencia física de dos ondas sonoras, los BB son el resultado de la interacción de las señales auditivas que se producen dentro del cerebro, procesándose de distinta forma dentro del mismo (Oster 1973). Aunque los MB han sido menos estudiados que los BB, se ha observado que pueden afectar a la ASSR, pudiendo ser interesantes para estudiar los mecanismos de las deficiencias auditivas, la integridad de las estructuras auditivas y la atención (Lazzouni et al. 2010).

- Estimulación con Tonos isocrónicos o *Isochronic Tones*: los tonos isocrónicos son tonos simples que se activan y desactivan a intervalos regulares y uniformes, normalmente breves, creando un ritmo. A veces suelen estar integrados en otros sonidos, como la música o los sonidos de la naturaleza y se utilizan con el propósito de provocar el arrastre de las ondas cerebrales. Recientemente se ha estudiado su aplicación en la inducción de las ondas cerebrales y el estrés, concluyendo que aunque es posible que los tonos isocrónicos comerciales afecten a los estados de las ondas cerebrales, se sugiere precaución en su uso para tales fines sin más investigación y validación (Moniz-Lewis y Frederick 2020).

2.3.4.2. Arrastre audio-visual

El arrastre audio-visual o *Audiovisual Entrainment (AVE)* es una técnica de arrastre de las ondas cerebrales que combina estímulos auditivos y visuales. Se suelen emitir luces parpadeantes mientras se emiten tonos en los oídos en el rango de frecuencias de las ondas cerebrales de 1 a 40 Hz, pudiendo estimular los neurotransmisores, aumentar el flujo sanguíneo cerebral, producir una profunda calma autonómica, inducir a la hipnosis y efectos meditativos y excitar y restablecer las redes neuronales (Siever y Collura 2017).

Se cree que el arrastre audio-visual consigue sus efectos a través de varios mecanismos simultáneos (Collura y Siever 2009):

- Alteración de la actividad del EEG.
- Disociación/inducción hipnótica.
- Estabilización límbica.

- Mejora de la producción de neurotransmisores.
- Alteración del flujo sanguíneo cerebral.

Cabe destacar que se ha observado que la aplicación del arrastre audio-visual de las ondas cerebrales a la frecuencia de beta baja o ritmo sensoriomotor (12 – 15 Hz) mejora la claridad mental (T. Budzynski; J. Jordy; H. Kogan; Hsin-Yi Tang; K. Claypoole 1999) y puede proporcionar una relajación de la atención, así como del cuerpo (Hauri et al. 1982). Estos descubrimientos podrían ser de aplicación en el tratamiento de determinadas enfermedades como la EP.

Se ha considerado que la neurofisiología es un complemento inestimable en los trastornos hiperkinéticos del movimiento, ya que permite modificar el diagnóstico y las opciones de tratamiento en una proporción significativa de pacientes (Gandhi et al. 2020). Por otro lado, los pacientes suelen tolerar bien las pruebas que se realizan en neurofisiología clínica si se les explica correctamente (Fowle 2020).

Para estudiar los fenómenos neurofisiológicos es necesario conocer las diferentes técnicas de registro de la actividad cerebral, que permiten un posterior procesamiento y análisis. A continuación, se van a explicar los principales métodos para llevar a cabo estudios neurocientíficos sobre pacientes de Parkinson.

2.4. MÉTODOS UTILIZADOS EN ESTUDIOS NEUROCIÉNTÍFICOS

Con la finalidad de comprender los mecanismos que regulan el control de las reacciones del sistema nervioso y del comportamiento del cerebro, en este apartado se van a sintetizar los métodos más utilizados en neurociencia para estudiar estos fenómenos en la enfermedad de Parkinson.

Existen diferentes técnicas que permiten registrar la actividad neuronal para posteriormente procesar y analizar esos registros por métodos computacionales y así obtener, por ejemplo, valores de potencia absoluta y relativa, conectividad funcional, etc.

Recientemente se ha acuñado el término de neurociencia computacional a la aplicación de diversas disciplinas, como la ingeniería o las matemáticas, que, junto a las ciencias de la computación, pueden analizar la electrofisiología del sistema nervioso de una forma cuantitativa.

A continuación, se explican las técnicas más importantes de registro de la actividad neuronal y su aplicación en la EP, siendo la de mayor interés la electroencefalografía (EEG) debido a su bajo coste, seguida de la magnetoencefalografía (MEG), y en menor medida la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf), a pesar de tener una amplia aplicación clínica.

2.4.1. ELECROENCEFALOGRAFÍA (EEG)

La electroencefalografía (EEG) es un método de exploración neurofisiológico mediante el cual se representa la actividad eléctrica de determinadas poblaciones neuronales del cerebro, registrada por electrodos colocados en el cuero cabelludo. La actividad cerebral suele registrarse en reposo (sueño/vigilia) o bien bajo algún tipo de estimulación (visual, acústica u otra.) Es una técnica de las más utilizadas para registrar la actividad neuronal por ser la más económica, motivo por el cual se encuentra en un gran número de estudios.

Antes de analizar la actividad cerebral en la EP, resulta interesante resumir la relación entre las áreas de interés de estudio del EEG (con sus electrodos correspondientes) y su función, por lo que se resumen a continuación:

- Área frontal (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz): se relaciona con el razonamiento, el aprendizaje y la creatividad, así como con la toma de decisiones y el control ejecutivo, es decir, la selección y coordinación de comportamientos dirigidos a un objetivo (Collins y Koechlin 2012). En el ser humano, las funciones del área frontal están condicionadas al desarrollo de un conjunto de conexiones que garantizan el acceso directo a la información sensorial y el control de las regiones dedicadas a la planificación y la ejecución motora (Catani 2019). En concreto, el polo frontal se ha expandido más que cualquier otra parte del cerebro humano en comparación con nuestros antepasados, desempeñando un papel importante para el comportamiento y las capacidades cognitivas específicamente humanas, por ejemplo, la selección de acciones (Bludau et al. 2014). El córtex prefrontal tiene un papel importante en el control cognitivo y en la función ejecutiva, definidos en términos de sus relaciones con el comportamiento dirigido a objetivos frente a los hábitos y el procesamiento controlado frente al automático (Friedman y Robbins 2022). Por otro lado, la organización de sus redes parece revelar mecanismos de regulación inhibitoria en los procesos cognitivos, emocionales y motores (Depue et al. 2016).
- Área central (C3, C4, Cz): La función principal del córtex motor es generar señales para dirigir el movimiento del cuerpo. Forma parte del lóbulo frontal y es anterior al surco central. Está formada por el córtex motor primario, el córtex premotor y el área motora suplementaria (Yip y Lui 2023). Se ha estudiado la implicación del procesamiento cognitivo sobre el córtex motor en el control del movimiento voluntario basado en señalización como un mecanismo compensatorio asociado a la congelación de la marcha en la EP (Karimi et al. 2021).
- Área temporal (T3, T4, T5, T6): Está asociada a una serie de funciones (Wong y Gallate 2012), como el procesamiento/discriminación auditiva y visual, el

aprendizaje y la memoria, la cognición social, el comportamiento social y sexual, el procesamiento del lenguaje, el reconocimiento facial y la percepción olfativa y gustativa. La atrofia temprana en los lóbulos temporales y la atrofia progresiva en los lóbulos frontales podrían ser un biomarcador para el desarrollo de un deterioro multidominio de la cognición y la conversión a EP con daño cognitivo leve, pudiendo estar relacionada esta atrofia del área temporal con el déficit dopaminérgico (Zhou et al. 2020).

- Área parietal (P3, P4, Pz): Clásicamente, la corteza parietal se ha considerado una gran región cortical asociativa, donde se integra la información sensorial para proporcionar la base de procesos perceptivos del espacio y del esquema corporal, procesos perceptivos que se consideraban independientes de las funciones motoras (Fogassi y Luppino 2005). Otros estudios más recientes han demostrado que la corteza parietal no sólo está implicada en el análisis sensorial de orden superior, sino que también desempeña un papel importante en el control motor (Rizzolatti, Fogassi y Gallese 1997). Se ha demostrado que los pacientes con EP exhiben una tendencia a la disminución de la actividad en el sistema espejo, particularmente en la corteza parietal izquierda (lóbulo parietal inferior y surco intraparietal), vinculada a una alteración de los mecanismos de resonancia cognitiva y, por tanto, constituir la base del deterioro de las representaciones ajenas subyacentes a la percepción de la acción y la emoción (Arioli et al. 2022).
- Área occipital (O1, O2): El lóbulo occipital es el punto final de la vía visual y la parte que más se ocupa de la visión, ya que sirve para integrar la información visual con otras áreas del cerebro. Las células corticales estriadas responden a estímulos característicos como la forma, el movimiento, la velocidad, la orientación y la dirección (Nehmad 1998). En pacientes con EP y congelación de la marcha se ha observado que requieren un mayor procesamiento atencional visual en el lóbulo occipital (potencia de la banda alfa reducida) al caminar con señalización visual (Stuart et al. 2021).

En la Figura 6 pueden verse las funciones del cerebro en relación a su anatomía («Brain function related to anatomy» 2017) y en la Figura 7 la relación entre las funciones cerebrales y la matriz de electrodos EEG estandarizada de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN) («Brain areas and function» 2020).

La actividad cerebral se caracteriza normalmente por cinco bandas de frecuencia (delta, theta, alpha, beta y gamma), aunque a veces se subdividen en función de la frecuencia de interés del estudio. Los rangos de frecuencia de cada banda pueden variar ligeramente

entre diferentes estudios y entre los individuos en función de la edad. Las bandas específicas para los seres humanos son las siguientes (Klimesch 1999):

- Delta (δ): 1 – 4 Hz.
- Theta (θ): 4 – 7 Hz.
- Alpha (α): 8 – 12 Hz.
 - Alpha baja-1 (α_1): 8 – 10 Hz.
 - Alpha alta-2 (α_2): 10 – 12 Hz.
- Beta (β): 12 – 30 Hz.
 - Beta baja (β_1): 12 – 18 Hz.
 - Beta media (β_2): 18 – 24 Hz.
 - Beta alta (β_3): 24 – 30 Hz.
- Gamma (γ): > 30 Hz.

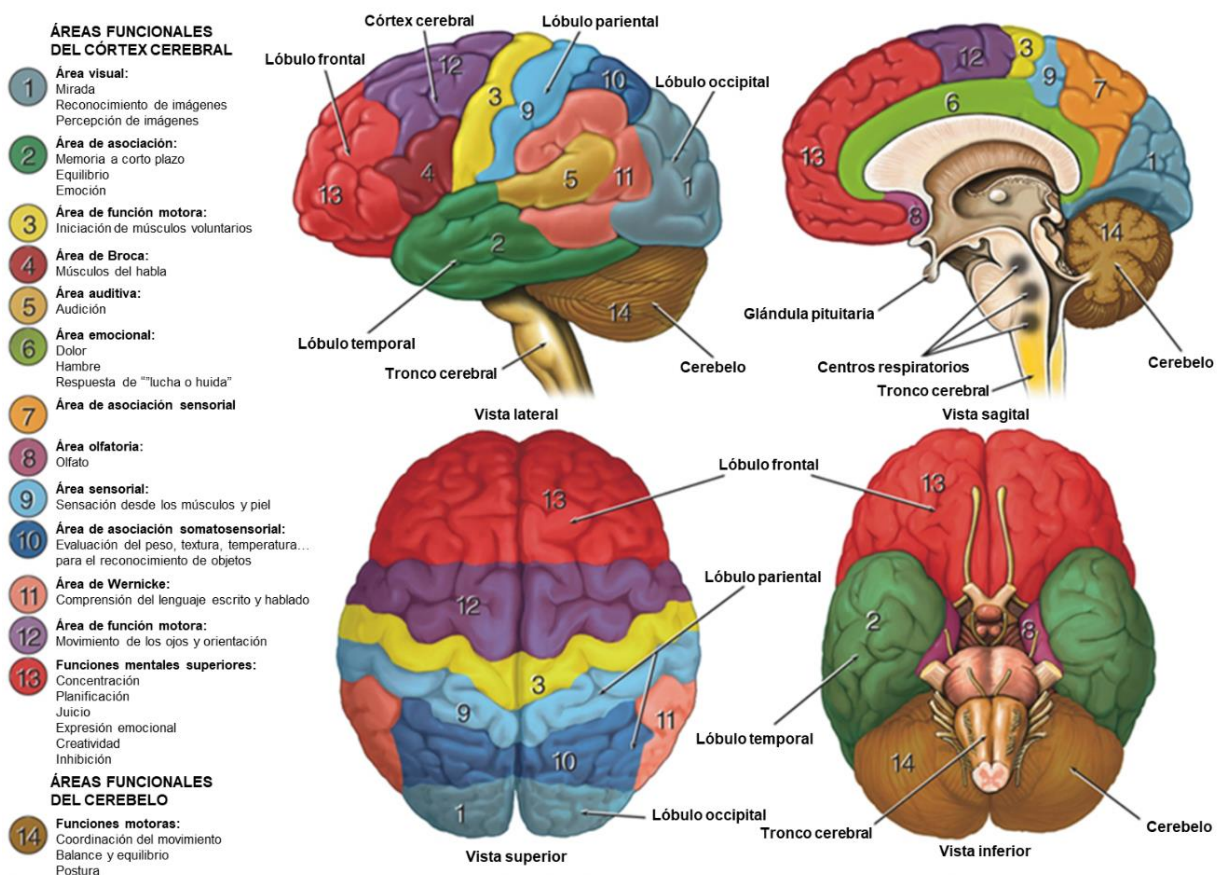


Figura 6: Funciones del cerebro en relación a su anatomía.
Figura adaptada de («Brain function related to anatomy» 2017).

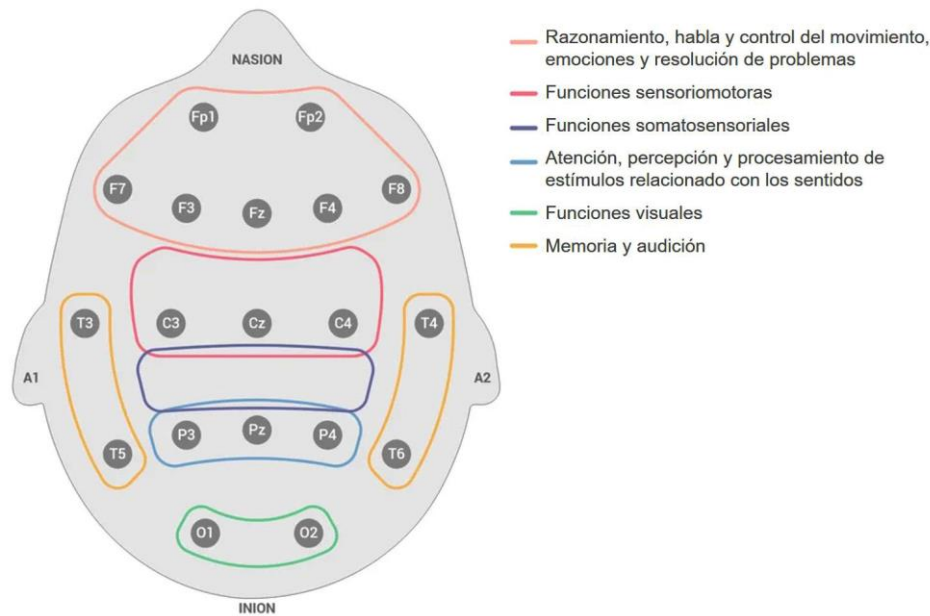


Figura 7: Relación entre las funciones cerebrales y la matriz de electrodos EEG estandarizada de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN).

Figura adaptada de («Brain areas and function» 2020).

El análisis de señales electroencefalográficas se realiza comúnmente mediante inspección visual. Se requiere mucha experiencia para utilizar esta herramienta como método de diagnóstico adecuado. El reconocimiento de patrones en la señal electroencefalográfica es una tarea difícil de ejecutar, pero permite caracterizar comportamientos en algunas patologías, aunque ciertos patrones pueden manifestarse en varias patologías diferentes. El objetivo de muchos autores es intentar relacionar estos patrones con ciertos síntomas de la EP, desde el punto de vista de diagnóstico, así como observar las modificaciones de los mismos bajo ciertos estímulos, desde el punto de vista terapéutico.

A lo largo de la historia del electroencefalograma se han presentado diversas técnicas para apoyar a los especialistas en el análisis más allá de la inspección visual. Desde hace tiempo se está aplicando el electroencefalograma cuantitativo o *quantitative EEG* (qEEG), también denominado mapeo cerebral o *brain mapping*. Con este procedimiento, los datos registrados del EEG son procesados con diferentes algoritmos en función de la investigación que se quiera llevar a cabo. Esa información es utilizada para evaluar la función cerebral y para realizar un seguimiento de los cambios en la misma debidos a diversas intervenciones como neurofeedback, psicoterapia y/o medicación. De esta forma se dispone de información objetiva de los cambios que va provocando un tratamiento determinado. En un trabajo de revisión (Cozac et al. 2016) se demostró a través de diversos estudios que el EEG cuantitativo (qEEG) es un prometedor predictor del deterioro cognitivo relacionado con la EP.

Uno de los síntomas de la EP es el fenómeno de la congelación, durante el cual el paciente no puede moverse a pesar de querer hacerlo. Diferentes estudios sugieren roles específicos de la actividad del EEG dentro de unas bandas de frecuencia únicas para completar tareas motoras que están ya en marcha, como por ejemplo los roles de la actividad beta en la preparación motora y gamma en la realización de ciertas actividades motoras (Cavanagh y Frank 2013), así como theta en el procesado de señales que entran en conflicto (Cavanagh et al. 2012). Se entiende como señales externas que entran en conflicto, por ejemplo, encontrarse con una pared y tener que dar la vuelta (a nivel motor) o encontrarse una flecha hacia la izquierda en una secuencia de flechas que apuntan todas a la derecha (a nivel cognitivo). En línea con lo anterior, el congelamiento de la marcha parece estar relacionado con el procesado de señales que entran en conflicto en una red de la región frontoparietal que sostiene el control cognitivo, lo que puede justificar la relación entre el congelamiento de la marcha y la discapacidad cognitiva en EP, demostrándose que el comportamiento en congelamiento de EP está asociado con un incremento de la actividad theta (Shine, J M et al. 2014). En la Figura 8 puede verse una representación gráfica del mecanismo propuesto para la congelación de la marcha. Durante la evolución de un episodio de congelación, hay un gran aumento de la actividad theta en el electrodo Cz, que se encuentra por encima de la corteza motora. A continuación, la actividad theta se extiende al electrodo Fz durante el cese de los pasos del paciente, lo que posiblemente refleja un aumento de la actividad theta en el área motora pre-suplementaria (pSMA) y las regiones conectadas. El desplazamiento de la actividad theta puede reflejar los siguientes mecanismos: conexiones anormales entre el pSMA y el núcleo subtalámico (STN) (1), mayor influencia del núcleo pedunculopontino (PPN) (2) o actividad asociada al acoplamiento oscilatorio entre el STN y el globo pálido (GP) (3). En última instancia, se propone que estas alteraciones en la señalización se manifiesten como una salida inhibitoria abrumadora sobre los generadores de patrones centrales (CPGs) que controlan la marcha (Shine et al. 2013).

Se cree que el córtex prefrontal medial (mPFC) controla el cambio de una acción automática a una controlada cuando se presenta un conflicto o cuando se acaba de cometer un error. Existe una creciente evidencia de que este proceso involucra una frecuencia específica de comunicación en la banda theta (4 – 8 Hz) entre el mPFC y el núcleo subtalámico (STN), consistiendo en el objetivo principal de la estimulación cerebral profunda (DBS) en EP (Cavanagh et al. 2011). En un estudio llevado a cabo con pacientes de EP con DBS (Zavala et al. 2016), dichos pacientes realizaron una tarea de tipo “Flanker” con flechas. Los registros revelaron una elevada coherencia de la fase de theta entre el mPFC y el STN durante las pruebas de “alto conflicto” en comparación con las de “bajo conflicto”, concluyendo que la sincronización de theta entre las estructuras

corticales y subcorticales puede jugar un papel importante en relación con la adaptación al conflicto y el error.

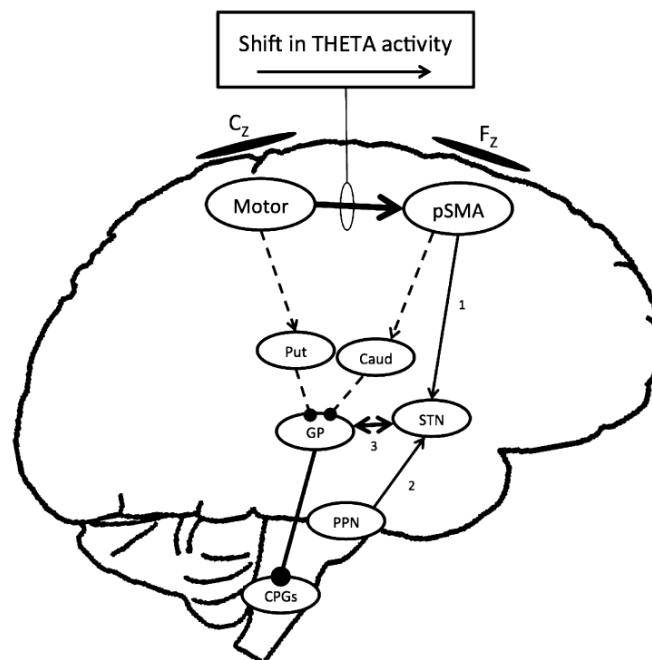


Figura 8: Mecanismo propuesto para la congelación de la marcha.

Motor: corteza motora; pSMA: área motora pre-suplementaria; Put: putamen; Caud: núcleo caudado; GP: globo pálido; STN: núcleo subtalámico; PPN: núcleo pedunculopontino; CPGs: generadores de patrones centrales. (Shine, J M et al. 2014).

Por otro lado, hay estudios que apuntan que determinados episodios de la EP están relacionados con un descenso de la banda theta y un aumento de la banda beta. Por ejemplo, en un trabajo (Singh et al. 2020) se concluyó que un grupo de pacientes con EP y síntomas de congelación de la marcha mostraron una disminución de la potencia de la banda theta y un aumento de la banda beta en el electrodo frontal medio (Cz) durante una tarea de pedaleo. Aunque esto puede entrar en conflicto con otros trabajos (Shine, J. M. et al. 2014), el estudio se llevó a cabo estando los pacientes en estado de “ON” cuando son tratados con levodopa, medicamento que produce ese efecto. En cualquier caso, parece que las oscilaciones de las bandas theta y beta en ciertas regiones del cerebro, como la frontal, se correlacionan con déficits motores y cognitivos (Wagner et al. 2016).

Diferentes estudios apuntan que el ratio theta/beta (TBR) influye en el control cognitivo (Angelidis et al. 2018) y está alterado en diferentes enfermedades, como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Bussalib et al. 2019), además de la EP (Piña-Fuentes et al. 2019).

El uso de ratios de potencia entre diferentes bandas del EEG se lleva estudiando desde hace tiempo. Algunos psicofisiólogos han sugerido que la relación theta y beta entre la

actividad del córtex pre-frontal en estado de reposo en el EEG podría dar una idea de los mecanismos del procesamiento motivacional desequilibrado en esa área (Barry, Clarke y Johnstone 2003). Un estudio (Schutter y Van Honk 2005) investigó si los ratios del EEG en estado de reposo de sujetos sanos predecirían la toma de decisiones en la tarea de juego de Iowa (Iowa-GT), un conocido marcador de desequilibrio motivacional, demostrando que los coeficientes de EEG más altos y más bajos se asociaron con estrategias de toma de decisiones desventajosas y ventajosas, lo que indica desequilibrios motivacionales en el comportamiento impulsado por la recompensa y el castigo, respectivamente. Este hallazgo proporciona la primera evidencia directa de que los ratios derivados del EEG pueden servir como marcadores biológicos de equilibrio y desequilibrio en la motivación.

Más concretamente, diversos estudios han encontrado en sujetos sanos una relación negativa entre el TBR y el control atencional (Putman et al. 2014), la orientación atencional (Morillas-Romero et al. 2015), el comportamiento inhibitorio (Putman et al. 2010) y la toma de decisiones motivadas (Massar, Kenemans y Schutter 2014). Estos resultados apoyan la idea de que el TBR es un biomarcador electrofisiológico potencialmente útil (Angelidis et al. 2016).

A la vista de un gran número de estudios revisados, parece consensuarse la idea de que el incremento de la actividad theta en estado de reposo es un signo de patología cerebral que se ha reportado en varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. En el caso concreto de la EP, se ha observado un enlentecimiento general del EEG, es decir, un aumento generalizado de la potencia de las bandas de baja frecuencia. Dada la importancia que tiene este fenómeno en la presente tesis, a continuación, se resumen los trabajos más destacados:

- Slowing of EEG in Parkinson's disease (Soikkeli et al. 1991): Estudio realizado con pacientes de EP con demencia, pacientes de EP sin demencia y con sujetos control, en el que se calcularon las potencias absolutas y relativas de las bandas delta, theta, alfa y beta y la frecuencia pico y media a partir de los registros de EEG tomados de la derivación T6-O2 (último eslabón de la cadena temporal exterior derecha Fp2→F8→T4→T6→O2 del montaje bipolar del EEG de doble banana, en el que la tensión de cada electrodo se enlaza y compara con la de uno adyacente para formar una cadena de electrodos). Se eligió esta derivación para registrar una buena muestra de actividad alfa sin la participación de actividad rítmica central (por ejemplo, ritmo mu). Se encontraron diferencias significativas en las potencias relativas del EEG entre los grupos de pacientes de EP con demencia, pacientes de EP sin demencia y sujetos control, como puede verse en

la Tabla 2. La potencia relativa de la banda delta estaba aumentada en el grupo de pacientes de EP con demencia en comparación, tanto con los pacientes de EP sin demencia, como con los controles. La potencia relativa en la banda theta estaba aumentada, encontrándose diferencias significativas no solo entre los pacientes con demencia y los controles, sino también entre los pacientes sin demencia y los controles. La potencia relativa de la banda alfa disminuyó en el grupo de pacientes con demencia en comparación con los controles y los pacientes sin demencia. Por último, la potencia relativa de la banda beta disminuyó en ambos grupos de pacientes, en comparación con los controles.

Tabla 2: Potencia relativa de los valores del EEG en pacientes de EP con demencia, pacientes de EP sin demencia y controles.

Valores expresados en media \pm desviación típica. Tabla adaptada de (Soikkeli et al. 1991).

Banda	Pacientes de EP con demencia (n=18)	Pacientes de EP sin demencia (n=18)	Controles (n=20)	ANOVA p-valor
Delta (1,46-3,91 Hz)	22,99 \pm 1,73 ^{*,**}	14,00 \pm 0,63	12,58 \pm 0,60	0,0001
Theta (4,15-7,32 Hz)	31,18 \pm 1,76 ^{*,**}	22,71 \pm 2,29 ^{***}	13,29 \pm 0,62	0,0001
Alpha (7,57-13,92 Hz)	32,69 \pm 2,34 ^{*,**}	45,60 \pm 2,14 ^{***}	52,04 \pm 1,47	0,0001
Beta (14,16-20,02 Hz)	13,15 \pm 0,97 ^{*,**}	17,69 \pm 1,16 ^{***}	22,09 \pm 0,91	0,0001
* p < 0,05, pacientes de EP con demencia vs. pacientes de EP sin demencia				
** p < 0,05, pacientes de EP con demencia vs. controles				
*** p < 0,05, pacientes de EP sin demencia vs. controles				

- The Relationship Between Slowing EEGs and the Progression of Parkinson's Disease (Morita et al. 2009): Primer estudio en evaluar la relación entre la progresión de la EP a través de los estadios de Hoehn y Yahr y el qEEG. Se midieron los valores absolutos de potencia para cuatro bandas de frecuencias, de delta a beta. Los electrodos se dividieron en seis localizaciones: Frontal Pole (Fp: Fp1 y Fp2), Frontal (F: F3, F4, F7, F8), Central (C: C3 y C4), Parietal (P: P3 y P4), Temporal (T: T3, T4, T5, T6) y Occipital (O: O1 y O2). Posteriormente se calculó la potencia espectral media de los electrodos de cada una de las seis localizaciones, para cada una de las bandas. El parámetro de análisis del EEG fue el ratio espectral obtenido como la suma de las potencias absolutas en la banda alpha (8,20-12,89 Hz) y beta (13,28-30,08 Hz), dividido de la suma de las potencias absolutas en las bandas delta (1,17-3,91 Hz) y theta (4,30-7,81 Hz). Se concluyó que el enlentecimiento del EEG muestra una correlación significativa con la progresión de los estadios Hoehn y Yahr en EP, siendo consistente con el concepto de progresión de EP de Braak (Braak et al. 2004).
- Relationship Between Slowing EEG and Cognitive Impairment in Parkinson Disease (Morita, Kamei y Mizutani 2011): complementa a un estudio anterior

(Morita et al. 2009), con la misma metodología. Se analizó la relación entre el resultado del Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh 1975) y el ratio espectral medido en los siguientes electrodos del EEG: Frontal Pole (Fp: Fp1 y Fp2), Frontal (F: F3, F4, F7, F8), Central (C: C3 y C4), Parietal (P: P3 y P4), Temporal (T: T3, T4, T5, T6) y Occipital (O: O1 y O2). Se consideró el ratio espectral como la suma de las potencias absolutas en la banda alpha (8,20-12,89 Hz) y beta (13,28-30,08 Hz), dividido de la suma de las potencias absolutas en las bandas delta (1,17-3,91 Hz) y theta (4,30-7,81 Hz). Se observó que la tasa de pacientes con enlentecimiento del EEG en cada electrodo aumentaba significativamente con una disminución en la puntuación MMSE (mayor deterioro cognitivo). La Tabla 3 recopila las correlaciones entre la edad, la duración desde el inicio de la enfermedad, la puntuación del MMSE y el estadio de Hoehn-Yahr, con el ratio espectral en cada localización de electrodos.

Tabla 3: Correlaciones entre la edad en el momento de la evaluación, la duración desde el inicio de la enfermedad, la puntuación del MMSE y el estadio de Hoehn-Yahr, con el ratio espectral en cada localización de electrodos.

Tabla adaptada de (Morita, Kamei y Mizutani 2011).

	Ratio Espectral					
	Fp	F	C	P	O	T
Edad (años)	r = -0,31 P = 0,005*	r = -0,32 P = 0,001*	r = -0,29 P = 0,002*	r = -0,28 P = 0,004*	r = -0,24 P = 0,012*	r = -0,33 P = 0,001*
Duración (meses)	r = -0,07 P = 0,46	r = -0,11 P = 0,28	r = -0,06 P = 0,57	r = -0,11 P = 0,28	r = -0,16 P = 0,09	r = -0,12 P = 0,23
Puntuación MMSE	r = 0,29 P = 0,003*	r = 0,31 P = 0,001*	r = 0,27 P = 0,007*	r = 0,31 P = 0,001*	r = 0,31 P = 0,002*	r = 0,34 P = 0,001*
Estadio Hoehn-Yahr	r = -0,27 P = 0,006*	r = -0,27 P = 0,005*	r = -0,21 P = 0,031*	r = -0,23 P = 0,016*	r = -0,26 P = 0,008*	r = 0,27 P = 0,005*

Las correlaciones entre la edad en el momento de la evaluación, la duración desde el inicio de la enfermedad, la puntuación del MMSE y el estadio de Hoehn-Yahr, con la relación espectral en cada localización de los electrodos se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Relación espectral: suma de los valores absolutos de potencia de las ondas α y β dividida por la suma de los valores absolutos de potencia de las ondas δ y θ . C: localización central; F: localización frontal; Fp: localización en polo frontal; MMSE: Mini-Mental State Examination; O: localización occipital; P: localización parietal; r: coeficiente de correlación; T: localización temporal.
*Estadísticamente significativo.

- Investigation of EEG abnormalities in the Early Stage of Parkinson's Disease (Han et al. 2013): Trabajo en el que se investigaron las anomalías de la actividad cerebral en la fase inicial de la EP. Para ello se registró el EEG en estado de reposo y con los ojos cerrados de pacientes con EP idiopática y controles sanos de la misma edad. Se observó un incremento en la potencia relativa de delta (0-4 Hz) y theta (4-8 Hz) y un descenso de alpha (8-13 Hz) y beta (13-30 Hz) en pacientes de EP frente a controles, como puede verse en la Figura 9, concluyendo que

descenso de la potencia relativa de la banda beta puede representar signos tempranos de disfunción subcortico-cortical en EP.

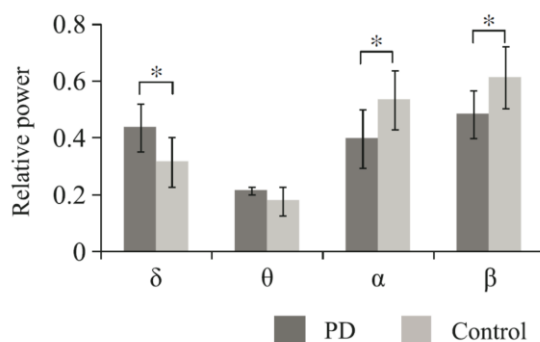


Figura 9: Potencias relativas (Relative Power) en las bandas δ , θ , α y β de las señales EEG para pacientes con EP (PD) y controles (Control) promediadas en los 20 electrodos.

Los errores estándar se representan con líneas verticales. *Diferencia significativa entre dos grupos con $P < 0,0025$ después de la corrección de Bonferroni. (Han et al. 2013).

- Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson's Disease (Cozac et al. 2016): Revisión que analiza las publicaciones que abordan el valor predictivo del qEEG en el contexto del deterioro cognitivo en la EP. Se buscó en la base de datos MEDLINE publicaciones relevantes desde el 01 de enero de 2005 hasta el 02 de marzo de 2015. Se concluyó que el incremento de las potencias espectrales en las bandas de frecuencia "lentas" < 8 Hz (delta y theta) y el descenso en las bandas de frecuencia "rápidas" (alpha, beta y menos significativa gamma) son marcadores espectrales del deterioro cognitivo relacionado con la EP. Más concretamente y desde un punto de vista topográfico, las regiones occipital, parietal y temporal muestran una mayor significación.
- Quantitative EEG (QEEG) measures differentiate Parkinson's disease (PD) patients from healthy controls (HC) (Chaturvedi et al. 2017): Estudio cuyo objetivo era encontrar qué parámetros del qEEG pueden distinguir mejor pacientes de EP con y sin deterioro cognitivo moderado, de individuos sanos, y encontrar un método óptimo para seleccionar características. Se registró el EEG de alta resolución (256 canales) en pacientes con EP y en controles sanos de edad similar, en estado de reposo y con los ojos cerrados. Se obtuvo la potencia relativa para cinco bandas de frecuencia: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa1 (8-10 Hz), alfa2 (10-13 Hz) y beta (13-30 Hz), como la relación entre la potencia de la señal dentro de una banda de frecuencia y la potencia total de la señal (1-30 Hz). Los resultados indican que las variables más importantes fueron la actividad theta en la región temporal izquierda y el ratio alfa1/theta en la región central izquierda.

- Altered EEG alpha and theta oscillations characterize apathy in Parkinson's disease during incentivized movement (Zhu et al. 2019): Trabajo en el que se exploran las características oscilatorias neurales y conductuales asociadas con una reducción del comportamiento motivado (apatía) en personas con EP. Se llevaron a cabo registros de EEG para examinar los cambios absolutos y relativos relacionados con eventos en la actividad oscilatoria neural de pacientes apáticos, pacientes no apáticos e individuos sanos mientras realizaban una tarea motora incentivada. Se concluyó que sujetos con EP apáticos muestran un incremento de las potencias relativas de las bandas alpha y theta en el estado basal antes de la prueba en comparación con sujetos con EP no apáticos y sujetos sanos. Esto sugiere que los sujetos con EP apáticos pueden necesitar superar una mayor actividad oscilatoria de base en alpha y theta para incentivar el movimiento.
- The Increase of Theta Power and Decrease of Alpha/Theta Ratio as a Manifestation of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease (Zawiślak-Fornagiel et al. 2023): Reciente estudio en el que se examinaron las funciones cognitivas en pacientes con EP, divididos en tres grupos cognitivos (normales, deterioro cognitivo medio y demencia), utilizando registros de EEG, enfocándose en las características asociadas con un deterioro cognitivo. Las regiones analizadas fueron Frontal (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz), Central (C3, C4, Cz), Temporal (F7, F8, T3, T4, T5, T6), Parietal (P3, P4, Pz) y Occipital (O1, O2). Se calculó la potencia absoluta y relativa en las bandas de frecuencia delta (0,5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), alfa bajo (8-10 Hz), alfa alto (10-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (30-45 Hz). Por otro lado, se obtuvo el ratio alfa/theta y relación de potencia espectral (SPR) $(\text{alfa} + \text{beta})/(\text{delta} + \text{theta})$. Los resultados más destacables, representados en la Figura 10, muestran un descenso en la potencia relativa de la banda beta en pacientes de EP con demencia en comparación con pacientes de EP con nivel cognitivo normal (Figura 10.A). También se observó un incremento de la potencia relativa de la banda theta en la región temporal izquierda, occipital izquierda y occipital derecha entre los mismos grupos (Figura 10.B). El ratio global alfa/theta disminuye significativamente en pacientes de EP con demencia frente a pacientes de EP normales (Figura 10.C), mientras que el SPR solo muestra diferencias significativas entre esos grupos en las regiones temporal y occipital de forma bilateral (Figura 10.D). Se concluyó que los deterioros cognitivos en EP se pueden detectar con qEEG en el que se pueden apreciar las siguientes características: enlentecimiento de la actividad de fondo, aumento de la potencia relativa de la banda theta, descenso de la potencia relativa de la banda beta, descenso del ratio alfa/theta.

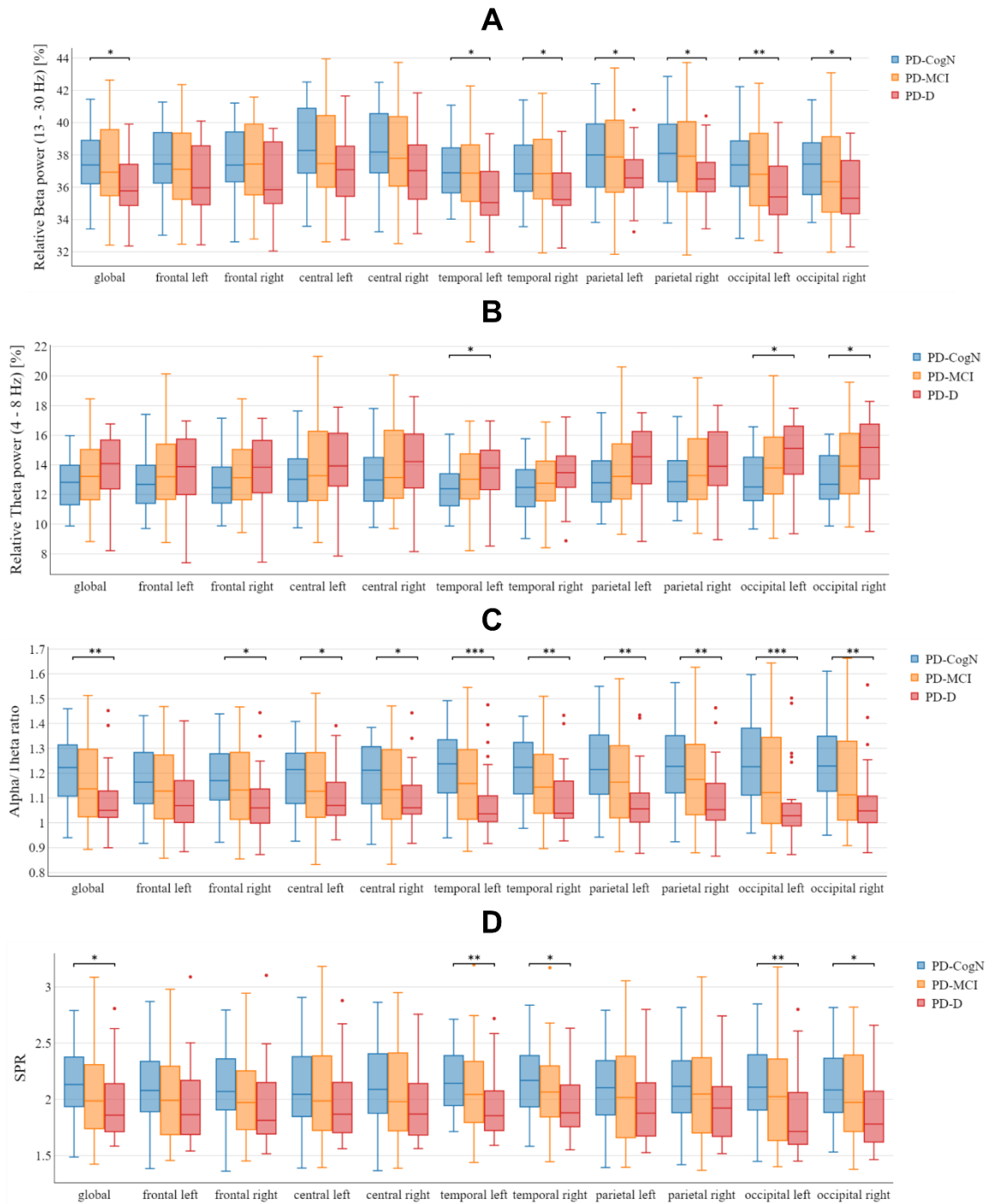


Figura 10: Resultados más importantes del estudio The Increase of Theta Power and Decrease of Alpha/Theta Ratio as a Manifestation of Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease.

Potencia relativa en la banda beta en las distintas áreas entre los grupos de pacientes con significación estadística resaltada (* p < 0,05, ** p < 0,01) (A). Potencia relativa en la banda theta en las diferentes áreas entre los grupos de pacientes con significación estadística (* p < 0,05) (B).

Ratio alfa/theta en las diferentes áreas entre los grupos de pacientes con significación estadística resaltada (* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001) (C). Relación de potencia espectral (SPR) en las diferentes áreas entre los grupos de pacientes con significación estadística destacada (* p < 0,05, ** p < 0,01). Figura adaptada de (Zawiślak-Fornagiel et al. 2023).

2.4.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA (MEG)

La magnetoencefalografía (MEG) es una prueba médica no invasiva que registra los campos magnéticos producidos por la actividad eléctrica del cerebro. Dado que puede medir la actividad cerebral a nivel profundo y que normalmente dispone de un gran número de canales de registro, se puede localizar la fuente de activación eléctrica por métodos computacionales. Gracias a la MEG se han podido identificar patrones anormales en la actividad cerebral de pacientes con EP.

Un estudio realizado con MEG en pacientes con EP (Timmermann et al. 2003) sugirió que la coherencia cerebro-muscular a una frecuencia de temblor de 4-6 Hz entre el Córtex Somatosensorial Secundario y el Córtex Parietal Posterior refleja una entrada aferente que se modula en el rango de frecuencia intrínseco de 8 ± 12 Hz del sistema sensoriomotor. Esto demuestra una actividad oscilatoria relacionada con el temblor dentro de la red cerebral, con un acoplamiento anormal en un bucle cerebelo-diencefálico-cortical y áreas corticales motoras (M1, SMA/CMA, PM) y sensoriales (SII, PPC) contralaterales a la mano temblorosa. La frecuencia principal del acoplamiento cerebro-cerebral corresponde al doble de la frecuencia del temblor.

Se ha demostrado que los pacientes con EP en estadios tempranos tienen una ralentización generalizada de la actividad MEG de fondo en relación con sujetos control, caracterizada por un aumento generalizado de la potencia theta y alfa baja, así como una pérdida de potencia beta en todas las regiones de interés (Frontal Izquierda, Frontal Derecha, Central Izquierda, Central Derecha, Parietal Izquierda, Parietal Derecha, Occipital Izquierda, Occipital Derecha, Temporal Izquierda, Temporal Derecha) excepto en la Frontal y una pérdida de potencia gamma en todas las regiones de interés excepto en la Occipital Derecha (Stoffers et al. 2007). En este mismo estudio también se determinó que en los pacientes con terapia de levodopa, el cambio del estado "OFF" al "ON" se asoció con disminuciones en la potencia theta Frontal Derecha, beta Occipital Izquierda y gamma Temporal Izquierda y un aumento en la potencia gamma Parietal Derecha. En otro estudio (Bosboom et al. 2006) se determinó que en los pacientes de EP sin demencia, la potencia relativa de theta estaba difusamente aumentada y la de beta disminuida en relación con los controles, mientras que la potencia relativa de gamma estaba disminuida en los canales central y parietal. Por otro lado, en los pacientes con demencia se encontró un aumento difuso de la potencia relativa de la banda delta y, en menor medida, de theta, así como una disminución de la potencia relativa de alpha, beta y, en menor medida, gamma, en comparación con el grupo de EP sin demencia.

En un estudio longitudinal (Olde Dubbelink et al. 2013) se observó un progresivo enlentecimiento de la actividad oscilatoria cerebral en pacientes con EP inicialmente sin

demencia, independientemente de los factores de la edad. El análisis por bandas de frecuencia reveló el aumento de la potencia relativa de la banda theta a lo largo del tiempo y un descenso en alpha1 y alpha2. En pacientes con EP, el descenso del rendimiento cognitivo se asoció con incrementos en la potencia relativa de delta y theta, así como descensos en alpha1, alpha2 y gamma, mientras que el incremento del deterioro motor solo se asoció con el incremento de la potencia relativa de la banda theta.

También se han realizado estudios con MEG para estudiar otros síntomas de la EP, como por ejemplo el que mostró en un subgrupo de pacientes de EP con alucinaciones visuales una ralentización de la actividad cerebral en estado de reposo con un aumento de la actividad theta, y una disminución simultánea de la actividad beta y gamma, lo que podría indicar que la disfunción colinérgica central es el mecanismo subyacente de las alucinaciones visuales en la EP (Dauwan et al. 2019).

2.4.3. IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (IRMf)

La imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) es una técnica clínica y de investigación que muestra en imágenes regiones cerebrales activas, por ejemplo, al ejecutar una tarea determinada.

La IRMf ha servido para demostrar, en la línea con otras técnicas aplicadas en neurociencia, que el deterioro cognitivo en la EP se asocia con la reducción de la conectividad en las redes relevantes para la cognición, sobre todo la red de modo por defecto. Las alteraciones específicas de la conectividad funcional pueden contribuir al deterioro cognitivo en los pacientes de Parkinson y pueden ser un prometedor biomarcador futuro (Wolters et al. 2019).

Las posibilidades de la utilización de la IRMf en EP siguen en continuo desarrollo. Un reciente estudio clínico desarrolló un clasificador automático para distinguir diferentes subtipos motores de la enfermedad de Parkinson (EP) basado en índices multinivel de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo, demostrando que este método podría servir como un enfoque alternativo para clasificar automáticamente los subtipos clínicos en la EP a nivel individual (Pang et al. 2021).

2.5. CONCLUSIONES

Se han publicado numerosos trabajos basados en la suposición de que determinados estímulos pueden producir un efecto de arrastre de las ondas cerebrales, sincronizando la actividad eléctrica cerebral a la frecuencia de dichos estímulos. La estimulación mediante ritmos binaurales es una de las técnicas más importantes de arrastre auditivo. Por otro lado, gracias al desarrollo de métodos aplicables en estudios neurocientíficos,

como el análisis cuantitativo del EEG, se han descubierto cambios en la actividad eléctrica cerebral asociados a diferentes patologías y, además, es posible realizar un seguimiento de los cambios de dicha actividad debidos al efecto de intervenciones como neurofeedback y/o medicación.

A la vista de lo anteriormente descrito, en este trabajo de tesis se van a estudiar los efectos a largo plazo de la estimulación acústica mediante ritmos bianurales en la enfermedad de Parkinson. Con ese fin, se va a utilizar el análisis cuantitativo del EEG para estudiar las alteraciones en la actividad eléctrica cerebral en pacientes de EP, permitiendo desarrollar una metodología de trabajo que pueda validarse verificando la hipótesis de partida de esta tesis. Esto facilitará llevar a cabo un estudio longitudinal donde se estudien los efectos de esta estimulación acústica a nivel de EEG. Por último, se realizará un estudio enfocado en la evaluación de los efectos de esta intervención sobre los síntomas motores de la EP.

3. ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN ESTADO BASAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

3.1. INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han apuntado que los pacientes con EP tienen un enlentecimiento del EEG debido a un incremento de potencia en las bandas de baja frecuencia (Morita et al. 2009; Morita, Kamei y Mizutani 2011; Han et al. 2013; Cozac et al. 2016) y, más concretamente, de la banda theta (Soikkeli et al. 1991; Zawiślak-Fornagiel et al. 2023). La hipótesis de partida de esta tesis se basa en la posibilidad de producir cambios a largo plazo en la actividad eléctrica cerebral de pacientes de Parkinson, concretamente la reducción de la potencia de la banda theta, por medio de una estimulación acústica binaural en el rango de frecuencias de la banda beta. Para contrastar este punto de partida, se ha realizado un estudio que permita verificar que los pacientes de EP tienen una potencia mayor en la banda theta que los individuos sanos, definiendo una metodología que permita realizar estudios a nivel de EEG. Este estudio consiste en registrar la actividad eléctrica cerebral en estado basal durante una sesión de 3 minutos, por medio del EEG, en ambos grupos de sujetos, enfermos de EP e individuos sanos. Posteriormente se calcula la potencia relativa de la banda theta, tanto en las zonas de interés de la corteza cerebral, como a nivel global de la misma. Finalmente se analizan y discuten los resultados obtenidos.

3.2. MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se describen los recursos y la metodología necesarios para llevar a cabo el estudio.

3.2.1. PARTICIPANTES

En este estudio participaron 12 pacientes de EP y 17 sujetos sanos, todos ellos voluntarios. En el caso del grupo de EP, se eligieron según los siguientes criterios:

- Diagnóstico de la EP según Criterios de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (*Movement Disorder Society - MDS*).
- Sin deterioro cognitivo, evaluando este aspecto si obtuvieron una puntuación superior a 24 en el Mini Examen del Estado Mental (*Mini Mental State Examination - MMSE*).
- No haber sido operado de su enfermedad, incluida la implantación de un dispositivo de Estimulación Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation - DBS*).
- Buena respuesta clínica a levodopa y/o agonistas dopaminérgicos.
- Estadios entre 1 y 3 según la escala de Hoehn y Yahr (Hoehn y Yahr 1967).

La Tabla 4 muestra las características de edad y sexo de los participantes.

Tabla 4: Características de edad y sexo de los participantes.

Grupo	Edad	Sexo (M/F)
EP (n=12)	58,75 ± 10,71	8/4
Sanos (n=17)	25,65 ± 4,65	10/7

3.2.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

En este estudio se registró en una única sesión el estado basal del EEG de los participantes durante 3 minutos. El registro se llevó a cabo tras la colocación del gorro que contiene los 29 electrodos (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T7, T8, P7, P8, Fz, Cz, Pz, FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10) a través de los cuales se obtienen las señales de la actividad cerebral, según la versión ampliada del Sistema Internacional 10-20 (Figura 11), mientras el sujeto estaba sentado, relajado y con los ojos cerrados.

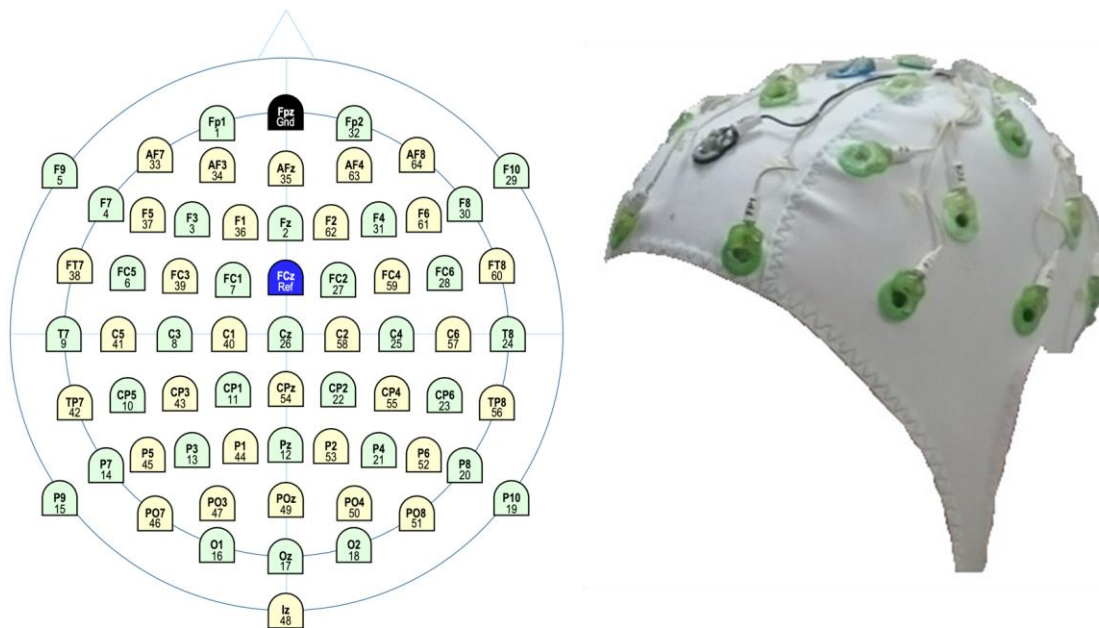


Figura 11: Distribución de los 29 canales en el gorro del EEG de acuerdo con la versión extendida del Sistema Internacional 10-20 (izquierda) y gorro de EEG (derecha).

3.2.3. EEG

En la colocación del gorro del EEG se tuvo en cuenta mantener las impedancias por debajo de los 10 k Ω en cada uno de los 29 canales que formaban el gorro pasivo "BrainCap MR 3-0 32Ch Standard". El registro se realizó con una tasa de muestreo de 500 muestras por segundo y se utilizó un amplificador QuickAmp con el grabador Brain Vision Recorder (Brain Products, Múnich, Alemania).

Para el tratamiento y procesado de la señal del EEG se utilizó el software Brainstorm (Tadel et al. 2011), donde:

- Se preprocesaron los datos, eliminando primero el ruido de la red eléctrica y sus armónicos mediante filtros *notch* a 50, 100 y 150 Hz y, posteriormente, aplicando un filtro de paso de banda de fase lineal FIR entre 2 y 45 Hz con el fin de acotar el ancho de banda de interés.
- Se inspeccionó visualmente la señal de cada canal de EEG, rechazando los segmentos con artefactos transitorios de ruido muscular o eléctrico.
- Se aplicó el Análisis de Componentes Independientes (ICA) (Onton et al. 2006) para omitir las componentes "no neuronales" (actividad ocular o muscular).
- Se calculó la densidad espectral de potencia (PSD) para cada bloque y canal por el método de Welch, utilizando una longitud de ventana de 4 s y un solapamiento entre ventanas del 50 %. Para el cálculo de la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) se normalizó la potencia absoluta en cada banda tomando como referencia la suma de las potencias absolutas dentro del rango de frecuencias correspondiente de la señal filtrada, obteniéndola para cada electrodo de cada individuo.

3.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico del EEG se llevó a cabo comparando la RP_{θ} en estado basal del grupo de EP y del grupo de Sanos, de la siguiente forma:

- Para cada individuo, se calculó la RP_{θ} media en los siguientes grupos de electrodos:
 - Por zonas de interés: la Figura 12 muestra las zonas de interés con sus respectivos electrodos, siguiendo otros trabajos recogidos en la literatura (Morita et al. 2009; Zawíslak-Fornagiel et al. 2023):
 - Zona Central (C3, C4).
 - Zona Frontal (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8).
 - Zona Temporal (T7, T8, P7, P8).
 - Zona Parietal (P3, P4).
 - Zona Occipital (O1, O2).

- A nivel global con los 29 electrodos del gorro (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T7, T8, P7, P8, Fz, Cz, Pz, FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10).
- Se calculó la media de la RP_{θ} para cada zona de interés y a nivel global, en cada grupo de individuos (EP y Sanos).
- Se analizó si había diferencias significativas entre los dos grupos (EP y Sanos). Para realizar este análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), aplicando la prueba de rangos con signo de Wilcoxon y tomando como significativos los resultados con un p-valor inferior a 0,05.

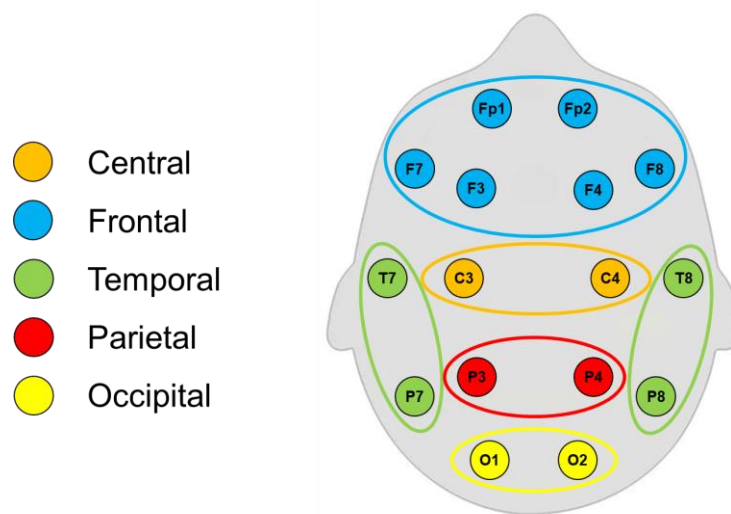


Figura 12: Zonas de interés para analizar la RP_{θ} del EEG en estado basal en individuos con EP y en sanos.

3.2.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La metodología de este estudio se desarrolló de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y obtuvo una evaluación positiva por parte del Comité de Ética de la Universidad Politécnica de Madrid antes de proceder a la parte experimental. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su participación.

3.3. RESULTADOS

La Tabla 5 resume los resultados obtenidos al comparar la RP_{θ} basal del EEG de individuos con EP y sanos. Puede observarse que la RP_{θ} es mayor en el grupo de EP que en el de Sanos, excepto en la zona frontal. La única diferencia significativa se produce en la zona parietal, con un incremento del 7,01 % en el grupo de EP con respecto al grupo de Sanos. Con el fin de analizar la distribución de los datos, la Figura 13 muestra gráficamente las características de cada grupo (EP y Sanos) para cada zona de interés y a nivel global.

ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN ESTADO BASAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Tabla 5: Resultados obtenidos al comparar la RP_{θ} basal del EEG del grupo de EP y el de Sanos.

Zona	RP_{θ} media (EP)	RP_{θ} media (Sanos)	Diferencia RP_{θ} media	p-valor
Central	15,57 %	14,63 %	0,95 %	0,690
Frontal	15,35 %	17,13 %	-1,78 %	0,132
Temporal	19,43 %	13,42 %	6,02 %	0,156
Parietal	18,05 %	11,04 %	7,01 %	0,017*
Occipital	19,67 %	13,79 %	5,88 %	0,077
Global	17,05 %	14,40 %	2,65 %	0,565

Nota: Las diferencias significativas ($p < 0,05$) están representadas por un asterisco (*).

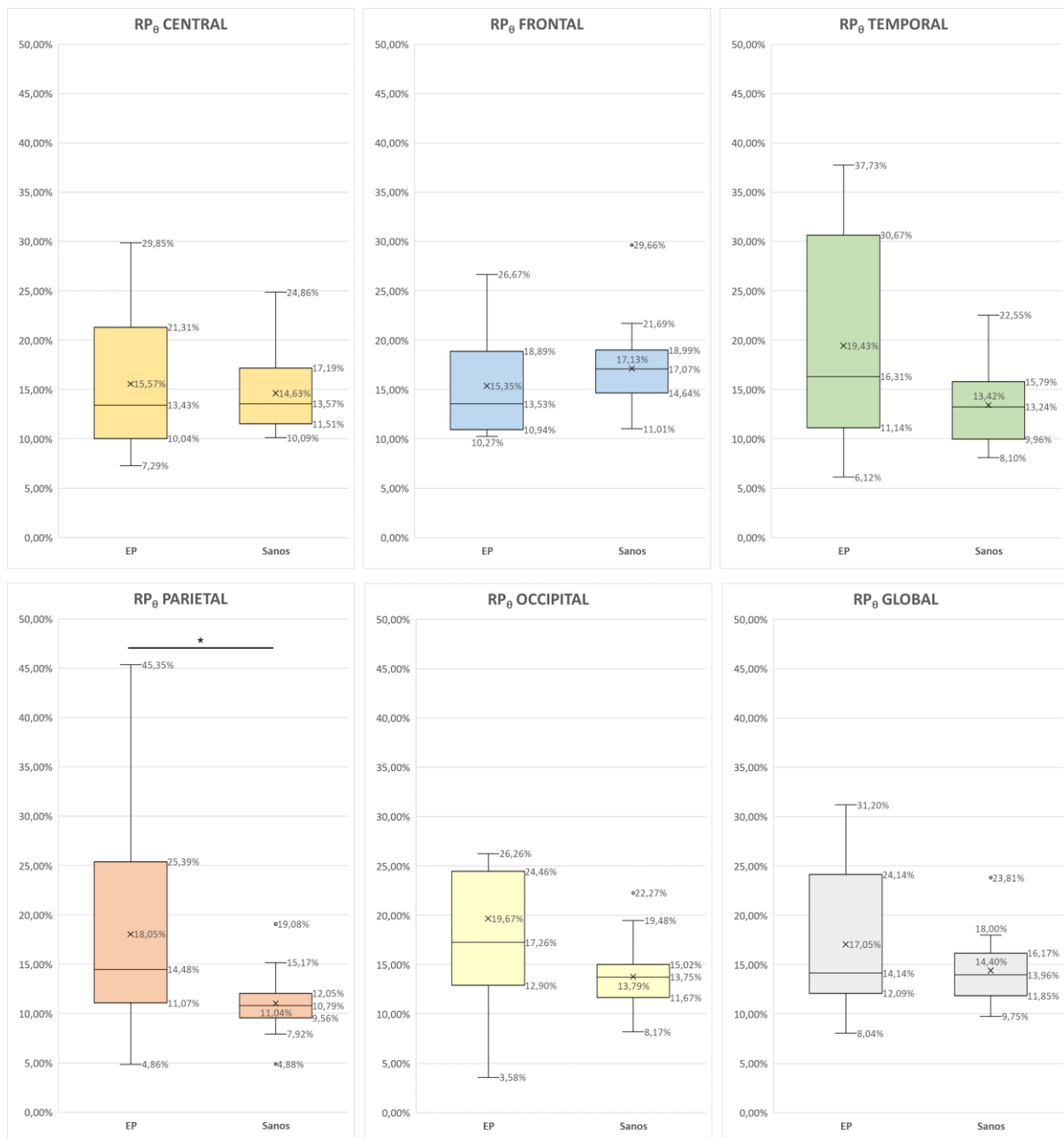


Figura 13: Distribución de datos para cada grupo (EP y Sanos) en cada zona y a nivel global.

"*" indica diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,05$

3.4. DISCUSIÓN

En este estudio se ha llevado a cabo un análisis cuantitativo del EEG (qEEG) para comparar la RP_{θ} basal en individuos con EP y en individuos sanos, en una única sesión. El objetivo fue confirmar que los enfermos de EP tienen una actividad cerebral incrementada en la banda theta, que contribuye al enlentecimiento del EEG característico de esta enfermedad (Morita et al. 2009; Soikkeli et al. 1991; Zawíslak-Fornagiel et al. 2023).

Los resultados muestran que hay una diferencia en la RP_{θ} entre el grupo de pacientes con EP y el grupo de individuos sanos. Se ha observado que los pacientes de Parkinson tienen una potencia relativa en la banda theta más elevada en las zonas central, temporal, parietal, occipital y a nivel global, siendo significativo el incremento en la zona parietal, con un p-valor de 0,017. Sin embargo, en la zona frontal se observó un descenso no significativo.

La literatura recoge diversos estudios que relacionan la actividad del EEG con la edad. Se ha sugerido que, en individuos sanos, el ratio de potencia theta/beta disminuye con la edad (Finley et al. 2022) y que el descenso de la potencia de theta en la región "medial fronto-central" está relacionada con el envejecimiento (Yordanova, Falkenstein y Kolev 2020). Por otro lado, el incremento de la actividad theta en personas mayores indica una disfunción cognitiva y una sospecha de demencia, por ejemplo, el enlentecimiento relacionado con la edad en el inicio motor parece estar vinculado con un incremento de la actividad theta dentro del área sensoriomotora (Frolov et al. 2020). Sin embargo, otros estudios (Cesnaite et al. 2023) no observaron una relación significativa entre la potencia de la banda theta y la edad, poniendo de manifiesto las inconsistencias que hay en la literatura, en la que se pueden encontrar trabajos en los que la potencia de la banda theta aumenta (Babiloni et al. 2006; Ishii et al. 2018) o disminuye (Vlahou et al. 2014) con la edad. Estas discrepancias en la literatura pueden deberse a diferentes aproximaciones metodológicas (Cesnaite et al. 2023), como por ejemplo la rigidez en la elección de las bandas de frecuencia de estudio o la necesidad de considerar las componentes rítmicas y no rítmicas en el cálculo de la densidad espectral de potencia cuando se estiman las alteraciones del EEG en estado basal relacionadas con la edad.

Con el fin de comparar los resultados del presente estudio con los obtenidos en otros trabajos similares, la Tabla 6 muestra las diferencias metodológicas más importantes, así como las conclusiones obtenidas.

ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN
ESTADO BASAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Tabla 6: Diferencias metodológicas con otros estudios similares y conclusiones.

Estudio	Grupos a comparar	Edades individuos	Regiones del EEG	Parámetro a comparar	Conclusiones
(Soikkeli et al. 1991)	Sanos EP sin demencia EP con demencia	71,10 ± 7,60	Temporal derecha	RP _θ Diferencias significativas p < 0,05	Aumento significativo RP _θ EP con demencia > EP sin demencia > Sanos
(Han et al. 2013)	EP sin demencia	57,20 ± 7,70 (EP) 58,80 ± 8,60 (Sanos)	Global	RP _δ RP _θ RP _α RP _β Diferencias significativas p < 0,0025	Aumento significativo en todas las bandas menos en θ
(Morita et al. 2009)	EP sin demencia en función del estadio H&Y Grupo 1 estadio I-II Grupo 2 estadio III Grupo 3 estadio IV-V	Media hombres 67,9 Media mujeres 67,7	Central Frontal Temporal Parietal Occipital	Ratio de potencia espectral $\frac{\alpha + \beta}{\delta + \theta}$ Diferencias significativas p < 0,05	A medida que aumenta el estadio, disminuye el ratio de potencia espectral Zona parietal p = 0,017 Se observan diferencias entre grupos Zona parietal p = 0,041
(Morita, Kamei y Mizutani 2011)	EP con un estadio H&Y medio de 2,68 Grupo 1 MMSE 28-30 Grupo 2 MMSE 24-27 Grupo 3 MMSE <24	Media hombres 67,6 Media mujeres 67,6	Central Frontal Temporal Parietal Occipital	Ratio de potencia espectral $\frac{\alpha + \beta}{\delta + \theta}$ Diferencias significativas p < 0,05	A medida que aumenta el deterioro cognitivo, disminuye el ratio de potencia espectral Zona parietal p = 0,004 Se observan diferencias entre grupos Zona parietal p = 0,015

Independientemente de las diferencias metodológicas encontradas con otros trabajos similares, mostradas en la Tabla 6, los resultados obtenidos en el presente estudio son coherentes con dichos trabajos:

- En el primer estudio (Soikkeli et al. 1991), solo se explora la región temporal derecha, aunque se obtienen valores de RP_θ (22,71 % ± 2,29 % en pacientes con EP sin demencia, 13,29 ± 0,62 % en sujetos sanos) similares a los del presente estudio en la zona temporal (19,43 % ± 10,38 % en pacientes con EP sin demencia, 13,42 ± 3,77 % en sujetos sanos).

- En el segundo estudio (Han et al. 2013), se hace una comparación similar entre pacientes con EP sin demencia y sujetos sanos, encontrándose un aumento global de la potencia relativa en las bandas delta, theta, alpha y beta. Estos aumentos son significativos excepto en la banda theta. En este caso hay que tener en cuenta que se utilizó un p-valor muy restrictivo ($p < 0,0025$), frente al habitual $p < 0,05$. Los valores de RP_{θ} a nivel global (alrededor de un 20 % para pacientes de EP y de un 18 % para sujetos sanos) fueron similares a los del presente estudio ($17,05 \% \pm 7,33 \%$ en pacientes con EP sin demencia, $14,40 \pm 3,49 \%$ en sujetos sanos).
- En el tercer estudio (Morita et al. 2009), en lugar de comparar individuos enfermos con sanos, se comparan pacientes de EP agrupados según el estadio H&Y de la enfermedad. Por otro lado, el parámetro que se utiliza es el ratio de potencia espectral $\frac{\alpha+\beta}{\delta+\theta}$. Se concluye que a medida que aumenta el estadio de la enfermedad, disminuye dicho ratio, implicando que aumenta la potencia de las frecuencias más bajas. Se observan diferencias significativas entre los diferentes grupos en la zona parietal, donde también se ha encontrado un aumento significativo de la RP_{θ} en el presente estudio, entre pacientes de EP sin demencia e individuos sanos.
- En el cuarto estudio (Morita, Kamei y Mizutani 2011), se comparan pacientes de EP agrupados según el nivel de deterioro cognitivo, medido a través del Mini-Mental State Examination (MMSE). El parámetro utilizado es el ratio de potencia espectral $\frac{\alpha+\beta}{\delta+\theta}$. Se observa que a medida que aumenta el deterioro cognitivo (menor puntuación del MMSE), disminuye dicho ratio, implicando que aumenta la potencia de las frecuencias más bajas. Se observan diferencias significativas entre los diferentes grupos en la zona parietal, donde también se ha encontrado un aumento significativo de la RP_{θ} en el presente estudio, entre pacientes de EP sin demencia e individuos sanos.

Los resultados obtenidos en este estudio preliminar también son coherentes con otros trabajos encontrados en la literatura, al observarse un aumento generalizado de la RP_{θ} en las regiones central, relacionada con el córtex motor (Yip y Lui 2023), temporal, relacionada con el déficit dopaminérgico (Zhou et al. 2020), parietal, donde se percibe la acción y la emoción (Arioli et al. 2022), y occipital, donde se responde a estímulos característicos como la forma, el movimiento, la velocidad, la orientación y la dirección (Nehmad 1998). El único aumento significativo se ha encontrado en la región parietal, siendo congruente con una revisión sistemática que analizó las publicaciones que abordan el valor predictivo del qEEG en el contexto del deterioro cognitivo en EP (Cozac

et al. 2016), concluyendo que el incremento de las potencias espectrales en las bandas de frecuencia lentas (delta y theta) son marcadores espectrales del deterioro cognitivo relacionado con la EP, siendo la región parietal una de las que muestra mayor significación. Por otro lado, se observó un descenso no significativo en la región frontal, relacionada con el comportamiento dirigido a objetivos (Friedman y Robbins 2022). Esto puede estar relacionado con un estudio (Cummins y Finnigan 2007), en el que se detectó un aumento de la RP_{θ} en individuos jóvenes significativamente mayor que en individuos mayores en los electrodos centrales, sugiriendo que la potencia de la banda theta en la zona frontal puede constituir un marcador neurofisiológico de cambios en las redes cognitivas.

A pesar de observar un incremento generalizado de la RP_{θ} en el grupo de EP en comparación con el grupo de sanos, el hecho de no encontrar diferencias significativas en los resultados puede deberse fundamentalmente a la mayor dispersión de los valores de RP_{θ} encontrados en el grupo de EP que en el grupo de sanos, como puede verse en la Figura 13. Esto está relacionado con otros trabajos que concluyen que la RP_{θ} en EP está elevada y su valor se incrementa conforme lo hace el deterioro cognitivo (Soikkeli et al. 1991; Morita, Kamei y Mizutani 2011; Cozac et al. 2016; Chaturvedi et al. 2017; Zawislak-Fornagiel et al. 2023), por lo que dentro del grupo de EP pueden encontrarse individuos con diferentes niveles de deterioro cognitivo. Futuros trabajos deberían considerar las características electrofisiológicas, así como sus interrelaciones, para una evaluación comprensiva de la asociación entre edad, actividad neuronal y rendimiento cognitivo (Cesnaite et al. 2023).

3.5. LIMITACIONES

La primera limitación del presente estudio es la escasa significación estadística, que solo se ha encontrado para la zona parietal, principalmente por el reducido tamaño de la muestra y la gran variabilidad de la RP_{θ} encontrada en el grupo de EP, aunque estudios similares recientes (Cesnaite et al. 2023) tampoco encontraron una relación significativa entre la potencia de la banda theta y la edad.

La segunda limitación es la diferencia de edad media entre el grupo de EP y el grupo de sanos, ya que hubiese sido deseable haber podido contar con un grupo de sanos de edades similares a los del grupo de EP. A pesar de que esto puede suponer una limitación importante, algunos trabajos recogidos en la literatura concluyen que el procesamiento neuronal, concretamente en las bandas theta y alfa, es similar en individuos sanos jóvenes y mayores (Nguyen et al. 2020), y que no hay una relación significativa entre la RP_{θ} y la edad en individuos sanos (Cesnaite et al. 2023).

3.6. CONCLUSIONES

En este estudio se ha observado que la RP_{θ} en estado basal es más elevada de forma generalizada en el grupo de pacientes con EP que en individuos sanos, aunque el único aumento significativo se ha encontrado en la zona parietal, y se ha localizado un descenso no significativo en la zona frontal. La escasa significación puede deberse a las limitaciones del estudio comentadas anteriormente. Futuros trabajos deberían mejorar la metodología para relacionar la actividad neuronal con la edad y la capacidad cognitiva, lo cual permitiría establecer con mayor precisión el grupo objetivo al que deberían dirigirse los protocolos de estimulación acústica aquí estudiados.

En cualquier caso, los resultados obtenidos en este estudio preliminar han permitido confirmar los resultados que mostraba la literatura en cuanto a las alteraciones en la actividad neuronal en la EP, que es uno de los pilares de la hipótesis de partida de esta tesis doctoral. Este estudio además permitió poner en marcha los métodos y medios necesarios para realizar estudios a nivel de EEG en enfermos de Parkinson y sujetos sanos, así como familiarizarse con la metodología y particularidades de dichos estudios.

4. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA ESTIMULACIÓN ACÚSTICA BINAURAL EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

4.1. INTRODUCCIÓN

En un estudio transversal previo realizado anteriormente en el grupo de investigación en el que se ha desarrollado esta tesis (Gálvez et al. 2017), se aplicó una estimulación con BB a 14 pacientes con EP en una única sesión para investigar su influencia sobre diversos síntomas de la enfermedad y sobre el EEG, concluyendo que el protocolo de estimulación acústica era efectivo, disminuyendo la potencia relativa de la banda theta.

El objetivo principal de esta tesis doctoral consiste en estudiar los efectos a largo plazo de la estimulación acústica mediante ritmos binaurales en la banda beta, en pacientes de EP. Para ello, se evalúa si los efectos observados a nivel de EEG en el estudio mencionado se mantienen al someter a los pacientes a una estimulación regular durante un periodo de tiempo de seis meses.

El presente estudio longitudinal analiza los efectos de la estimulación acústica con BB, en pacientes de EP y a lo largo del tiempo. Los participantes ($n = 12$, edad $58,75 \pm 10,71$, estadio $2,17 \pm 0,75$ en la escala de Hoehn y Yahr) escucharon los BB durante 10 min al día, 3 días a la semana, a lo largo de seis meses, siendo evaluados 3 veces durante este periodo mediante pruebas de electroencefalografía (EEG), cognitivas (PD-CRS), de calidad de vida (PDQ-39) y de disminución del efecto de la medicación (WOQ-19). Durante cada evaluación (basal, y después de 3 y 6 meses), se analizó la potencia relativa en la banda theta antes, durante y después de la estimulación. Centrando el análisis en la corteza motora, los resultados obtenidos han confirmado la hipótesis inicial para la primera sesión, de forma similar al estudio transversal previo, pero han mostrado un efecto de habituación disminuyendo su eficacia con el tiempo. Asimismo, se han detectado diferentes efectos entre individuos, ya que algunos reaccionan de la forma esperada desde el principio, mientras que otros reaccionan de forma contraria al principio, mostrando después una tendencia hacia el resultado esperado. En cualquier caso, la potencia relativa de la banda theta se redujo entre la primera y la última sesión en más de la mitad de los participantes, aunque con valores muy diferentes. También se han observado cambios sutiles en algunos ítems de las pruebas PD-CRS, PDQ-39 y WOQ-19.

4.2. MATERIALES Y MÉTODOS

4.2.1. PARTICIPANTES

El estudio se realizó con pacientes de EP voluntarios reclutados de la Asociación Parkinson de Madrid ($n=13$), el Hospital Universitario Ramón y Cajal ($n=10$) y la Universidad Politécnica de Madrid ($n=46$) (miembros activos, personal jubilado y familiares con la enfermedad). Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Diagnóstico de la EP según Criterios de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (*Movement Disorder Society - MDS*).
- Puntuación del Mini Examen del Estado Mental (*Mini Mental State Examination - MMSE*) superior a 24, es decir, sin deterioro cognitivo.
- No haber sido operado de su enfermedad, incluida la implantación de un dispositivo de Estimulación Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation - DBS*).
- Antecedentes de buena respuesta clínica a levodopa y/o agonistas dopaminérgicos.
- Audiometría normal sin correcciones.
- Estadios 1-3 de la escala de Hoehn y Yahr (Hoehn y Yahr 1967), ya que suelen responder mejor a todo tipo de tratamientos y además sufren periodos OFF muy cortos o incluso inexistentes. El diagnóstico de EP se realizó según los Criterios de Diagnóstico Clínico del *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Hughes et al. 1992).

Tras evaluar su elegibilidad, 57 fueron excluidos: 2 estarían fuera de la ciudad durante el estudio, 2 declinaron participar en el mismo y 53 no cumplían alguno de los criterios de inclusión. Por tanto, 12 pacientes se sometieron a las sesiones experimentales en la Asociación Parkinson de Madrid.

Todos los participantes realizaron todas las pruebas programadas y no interrumpieron su medicación habitual durante el estudio. Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Características basales de los pacientes.

Edad	Sexo (M/F)	H & Y	Diagnóstico	Lateralidad (R/L)
58,75 ± 10,71	8/4	2,17 ± 0,75	6,17 ± 5,18	7/5

H&Y: Estadio de avance de la enfermedad según la escala Hoehn and Yahr scale; Diagnóstico: nº de años desde que se realizó el diagnóstico; Lateralidad: R (derecha) / L (izquierda).

4.2.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

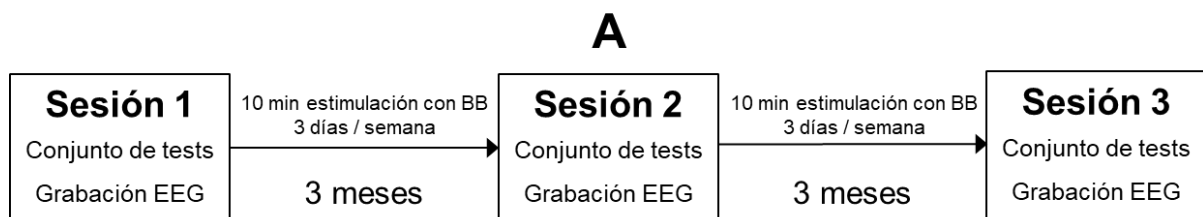
Este estudio se diseñó como un estudio longitudinal de seis meses, de tipo experimental no controlado. Como se muestra esquemáticamente en la Figura 14.A, la intervención consistió en escuchar una estimulación acústica de 10 minutos basada en ritmos binaurales tres días a la semana durante 6 meses, con tres evaluaciones: al inicio, mitad y fin de dicho periodo.

Los pacientes se auto-administraron la estimulación, previa instrucción por parte del equipo de investigación, indicándoles que se la aplicaran a la misma hora del día (por

ejemplo, después del desayuno, la comida u otra actividad diaria) (Ellis et al. 2005) para crear una rutina. Tenían que escuchar la estimulación en estado de reposo (sentados en una silla o tumbados en la cama) utilizando un reproductor MP3 especialmente calibrado y auriculares.

Las evaluaciones se realizaron al principio (Sesión 1), al cabo de 3 meses (Sesión 2) y al final del estudio (Sesión 3), todas ellas durante la franja horaria comprendida entre las 10:00 y las 14:00 horas. Todas las sesiones de evaluación tenían la misma estructura:

- Cuestionarios antes de la estimulación: PD-CRS, PDQ-39 y WOQ-19, evaluados por el equipo de investigación.
- Colocación del gorro del EEG al sujeto, según muestra la Figura 15.
- Registro basal del EEG antes (PRE), durante (SOUND) y después (POST) de la estimulación (Figura 14.B), mientras el sujeto estaba sentado, relajado y con los ojos cerrados, como puede verse en la Figura 16.



B

PROTOCOLO DE GRABACIÓN DEL EEG EN CADA SESIÓN		
PRE GRABACIÓN Estado basal sin sonido	SOUND GRABACIÓN Estimulación activa	POST GRABACIÓN Estado basal sin sonido
3 min	10 min	3 min

Figura 14: Esquema general del estudio longitudinal.

(A) Estructura temporal de las sesiones de evaluación. (B) Protocolo de registro del EEG para cada sesión.



Figura 15: Colocación del gorro del EEG.

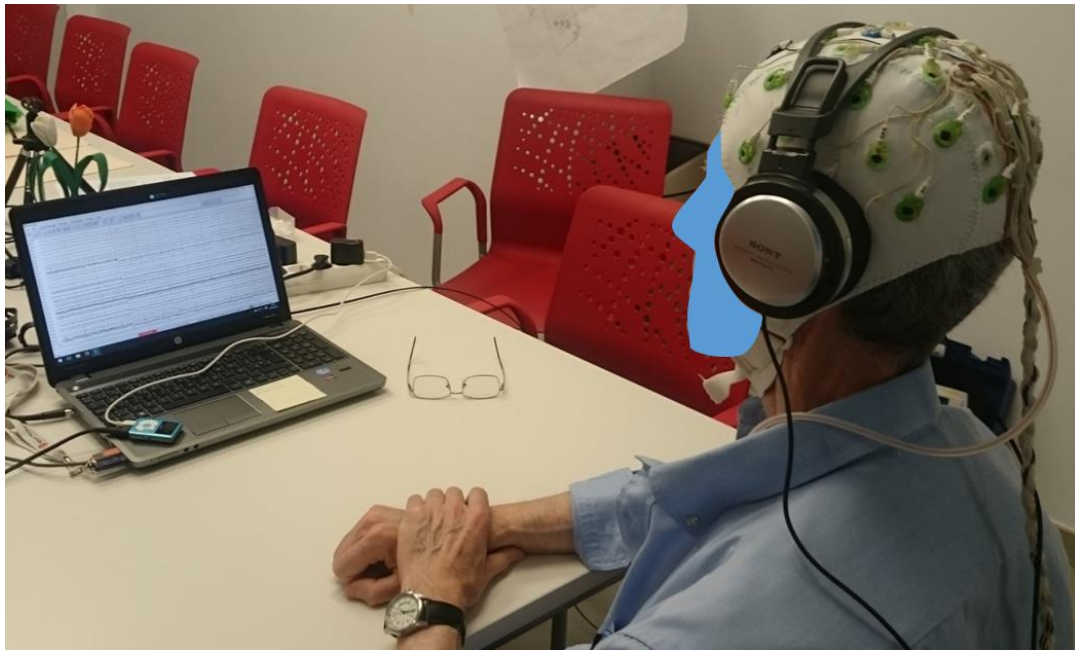


Figura 16: Registro del EEG con el sujeto sentado y con los ojos cerrados.

4.2.3. DISEÑO DE LA ESTIMULACIÓN

La frecuencia objetivo del ritmo binaural se fijó en 14 Hz, como en nuestro estudio transversal anterior, para analizar cómo evolucionaría a largo plazo la disminución de la potencia relativa de la banda theta que se había observado en una sola sesión (Gálvez et al. 2017). Otros estudios (Gao et al. 2014) también habían demostrado que es posible reducir la potencia de la banda theta estimulando en una banda diferente como la banda beta (de 12 Hz a 30 Hz), y esto podría tener beneficios potenciales en los síntomas motores y no motores de la EP.

La Figura 17.A muestra esquemáticamente la estructura de la señal sonora experimental y la Figura 17.B su densidad espectral de potencia. Para generar el BB, se presentan dos tonos puros de forma independiente, uno a 154 Hz en el oído izquierdo y otro a 168 Hz en el oído derecho. Estos tonos se mezclan con ruido rosa o *Pink Noise* (PN) para proporcionar una experiencia más agradable. Las señales binaurales no pierden intensidad al ser enmascaradas por el ruido (Oster 1973), mientras que el PN contribuye con un efecto relajante. Por otra parte, el PN se ha utilizado ampliamente como sonido de control en los estudios que utilizan estimulación binaural (Goodin et al. 2012; Garcia-Argibay, Santed y Reales 2017). Se eligió una diferencia de 19,8 dB entre la potencia de los BB y la del PN, alcanzando un nivel de presión sonora de 66,4 dB y 46,6 dB, respectivamente.

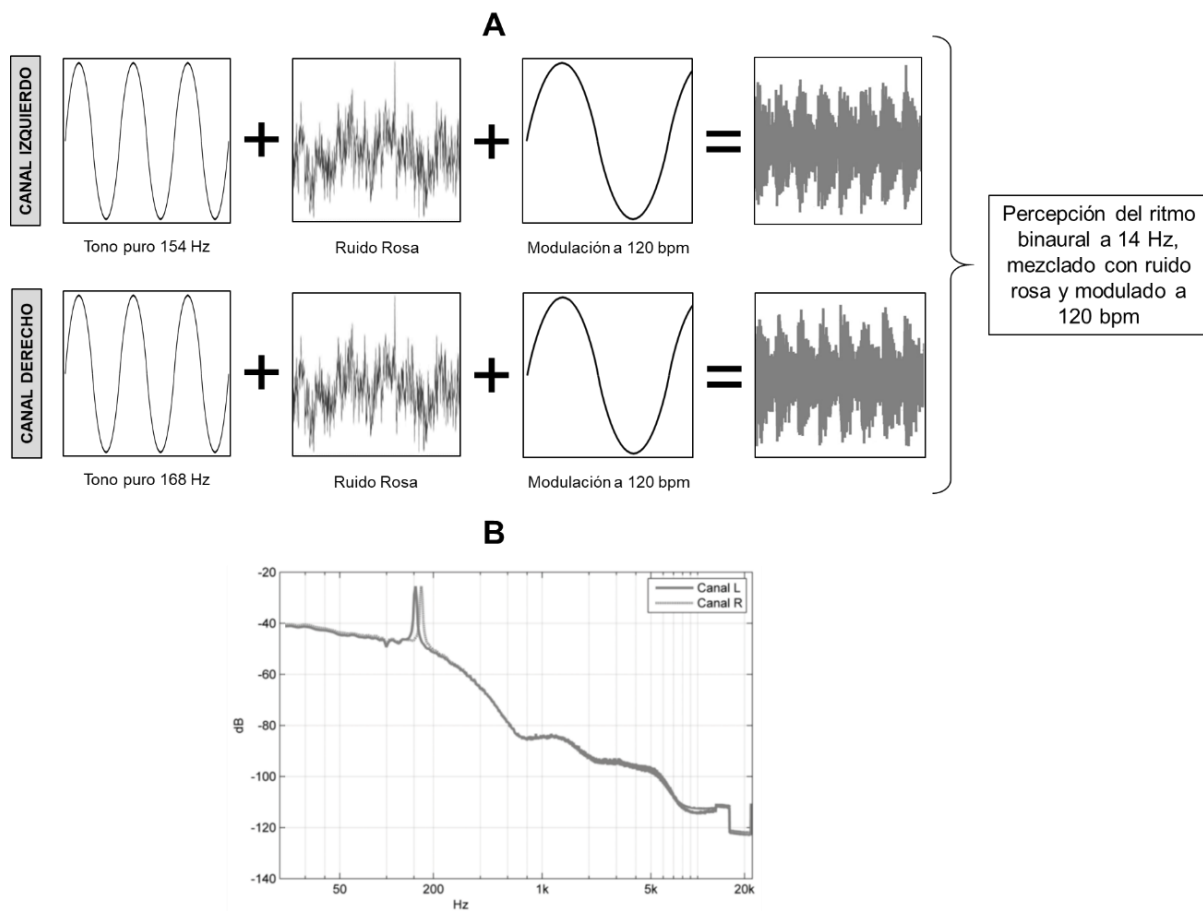


Figura 17: Paradigma de estimulación.

Estructura de la señal de estimulación experimental (A) y su densidad espectral de potencia (B).

El ritmo es una de las estrategias clave en la rehabilitación de la EP, por lo que los tonos se presentan rítmicamente a 120 pulsaciones por minuto (bpm), ya que es un ritmo que ha demostrado ser beneficioso para caminar (Del Olmo y Cudeiro 2005). Este ritmo de 120 ppm se generó con una forma de onda de 2 Hz que modulaba la amplitud de los BB. La estimulación de 10 minutos se sintetizó utilizando el software Matlab® (The

MathWorks Inc., Natick, US) con una frecuencia de muestreo de 44100 Hz y filtrada entre 20 Hz y 20 kHz.

Para comprobar la fidelidad del sonido diseñado con el sonido real que llega al paciente, tanto la estimulación como el equipo de reproducción se verificaron con un "Simulador de cabeza y torso" (*Head and Torso Simulator - HATS*), como el de la Figura 18, y la plataforma PULSE® ambos de Brüel & Kjær®. Esto confirmó que toda la cadena de audio conservaba las propiedades acústicas deseadas, evaluando así la cantidad de energía que llega a los sujetos participantes en el estudio.



Figura 18: *Head and Torso Simulator* (HATS) de Brüel & Kjær®.

4.2.4. REGISTRO DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL A NIVEL DE EEG

El EEG se registró a través de 29 canales distribuidos según la versión ampliada del Sistema Internacional 10-20, utilizando el gorro pasivo "BrainCap MR 3-0 32Ch Standard", utilizando una tasa de muestreo de 500 muestras por segundo y manteniendo las impedancias por debajo de los 10 k Ω . Se utilizó un amplificador QuickAmp con el grabador Brain Vision Recorder (Brain Products, Múnich, Alemania). El procesamiento de la señal EEG se realizó con el software Brainstorm (Tadel et al. 2011).

Para preprocesar los datos, el ruido de la red eléctrica y sus armónicos se eliminaron mediante filtros *notch* a 50, 100 y 150 Hz. Los ruidos de alta frecuencia y los artefactos fuera de la banda de frecuencias de interés se eliminaron aplicando un filtro de paso de banda de fase lineal FIR de orden par (1814) entre 2 y 45 Hz, con una atenuación de banda de parada de 60 dB.

Posteriormente, se inspeccionó visualmente la señal de cada canal de EEG para rechazar los segmentos con artefactos transitorios de ruido muscular o eléctrico. A continuación, se utilizó el Análisis de Componentes Independientes (ICA) (Onton et al. 2006) para omitir las componentes "no neuronales" relacionados con la actividad ocular (parpadeos y movimientos pronunciados) o muscular. Los componentes resultantes del ICA con artefactos se identificaron y se eliminaron manualmente.

La densidad espectral de potencia (PSD) se calculó para cada bloque y canal utilizando el método de Welch, con una longitud de ventana de 4 s y una relación de solapamiento de ventanas del 50%. Para calcular la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}), se normalizó la potencia absoluta de cada banda tomando como referencia la suma de las potencias absolutas dentro del rango de frecuencias correspondiente de la señal filtrada. La RP se obtuvo para cada electrodo, individuo (12 participantes), sesión (1, 2 y 3) y condición (PRE, SOUND y POST).

4.2.5. EVALUACIÓN A NIVEL COGNITIVO

Se utilizó la Escala de Valoración Cognitiva de la Enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale* – PD-CRS) para evaluar los efectos de la estimulación en la cognición, ya que varios estudios han demostrado que la estimulación acústica puede modificar la capacidad cognitiva (Garcia-Argibay, Santed y Reales 2017; Lim et al. 2018; Beauchene et al. 2017b; Jirakittayakorn y Wongsawat 2017b). La PD-CRS consiste en un conjunto de pruebas para la evaluación cognitiva de la enfermedad de Parkinson. Se evalúan aspectos fronto-subcorticales como la atención mantenida, la memoria verbal inmediata (evocación libre), la memoria de trabajo, la memoria verbal diferida (evocación libre), la fluidez verbal alternante, la fluidez verbal de acción o el dibujo espontáneo de un reloj; y aspectos corticales posteriores como la denominación por confrontación (esta parte se omitió en este estudio) y la copia de un reloj. En todas las escalas, las puntuaciones más altas indican un mejor funcionamiento (Pagonabarraga et al. 2008).

4.2.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

La EP afecta a la calidad de vida del paciente, empeorando a medida que avanza la enfermedad (Marinus et al. 2002). Para evaluar la posible influencia de la estimulación acústica a lo largo del estudio longitudinal, se utilizó el Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease Questionnaire* – PDQ-39). Este cuestionario consta de 39 preguntas que evalúan 8 escalas: movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigmas, apoyo social, cognición, comunicación, olores. Para todas las escalas, los valores más altos indican una peor calidad de vida (Jenkinson et al. 1997).

4.2.7. EVALUACIÓN DE LA DURACIÓN DEL EFECTO DE LA MEDICACIÓN

Tras una larga exposición a la terapia dopaminérgica (normalmente más de dos años), un gran número de pacientes sufre una disminución de la duración del efecto de la medicación a lo largo del ciclo de dosificación, produciéndose un fenómeno conocido como "*Wearing-Off*" (Menza et al. 1990). Los pacientes en este estado sufren, por ejemplo, fluctuaciones motoras que no se producen en el estado "*On*". Para evaluar los efectos de

este fenómeno, se utilizó, antes de cada sesión de EEG, el Cuestionario Wearing-Off (*Wearing Off Questionnaire* – WOQ-19), que identifica los síntomas que tienden a empeorar cuando la medicación inicial de la enfermedad (levodopa) deja de ser eficaz (Stacy y Hauser 2007).

4.2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico del EEG se realizó atendiendo a diferentes comparaciones:

- Para evaluar el efecto inmediato de los BB, se comparó, para cada sesión, la potencia relativa en la banda theta (RP_{θ}) antes (PRE) y después (POST) de la estimulación.
- Para evaluar los efectos de los BB a largo plazo, se comparó la RP_{θ} entre las distintas mediciones basales (PRE) de cada sesión, separadas 3 meses entre sí.
- Para evaluar los efectos de los BB a lo largo del tiempo de estimulación acústica, se comparó, para cada sesión, la RP_{θ} antes de la estimulación (PRE) y a lo largo de la estimulación (SOUND), dividiendo este último periodo en bloques de 2 minutos.

Para este análisis estadístico se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon implementada en Matlab®, corrigiendo el p-valor por comparaciones múltiples utilizando la Tasa de Descubrimientos Falsos (*False Discovery Rate* – FDR) (Benjamini y Hochberg 2018) y tomando un valor de $q=0,2$ como en el anterior estudio (Gálvez et al. 2017). La prueba de rangos con signo de Wilcoxon se suele utilizar en este tipo de estudios (Gálvez et al. 2017; Gao et al. 2014) cuando el tamaño de la muestra es pequeño. Para realizar la representación topográfica de los canales se han utilizado funciones específicas de FieldTrip (Oostenveld et al. 2011).

El análisis estadístico de las pruebas PD-CRS, PDQ-39 y WOQ-19 se realizó con el programa informático SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), utilizando la prueba de rangos con signo de Wilcoxon y tomando como significativos los resultados con un p-valor inferior a 0,05.

4.2.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La metodología de este estudio se desarrolló de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y obtuvo una evaluación positiva por parte del Comité de Ética de la Universidad Politécnica de Madrid antes de proceder a la parte experimental. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su participación.

4.3. RESULTADOS

4.3.1. POTENCIA DEL EEG

Para analizar la respuesta a corto plazo y la eficacia del protocolo de estimulación, la Figura 19 muestra el cambio relativo en la RP_{θ} tras la estimulación para cada sesión y en todos los electrodos. En la Sesión 1 se encuentra una disminución generalizada, confirmando los resultados del estudio previo (Gálvez et al. 2017), salvo ligeros aumentos en electrodos relacionados con el Área Motora Suplementaria (*Supplementary Motor Area* – SMA) (Figura 19.A). Sin embargo, este efecto se reduce progresivamente en las sesiones siguientes (Figura 19.B y Figura 19.C).

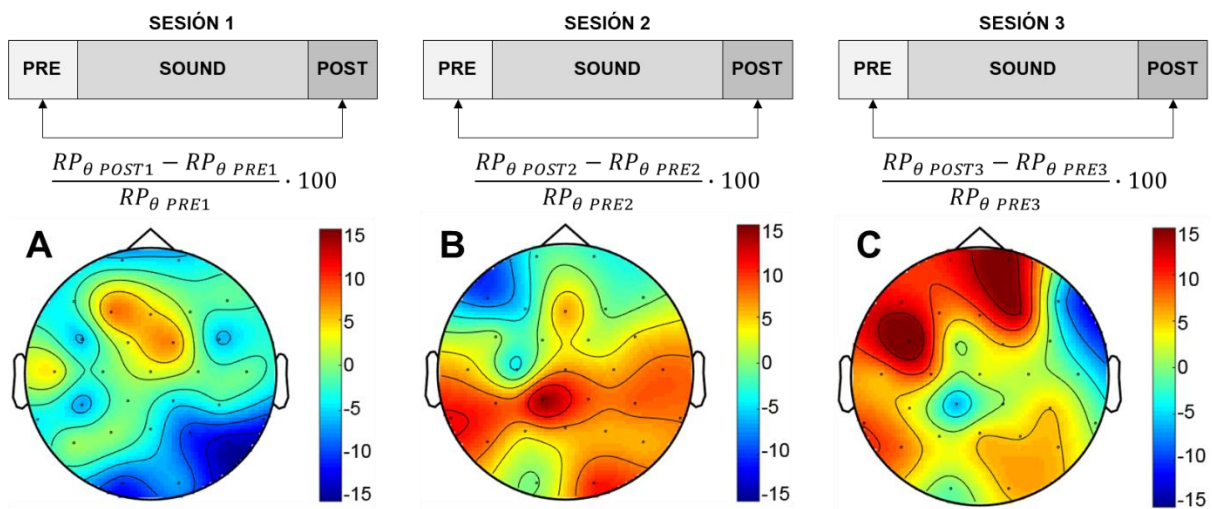


Figura 19: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % después y antes de la estimulación en la Sesión 1 (A), Sesión 2 (B) y Sesión 3 (C).

Sensores vistos desde arriba de la cabeza (la nariz corresponde a la parte superior).

Para analizar estos resultados con más detalle, la Figura 20 muestra el cambio relativo para los electrodos correspondientes al Área Motora Primaria (M1) (C3, C4) y el Área Motora Suplementaria (SMA) (Cz, FC1, FC2) (Wang et al. 2006), para cada individuo. El análisis de la corteza motora es importante en la EP, ya que algunos autores señalan que es necesario reducir la hiperactividad de M1 que se produce durante las discinesias (Cousineau et al. 2022) y esta área también está relacionada con el congelamiento de la marcha (FOG) (Karimi et al. 2021; Manor et al. 2021). Como puede verse la reacción entre individuos es muy diversa. Para algunos participantes (ID_5, ID_23, ID_39, ID_65) la estimulación parece funcionar desde el principio, pero después aparece un efecto de habituación. Para otros (ID_16, ID_33, ID_35, ID_40), la estimulación no parece funcionar al principio, produciendo incluso el efecto contrario, pero este efecto se reduce gradualmente hasta llegar incluso al deseado. Y, por último, hay un pequeño subconjunto

de individuos (ID_14, ID_30, ID_38, ID_64) con una respuesta anormal. Debido a esta variabilidad, se ha trazado la mediana en los gráficos de la Figura 20.

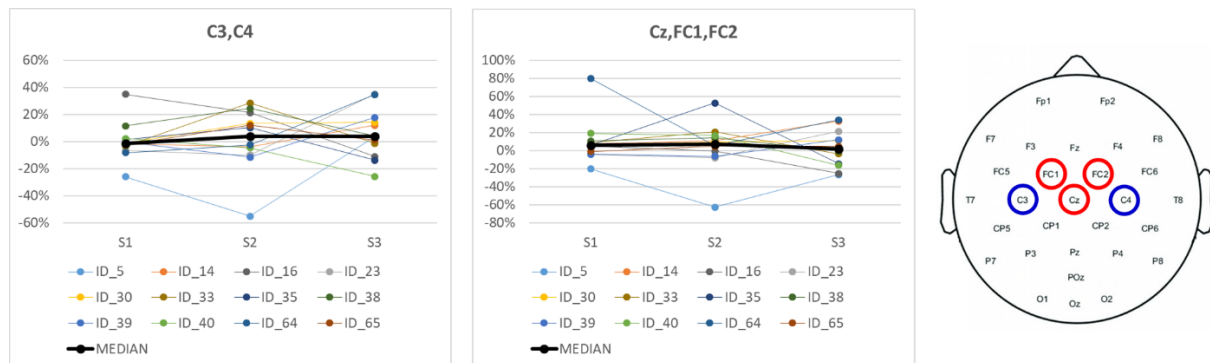


Figura 20: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % después y antes de la estimulación en cada sesión para cada participante y grupo de electrodos de interés (C3, C4 y Cz, FC1, FC2).

Estos resultados sugieren que la estimulación podría dejar de funcionar después de algún tiempo o incluso volverse contraproducente. Por tanto, la Figura 21 y la Figura 22 comparan la RP_{θ} basal (PRE) entre cada par de sesiones para evaluar el efecto acumulativo de la estimulación durante cada periodo. Como puede verse en la Figura 21.A, en términos generales, se observa una ligera disminución entre las Sesiones 1 y 2 en algunas zonas, que se incrementa de alguna manera entre las Sesiones 2 y 3 (Figura 21.B). Como resultado, la Figura 21.C muestra el efecto general en el RP_{θ} basal (PRE) después de seis meses de estimulación, confirmando una ligera disminución en algunas áreas.

Esto puede verse con más detalle en la Figura 22, donde se muestra la evolución de la RP_{θ} en la condición de PRE a lo largo de las sesiones, para cada participante y para los electrodos de interés C3, C4 y Cz, FC1, FC2. Como resultado, la RP_{θ} disminuyó en la región M1 (C3, C4) para 8 de los 12 sujetos (ID_5, ID_14, ID_16, ID_23, ID_30, ID_39, ID_40, ID_64) tras seis meses de estimulación, y también disminuyó en el área SMA (Cz, FC1, FC2) para 7 de ellos (ID_5, ID_14, ID_16, ID_23, ID_38, ID_39, ID_40). Sin embargo, en conjunto, ninguno de estos resultados es estadísticamente significativo debido a la variabilidad entre individuos y al pequeño tamaño de la muestra de este estudio.

Como estos resultados apuntan a que el efecto de este protocolo de estimulación auditiva podría estar disminuyendo con el tiempo, merece la pena analizar cómo evolucionan estos cambios durante la condición de estimulación (SOUND) del protocolo para cada sesión de evaluación. Como se muestra en la Figura 23, al principio de las sesiones 1 y 2 se produce una fuerte reducción de la RP_{θ} , como era de esperar, pero después este efecto empieza a disminuir con el tiempo de estimulación, como si se saturara. En la sesión 3 se observa un patrón similar, pero con una reducción inicial menor y una saturación más temprana.

EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA ESTIMULACIÓN ACÚSTICA BINAURAL EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

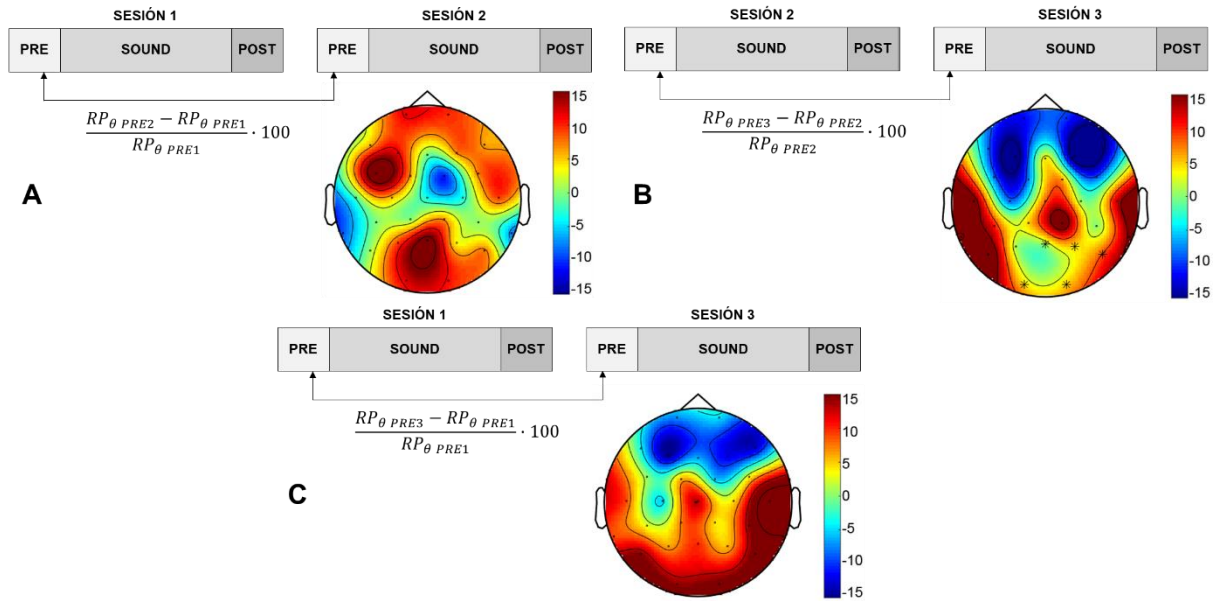


Figura 21: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % en el estado basal (PRE), de la sesión 1 a la sesión 2 (A), de la sesión 2 a la sesión 3 (B) y de la sesión 1 a la sesión 3 (C).

Sensores vistos desde arriba de la cabeza (la nariz corresponde a la parte superior). "*" indica canales con una diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,05$ (tras corrección del p-valor por FDR con $q = 0,2$).

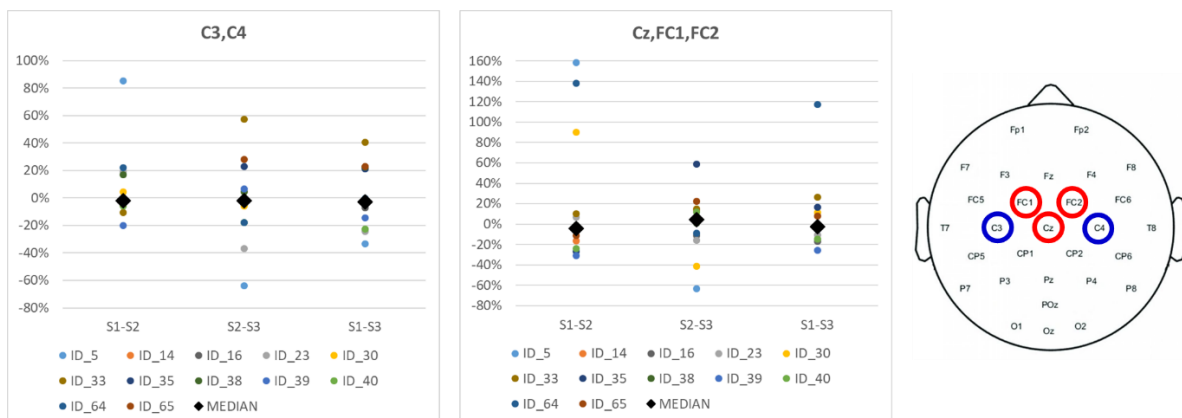


Figura 22: Evolución de la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) en la condición de PRE a lo largo de las sesiones para cada participante y grupo de electrodos de interés (C3, C4 y Cz, FC1, FC2).

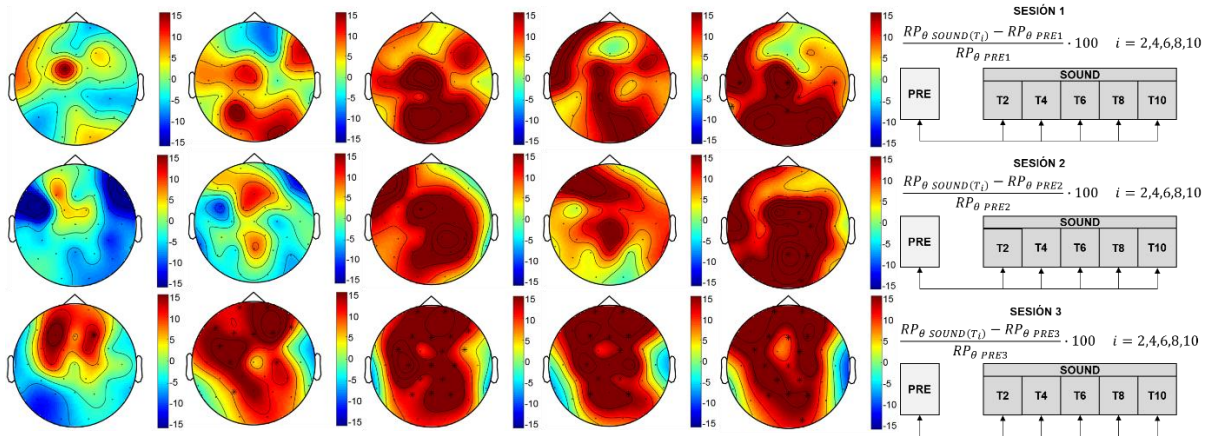


Figura 23: Cambio en la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) del EEG en % durante la condición SOUND del protocolo de estimulación.

Se muestra horizontalmente cómo cambia la RP_{θ} durante cada intervalo de 2 minutos de la fase SOUND con respecto al estado PRE (una fila para cada sesión). Sensores vistos desde arriba de la cabeza (la nariz corresponde a la parte superior). "*" indica canales con una diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,05$ (tras corrección del p-valor por FDR con $q = 0,2$).

4.3.2. COGNICIÓN

La Tabla 8 muestra los resultados de la PD-CRS. Aunque no hay diferencias significativas en los resultados globales de la escala, en el constructo "dibujo espontáneo de un reloj" (ítem 5) se observa una mejora significativa de la puntuación entre las sesiones 1 y 3.

Tabla 8: Resultados cognitivos de la PD-CRS.

	Sesiones			p-valor		
	S1	S2	S3	S2 vs. S1	S3 vs. S2	S3 vs. S1
Fronto-subcortical	60,92 ± 15,46	62,67 ± 15,61	61,08 ± 19,25	0,432	0,476	0,969
Ítem 1	7,58 ± 2,39	8,33 ± 2,06	8,08 ± 2,15	0,280	0,762	0,174
Ítem 3	7,50 ± 2,28	6,58 ± 3,18	6,33 ± 3,23	0,284	0,833	0,181
Ítem 4	5,75 ± 1,86	5,83 ± 2,25	4,92 ± 2,43	1,000	0,169	0,131
Ítem 5	6,33 ± 2,27	6,58 ± 2,31	8,08 ± 1,51	0,558	0,058	0,007*
Ítem 7	6,75 ± 2,22	7,67 ± 2,67	7,00 ± 2,80	0,061	0,282	0,753
Ítem 8	12,33 ± 3,92	13,17 ± 3,30	11,75 ± 5,21	0,233	0,282	0,721
Ítem 9	14,67 ± 6,20	14,50 ± 5,66	14,92 ± 6,79	0,878	0,570	0,929
Cortical	28,67 ± 1,44	29,33 ± 0,98	29,50 ± 0,67	0,121	0,414	0,057
Ítem 2	20,00 ± 0,00	20,00 ± 0,00	20,00 ± 0,00	1,000	1,000	1,000
Ítem 6	8,67 ± 1,44	9,33 ± 0,98	9,50 ± 0,67	0,121	0,414	0,057
Total	89,58 ± 16,27	92,00 ± 15,79	90,58 ± 15,42	0,230	0,504	0,875

Nota: Los valores representan la media ± desviación estándar. Ítems: 1, Memoria verbal inmediata (evocación libre); 2, Denominación por confrontación; 3, Atención mantenida; 4, Memoria de trabajo; 5, Dibujo espontáneo de un reloj; 6, Copia de un reloj; 7, Memoria verbal retardada (evocación libre); 8, Fluencia verbal alternante; 9, Fluencia verbal de acción. Las diferencias significativas ($p < 0,05$) están representadas por un asterisco (*).

EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA ESTIMULACIÓN ACÚSTICA BINAURAL EN LA
ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

4.3.3. CALIDAD DE VIDA

La Tabla 9 muestra las puntuaciones totales del PDQ-39. Puede observarse una disminución significativa de la puntuación total entre las sesiones 1 y 2. En esta prueba, cuanto menor es la puntuación, mejor es la calidad de vida.

Tabla 9: Resultados totales de la PDQ-39.

Sesiones			p-valor		
S1	S2	S3	S2 vs. S1	S3 vs. S2	S3 vs. S1
43,25 ± 22,96	33,67 ± 25,10	39,92 ± 26,04	0,006*	0,109	0,366

Nota: Los valores representan la media ± desviación estándar. Las diferencias significativas (p<0,05) están representadas por un asterisco (*).

4.3.4. CUESTIONARIO DE WEARING OFF

Como puede observarse en la Tabla 10, hubo una disminución significativa en el WOQ-19 entre las sesiones 1 y 2 en la ansiedad (Ítem 3) y en la disminución de habilidad y destreza (Ítem 9). Además, también hubo disminuciones significativas entre las sesiones 2 y 3 en la sudoración (Ítem 4).

Tabla 10: Resultados del WOQ-19.

	Sesiones			p-valor		
	S1	S2	S3	S2 vs. S1	S3 vs. S2	S3 vs. S1
Ítem 1	1,08 ± 0,90	0,83 ± 0,83	0,92 ± 0,79	0,083	0,564	0,157
Ítem 2	0,92 ± 1,00	0,58 ± 0,49	0,92 ± 0,79	0,330	0,102	1,000
Ítem 3	1,83 ± 0,83	0,33 ± 0,51	0,58 ± 0,79	0,034*	0,180	0,083
Ítem 4	0,42 ± 0,67	0,58 ± 0,49	0,17 ± 0,39	0,317	0,025*	0,180
Ítem 5	0,50 ± 0,67	0,33 ± 0,72	0,25 ± 0,45	0,317	0,317	0,083
Ítem 6	0,50 ± 0,67	0,83 ± 0,62	0,50 ± 0,67	0,271	0,102	1,000
Ítem 7	1,08 ± 0,67	0,75 ± 0,58	1,08 ± 0,67	0,194	0,102	1,000
Ítem 8	1,42 ± 0,67	1,17 ± 0,65	1,42 ± 0,51	0,317	0,083	1,000
Ítem 9	1,42 ± 0,79	0,67 ± 0,72	1,17 ± 0,72	0,030*	0,084	0,083
Ítem 10	0,75 ± 0,87	0,83 ± 0,67	0,92 ± 0,90	0,705	0,705	0,414
Ítem 11	0,92 ± 0,90	0,58 ± 0,53	0,83 ± 0,94	0,102	0,257	0,739
Ítem 12	0,17 ± 0,39	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,157	1,000	0,157
Ítem 13	0,58 ± 0,79	0,42 ± 0,67	0,50 ± 0,67	0,414	0,785	0,655
Ítem 14	0,58 ± 0,79	0,25 ± 0,45	0,33 ± 0,65	0,194	0,655	0,257
Ítem 15	0,58 ± 0,90	0,75 ± 0,87	0,58 ± 0,90	0,157	0,157	1,000
Ítem 16	0,42 ± 0,51	0,58 ± 0,67	0,50 ± 0,67	0,414	0,655	0,564
Ítem 17	0,33 ± 0,65	0,50 ± 0,67	0,33 ± 0,49	0,414	0,414	1,000
Ítem 18	0,67 ± 0,89	0,42 ± 0,67	0,50 ± 0,80	0,276	0,655	0,317
Ítem 19	0,42 ± 0,79	0,58 ± 0,67	0,75 ± 0,87	0,317	0,414	0,102
Total	13,58 ± 6,86	11,00 ± 6,19	12,25 ± 6,72	0,090	0,292	0,306

Nota: Los valores representan la media ± desviación estándar. Ítems: 1, Temblor; 2, Dificultad para hablar; 3, Ansiedad; 4, Sudores; 5, Cambios de humor; 6, Debilidad; 7, Problemas de equilibrio; 8, Lentitud de movimiento; 9, Reducción de la habilidad y destreza; 10, Entumecimiento, hormigueos; 11, Rigidez general; 12, Ataques de pánico (angustia o temor); 13, Mente nublada o embotada; 14, Molestias abdominales; 15, calambres musculares; 16, Dificultad para levantarse de la silla; 17, Sensaciones de frío y calor; 18, Dolor; 19, Molestias dolorosas. Las diferencias significativas (p<0,05) están representadas por un asterisco (*).

4.4. DISCUSIÓN

Existe una tendencia a analizar cuantitativamente el EEG (qEEG) para utilizarlo como biomarcador de enfermedades neurodegenerativas como la EP (Fonseca et al. 2013; Klassen et al. 2011). Además, el qEEG en la EP se considera un método fiable para asociarlo con algunas pruebas neurofisiológicas, al ser no invasivo y fácil de reproducir (Cozac et al. 2016). Por este motivo, se ha utilizado el qEEG para estudiar el efecto de la estimulación binaural sobre la actividad cerebral en pacientes con EP durante tres sesiones espaciadas tres meses.

El objetivo de este estudio fue confirmar la persistencia a largo plazo de los efectos encontrados en un estudio previo (Gálvez et al. 2017). Se utilizaron ritmos binaurales (BB) con una diferencia de frecuencia de 14 Hz, ya que se sitúa en el centro del Ritmo Sensoriomotor (*Sensory Motor Rhythm* – SMR), que oscila entre 13 y 15 Hz, habiendo demostrado la literatura previa que un aumento del SMR conlleva mejoras cognitivas y motoras (Kasprzak 2014). Los BB se combinaron con ruido rosa (PN) para producir una experiencia auditiva más agradable (Crespo et al. 2013; Gálvez et al. 2017; Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018). Además, algunos autores sugieren que la superposición de sonidos naturales, como el ruido del mar o de la lluvia (como es el caso del PN), pueden mejorar la percepción de los BB (Oster 1973) e incluso promover cambios cognitivos (Kraus y Porubanová 2017).

Los resultados muestran una disminución generalizada de la potencia relativa de la banda theta (RP_{θ}) tras la estimulación con BB en la sesión 1 (Figura 19.A), siendo coherente con los resultados mostrados en nuestro estudio previo para una única sesión (Gálvez et al. 2017), aunque con el efecto más leve que podría explicarse por el reducido número de pacientes y la fuerte variabilidad detectada entre sus respuestas.

Este efecto desaparece con el transcurso de las sesiones, como puede observarse en la Figura 19.B y en la Figura 19.C. Esto podría deberse a un posible efecto de habituación a los BB, como han señalado algunos autores (Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018; Guruprasath y Gnanavel 2015). Para estudiar estos resultados con más detalle, se ha hecho un análisis de la respuesta de cada participante, centrado en los electrodos del Área Motora Primaria (M1) (C3, C4) y del Área Motora Suplementaria (SMA) (Cz, FC1, FC2) (Figura 20), teniendo en cuenta que la actividad cerebral anormal en este área está relacionada con las discinesias y los episodios de congelación de la marcha (FOG) en EP (Cousineau et al. 2022; Manor et al. 2021; Karimi et al. 2021). En este análisis detallado se observan grupos de pacientes que tienen respuestas diferentes al tratamiento: unos (ID_5, ID_23, ID_39, ID_65) en los que la estimulación parece funcionar desde el principio, pero más tarde aparece un efecto de habituación, otros (ID_16, ID_33, ID_35, ID_40) en los

que la estimulación parece no tener efecto al principio, pero más tarde tiende a alcanzar el efecto deseado y un tercer grupo (ID_14, ID_30, ID_38, ID_64) que muestran una respuesta anormal. Esta variabilidad de la respuesta, junto con el pequeño tamaño de la muestra, hace que no se observen cambios significativos.

Para evaluar los efectos acumulativos de la estimulación a lo largo del tiempo, se compara la RP_{θ} basal (condición PRE) entre cada par de sesiones. Los resultados obtenidos dependen del área de la corteza cerebral que observemos, como se muestra en la Figura 21. Centrando el estudio en la corteza motora, se observa de nuevo un efecto de habituación entre sesiones, con una mayor reducción de la eficacia de la sesión 2 a la 3 que de la sesión 1 a la 2. Para analizar este efecto con más detalle, la Figura 22 representa la evolución de la RP_{θ} en la condición PRE a lo largo de las sesiones para cada participante y para los electrodos de la corteza motora de interés, mostrando también diferentes respuestas al tratamiento.

Para evaluar de forma global la eficacia de la estimulación durante los 6 meses del estudio, y tomando los resultados obtenidos de la sesión 1 a la sesión 3 observados en la Figura 22, la RP_{θ} disminuyó aproximadamente un 20% en la región M1 (C3, C4) en 8 participantes y aproximadamente un 10% en la región SMA (Cz, FC1, FC2) en 7. Estos resultados no son significativos, debido al tamaño de la muestra y a las diferentes respuestas a la estimulación. La variabilidad en la respuesta a los tratamientos en la EP es común, por ejemplo, las respuestas a los tratamientos dopaminérgicos dependen de los síntomas y de la evolución de la enfermedad (Armstrong y Okun 2020), y algunos autores señalan que también puede haber diferencias entre mujeres y hombres (Cerri, Mus y Blandini 2019).

Dado que los resultados muestran que la estimulación parece perder eficacia con el tiempo, ya sea dentro de la misma sesión o entre sesiones, se ha analizado la evolución de la RP_{θ} a lo largo de la condición SOUND, comparando cada intervalo de 2 minutos con el estado basal (PRE), en cada sesión, como se muestra en la Figura 23. Aunque se observa una disminución generalizada de la RP_{θ} en los primeros minutos de todas las sesiones, este efecto se desvanece con el tiempo de estimulación en cada una de ellas. Esto podría deberse a que la RP_{θ} se normaliza hasta su límite (efecto de saturación). Pero el tamaño del efecto también disminuye a medida que continúa el estudio, hasta que parece desaparecer e incluso empeorar en algún momento entre las sesiones 2 y 3. Esto es coherente con los resultados mostrados anteriormente, y el tamaño de todos estos efectos es generalmente menor que la variabilidad entre individuos, por lo que se necesita más investigación para confirmar estas hipótesis.

Dados estos resultados y con vistas a futuros estudios, el efecto de habituación y saturación a los BB (Guruprasath y Gnanavel 2015; Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018), así como otros protocolos de estimulación auditiva, deberían estudiarse más a fondo evaluando el efecto con sesiones más frecuentes. En ese sentido, los estudios preclínicos podrían ser más eficientes para analizar los efectos de cada parámetro de estimulación.

En cuanto a las pruebas cognitivas, solo se observa una mejoría significativa en el dibujo espontáneo de un reloj (Ítem 5), entre las sesiones 1 y 3, mostrando la siguiente evolución de la significación a lo largo de las sesiones: $p = 0,558$ (sesión 2 frente a sesión 1), $p = 0,058$ (sesión 3 frente a sesión 2) y $p = 0,007$ (sesión 3 frente a sesión 1). Este ítem es un ejercicio que incluye varios aspectos alterados de la enfermedad, por lo que la mejora de la puntuación a lo largo del estudio longitudinal es interesante, aunque algunos autores han observado un efecto techo en este ítem (Rosca y Simu 2020). En cualquier caso, los resultados de esta prueba a nivel global no aportan información relevante, y no se observa relación con los cambios EEG.

Los resultados obtenidos en el PDQ-39 solo muestran una mejoría significativa entre las sesiones 1 y 2 ($p = 0,006$), aunque en general se observa una ligera mejoría (no significativa) en la puntuación entre las sesiones 1 y 3. La medición de esta prueba es el resultado final de la suma de las puntuaciones de ítems muy diferentes (evalúa movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigmas, apoyo social, cognición, comunicación y dolores corporales). Por este motivo, algunos autores señalan que en esta prueba existe un elevado número de comparaciones estadísticas que conduce a una cierta aleatoriedad en la exploración de los datos (Jenkinson et al. 1997) y puede ser necesario considerar ítems o módulos adicionales para optimizar la validez de contenido del PDQ-39, especialmente entre los pacientes con complicaciones motoras (Kim, Dahlberg y Hagell 2006).

En cuanto a los resultados del test WOQ-19, destaca la mejora significativa en la ansiedad (Ítem 3) entre las sesiones 1 y 2. Esto es coherente con otros estudios que utilizan ritmos binaurales (Padmanabhan, Hildreth y Laws 2005; Wahbeh et al. 2007; Weiland et al. 2011), donde también se encuentran mejoras en este aspecto. Por otro lado, hay que destacar la mejora significativa en la disminución de la habilidad y destreza de los pacientes (Ítem 9), también entre las sesiones 1 y 2. Esto indica que el protocolo de estimulación es más eficaz en torno a los tres meses, como también se ha observado en la reducción de la RP θ . La interpretación de los resultados podría ser bastante subjetiva, ya que la utilidad del WOQ-19 depende del escenario de la visita del paciente y del hecho de

que no fuera administrado por su médico habitual, además de no contar con una evaluación previa del Wearing-Off (Altavista et al. 2015).

Aún queda mucho por investigar sobre los efectos de los BB. Por ejemplo, hay cierta inconsistencia en el tiempo de exposición, con estudios que muestran que los pulsos binaurales en la banda theta son capaces de obtener cambios medibles utilizando una ventana de exposición muy pequeña de 1.000 ms (Karino et al. 2004), mientras que otros muestran que no hay evidencia de arrastre cortical cuando los pulsos binaurales en la banda theta se presentan de forma constante durante 2 min (Goodin et al. 2012). Estudios más recientes sugieren que 3 min de exposición a un ritmo binaural de 7 Hz no es suficiente para producir arrastre neuronal, pero tras aplicarlo durante 6 min se pueden observar cambios en la RP_{θ} en ciertas áreas del cerebro (Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018). A pesar de lo anterior, desde un punto de vista longitudinal, este estudio ha confirmado que el protocolo de estimulación auditiva aplicado puede producir inicialmente los cambios deseados en la RP_{θ} , y que aunque los efectos son sutiles, continúan mejorando durante los tres primeros meses de administración, pareciendo dominar posteriormente los efectos de saturación y habituación.

4.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene dos limitaciones principales, una relativa a la ausencia de un grupo de control y otra a la significación estadística de los resultados. Este estudio no incluye un grupo de control, porque ya se había incluido en nuestro estudio anterior, en el que se analizaban los efectos de este tipo de estimulación frente a un placebo (Gálvez et al. 2017), mientras que aquí queríamos centrarnos en cómo evolucionarían estos efectos en un grupo experimental equivalente a largo plazo. Por este motivo, y dado el reducido número de pacientes a analizar, decidimos utilizar un modelo de estudio cuasiexperimental sin grupo control, con un diseño pre-posttest de un solo grupo, clasificado en la literatura como A2 y denotado por O1 X O2 (Harris et al. 2006). Este tipo de diseño experimental forma parte de la evolución en la investigación farmacéutica, por ejemplo, en pacientes con asma (Harris et al. 2009; Hämmerlein, Müller y Schulz 2011; Gums et al. 2014), diabetes (Anaya et al. 2008; Johnson et al. 2008; LaMarr et al. 2010; Cripps et al. 2011; Xin et al. 2016), o enfermedades cardiovasculares (McNamara et al. 2012). Este tipo de estudios ayuda a comprender los efectos potenciales de una intervención determinada. Esto está en consonancia con otros estudios recientes que prescinden de un grupo de control o placebo porque han probado los efectos de un tratamiento concreto en un estudio previo (Qureshi et al. 2021; Garcia-Argibay y José 2018; Gómez-Arguelles et al. 2022). Aunque individualmente aportan pocas pruebas de eficacia clínica, en conjunto pueden respaldar el valor de las intervenciones en diferentes entornos y, si se demuestra

el impacto potencial de una intervención, pueden proporcionar una justificación para realizar estudios con un diseño de investigación más sólido (Krass 2016).

La segunda limitación es la significación estadística de los resultados debido al pequeño tamaño de los efectos observados, la gran variabilidad entre individuos y el reducido tamaño de la muestra, como ya se ha comentado en las secciones anteriores.

4.6. CONCLUSIONES

En este estudio se ha demostrado que la estimulación con BB a 14 Hz disminuye la potencia de la banda theta, patológicamente elevada en la EP, en áreas del córtex relacionadas con el movimiento, aunque parece encontrarse un efecto de habituación a lo largo de las sesiones. Asimismo, se ha encontrado una fuerte variabilidad entre individuos en cuanto a su reacción al protocolo de estimulación.

Las alteraciones en la banda theta se han relacionado con varios síntomas motores y no motores de la EP (Shine et al. 2013; Fonseca et al. 2009; Azarpaikan, Torbati y Sohrabi 2014; Manor et al. 2021; Karimi et al. 2021), pero solo se han encontrado cambios sutiles en algunos ítems de las pruebas cognitivas (PD-CRS), de calidad de vida (PDQ-39) y de desgaste (WOQ-19). Esto podría deberse a las limitaciones del estudio, como se ha mencionado anteriormente, y/o a que los cambios son demasiado sutiles como para producir un efecto significativo en la sintomatología del paciente en ese periodo de tiempo. La variabilidad observada depende del diseño del protocolo de estimulación (tipo de modulación, frecuencia objetivo, tiempo de exposición...) y del momento en que tienen lugar tanto la exposición como la evaluación de los síntomas. La variabilidad también depende, como en otros tratamientos de la EP, de la respuesta individual del paciente al tratamiento (Armstrong y Okun 2020; Cerri, Mus y Blandini 2019). Por tanto, a la vista de estos resultados y de los de otros estudios (Henaó et al. 2020; Martorell et al. 2019), futuras investigaciones deberían explorar cómo los parámetros del protocolo de estimulación influyen en los resultados observados. Por otro lado, en vista de un posible efecto de habituación, sería interesante analizar si éste puede mejorarse incluyendo pequeños cambios en algunas de las propiedades acústicas de la señal experimental. Por último, sería de gran interés investigar si los cambios a nivel EEG observados con la estimulación con BB a 14 Hz reflejan efectivamente una evolución en los síntomas motores.

Este estudio se ha publicado en la revista *International Journal of Neural Systems* (Gonzalez et al. 2023)

**5. EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA
ESTIMULACIÓN ACÚSTICA BINAURAL EN
ALGUNOS SÍNTOMAS MOTORES**

5.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

A la vista de los resultados obtenidos en los estudios previamente descritos a nivel de actividad cerebral se plantea la necesidad de aumentar el tamaño muestral de los estudios y ampliar su alcance para verificar si los cambios observados a nivel de EEG tienen efecto sobre los síntomas de las personas afectadas por esta patología. Para intentar alcanzar ambos objetivos se decide optar por una metodología basada en monitorizar los síntomas motores a través de dispositivos *wearables*, concretamente relojes inteligentes.

Como una primera aproximación, en concreto este estudio se centra en analizar cómo evoluciona el nivel de temblor en reposo y bradicinesia a lo largo del tiempo en un grupo de pacientes estimulados respecto a un grupo de control. La evaluación de los síntomas se realiza utilizando relojes inteligentes y teléfonos móviles mediante una aplicación desarrollada en paralelo a esta tesis (Sigcha et al. 2021). Este estudio se desarrolló en el contexto del proyecto TECAPARK (TEcnologías CApacitadoras PArA la asistencia, seguimiento y Rehabilitación de pacientes con enfermedad de parKinson) («TECAPARK» 2019), en el que también se desarrolló la aplicación y los algoritmos para analizar estos indicadores.

5.2. MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se explican los materiales y métodos utilizados en el estudio, incluyendo las características de los participantes, el diseño experimental, los protocolos de estimulación y monitorización de síntomas y finalmente las consideraciones éticas y legales.

5.2.1. PARTICIPANTES

Inicialmente se reclutaron 25 pacientes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson en asociaciones de pacientes de Burgos, Valladolid, Oviedo y Guimarães (Portugal), así como un grupo de control formado por 8 individuos sanos de características similares. El primer grupo se utilizó para evaluar el posible efecto de la estimulación, mientras que el segundo era necesario para verificar la validez del sistema de monitorización desarrollado. Finalmente, 5 participantes (4 pacientes de EP y 1 individuo sano) se retiraron del estudio alegando motivos personales.

En el primer grupo se buscaron pacientes diagnosticados clínicamente y en estadios tempranos de la enfermedad (1 a 2,5 según la escala de Hoehn & Yahr), sin deterioro cognitivo o demencia, ni trastornos que dificultasen su movilidad. En total se reclutaron 21 participantes que se asignaron aleatoriamente y a ciegas a dos subgrupos, uno que escucharía la estimulación experimental (EP A) y otro una estimulación placebo (EP B).

El grupo de participantes sanos (CS) estaba formado por 7 individuos con una distribución demográfica y de género similar a los pacientes y fueron reclutados en Madrid directamente por los responsables del proyecto.

Aunque se definió un protocolo experimental común para la recogida de datos de actividad motora para todos los participantes, se establecieron tres subgrupos experimentales basados en las capacidades técnicas y humanas de cada asociación (Sigcha, Polvorinos-Fernández, et al. 2023):

- Grupo remoto: finalmente contó con 15 pacientes que realizaron el protocolo experimental en la asociación a la que acudían habitualmente, bajo la supervisión de un especialista de su asociación previamente entrenado por los miembros del equipo de investigación.
- Grupo supervisado: contó con 6 pacientes que completaron el protocolo experimental en las mismas circunstancias que el grupo remoto, pero que además permitieron la grabación en vídeo de la realización de cada ejercicio para su posterior valoración clínica y etiquetado de datos.
- Grupo de control: formado por 7 participantes sanos que siguieron el mismo protocolo experimental pero supervisados directamente por miembros del equipo del proyecto de investigación. El protocolo para este grupo se llevó a cabo en las instalaciones de la Universidad Politécnica de Madrid.

Los 21 pacientes de los grupos remoto y supervisado, a su vez se dividieron aleatoriamente en dos subgrupos: 10 pacientes que escucharon la estimulación experimental (EP A) y 11 que escucharon la estimulación placebo (EP B). La asignación siguió un esquema doble ciego en el que ni los investigadores ni los pacientes conocieron el resultado de dicha asignación hasta haber finalizado el estudio. Los 7 participantes sanos de control (CS) no escucharon ninguna estimulación. La Tabla 11 recoge los datos más relevantes de cada grupo de participantes: edad media y desviación estándar; número de hombres y mujeres; y media y desviación estándar estadio de avance de la enfermedad según la escala Hoehn and Yahr.

Tabla 11: Características de cada grupo experimental.

Grupo	Edad	Sexo (M/F)	H & Y
EP A	62.20 ± 9.13	4/6	1.6 ± 0.6
EP B	65.18 ± 5.72	7/4	1.5 ± 0.5
CS	64.00 ± 5.45	3/4	-

Grupo: Enfermos que escucharon la estimulación experimental (EP A), enfermos que escucharon la estimulación control (EP B), individuos sanos de control (CS).

5.2.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

Este proyecto se diseñó como un estudio longitudinal de tipo experimental controlado. La intervención consistió en que los pacientes escucharan el audio de la estimulación acústica asignada durante 10 minutos al día, a lo largo de 2 meses. Esta estimulación podía ser experimental o placebo, en función del grupo al que se había asignado a cada paciente, EP A o EP B. La Figura 24 muestra el esquema general del proyecto.

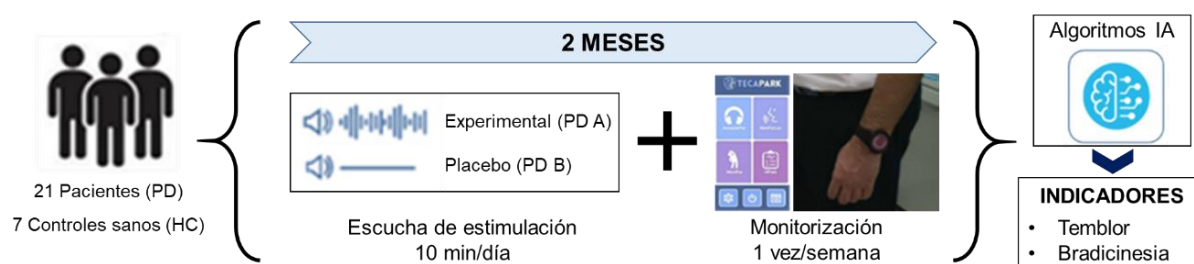


Figura 24: Esquema general del proyecto.

La evaluación de síntomas se realizó en cada una de las asociaciones mencionadas anteriormente una vez a la semana y siguiendo la misma metodología para todos los participantes (EP A, EP B y CS). El tiempo medio empleado en la evaluación de cada individuo era de unos 30 minutos. La evaluación de cada paciente se programó para que fuese preferentemente el mismo día de la semana y en la misma franja horaria para minimizar el efecto de los ciclos on/off. Por otro lado, a lo largo del estudio todos los pacientes mantuvieron su medicación habitual.

El protocolo experimental utilizado para la adquisición de datos durante las evaluaciones se basó en el registro mediante un reloj inteligente de la actividad motora en la muñeca de cada individuo mientras realizaban 7 actividades guiadas extraídas de la parte III de la escala MDS-UPDRS (Goetz, Fahn y Martinez-Martin 2008) más una adicional propuesta, recogidas en la Tabla 12. Al final de cada actividad se incluía un intervalo de reposo de 30 segundos pidiendo al usuario volver a sentarse con los brazos apoyados en el reposabrazos y las piernas rectas. Se utilizaron ejercicios de la MDS-UPDRS por ser un protocolo conocido para los pacientes, terapeutas y neurólogos, que además podía ayudar a simplificar el etiquetado de las señales para compararlas con la evaluación clínica.

Para facilitar la recolección de datos, se usó la aplicación móvil MONIPAR (Sigcha et al. 2021). Este sistema consiste en una herramienta de recolección de datos de movimiento que emplea tecnología móvil y *wearable*, es decir, que puede llevarse en el cuerpo, con fines de seguimiento y control, en este caso para monitorizar la actividad motora en la EP. La aplicación guía al usuario en la realización de los ejercicios y registra el movimiento del sujeto. El módulo *wearable* recopilaba los datos del individuo por medio de un acelerómetro triaxial integrado en un smartwatch de consumo general. El smartwatch se

analizó previamente para identificar su respuesta en frecuencia, con la metodología descrita en un trabajo previo (Sigcha et al. 2018), demostrando un comportamiento lineal en amplitud y frecuencia, válido en el análisis de actividades humanas comunes y temblores parkinsonianos. Diversos indicadores obtenidos de las señales se compararon con la clasificación clínica con el fin de validar todo el sistema (Sigcha et al. 2021). La Figura 25, muestra un ejemplo de la aplicación MONIPAR y del smartwatch utilizado.

Tabla 12: Actividades guiadas extraídas de la parte III de la escala MDS-UPDRS.

Tabla adaptada de (Sigcha, Polvorinos-Fernández, et al. 2023).

Ejercicio	Correspondencia con MDS-UPDRS	Descripción
(1) Temblor en reposo de los miembros superiores	3.17. Amplitud del temblor en reposo	El paciente, sentado, apoya las manos en los brazos de la silla y debe mantener la postura durante 30 s
(2) Temblor postural de las manos	3.15. Temblor postural de las manos	El paciente, sentado, extiende los brazos por delante a la altura del pecho y mantiene la postura durante 30 s
(3) Movimiento de las manos hacia el pecho	No se aplica (ejercicio propuesto)	El paciente, sentado, estira los brazos y luego se toca el pecho; este ejercicio se repite 10 veces
(4) Golpeteo de los dedos pulgar e índice	3.4. Golpeteo de dedos	El paciente, sentado, debe golpear el dedo índice con el pulgar 10 veces, lo más rápido y amplio posible. La duración del ejercicio es de 10 s
(5) Movimiento rápido de las manos	3.5. Movimiento de manos	El paciente cierra el puño con fuerza con el brazo doblado por el codo de forma que la palma de la mano quede a la vista del evaluador. El paciente debe abrir y cerrar la mano 10 veces, lo más rápido y amplio posible. La duración máxima del ejercicio es de 10 s
(6) Movimientos de pronación y supinación de los miembros superiores	3.6. Movimientos de pronación-supinación de las manos	El paciente extiende el brazo hacia delante con la palma hacia abajo. A continuación, gira la palma hacia arriba y hacia abajo alternativamente 10 veces, lo más rápida y completamente posible. La duración máxima del ejercicio es de 5 s
(7) Levantarse de una silla	3.9. Levantarse de una silla	El paciente, sentado en la silla, debe cruzar los brazos sobre el pecho y tocarse los hombros con las manos; en esta posición, procede a levantarse sin separar los brazos
(8) Evaluación de la marcha	3.10. Marcha	El paciente debe caminar al menos 7 metros, luego darse la vuelta y volver al evaluador

Para la ejecución de los ejercicios, se pidió a los pacientes que se sentaran en una silla cómoda y los realizaran asistidos por un especialista, teniendo en cuenta los intervalos de descanso entre ejercicios. Durante la evaluación del temblor en reposo, el paciente debía estar sentado tranquilamente en la silla con las manos apoyadas en el reposabrazos y los pies apoyados en el suelo de forma cómoda, a lo largo de 30 segundos, sin recibir ninguna otra indicación, analizándose la amplitud del temblor en reposo. De esta forma, el análisis del temblor en reposo se llevó a cabo teniendo en cuenta la realización del ejercicio (1) de

la Tabla 12 y los intervalos de descanso entre ejercicios, en los que el paciente descansaba realizando ese mismo ejercicio.

Para evaluar la bradicinesia, se analizaron los datos relacionados con el movimiento de las extremidades superiores, es decir, los datos de movimiento registrados durante el movimiento de pronación-supinación de las manos, correspondiente al ejercicio (6) de la Tabla 12 En el grupo experimental supervisado, la ejecución de los ejercicios se grabó con una cámara de vídeo con el permiso de los pacientes para el posterior etiquetado clínico de los datos recolectados.

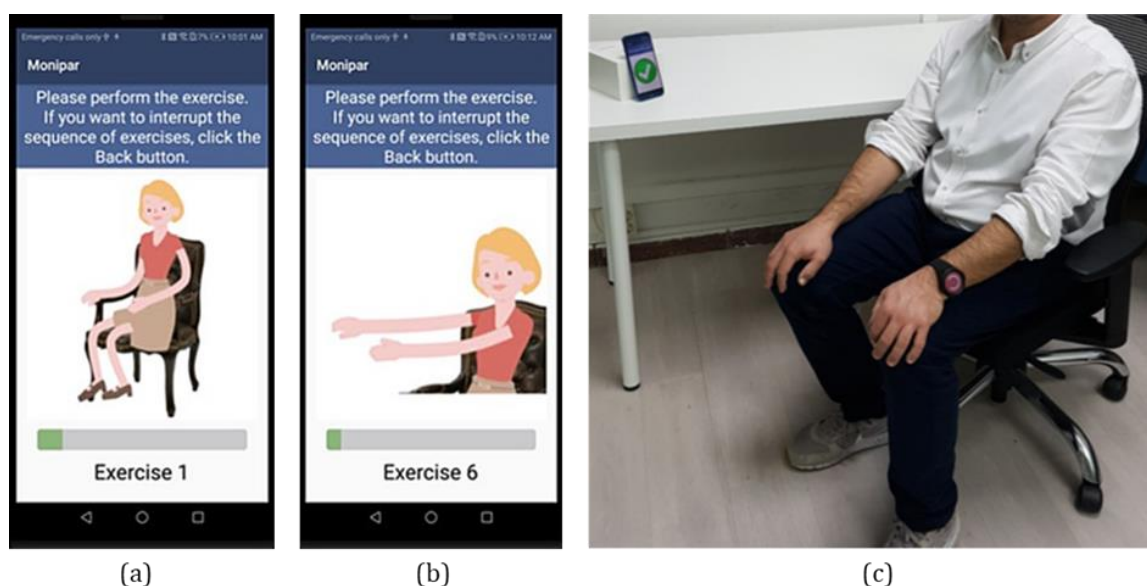


Figura 25: Ejemplo de la aplicación MONIPAR para la realización de los ejercicios de temblor en reposo y bradicinesia (a) y (b), respectivamente, y smartwatch utilizado para la adquisición de datos (c).

Figura adaptada de (Sigcha et al. 2021; Sigcha, Polvorinos-Fernández, et al. 2023).

5.2.3. PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN ACÚSTICA

Los 21 participantes del grupo de pacientes escucharon la estimulación acústica asignada durante 10 minutos al día. Un grupo escuchó la estimulación experimental (EP A) y otro que escucho la estimulación placebo (EP B). En ambos casos las estimulaciones utilizadas son las mismas que en los estudios descritos en los capítulos anteriores (Gálvez et al. 2017; Gonzalez et al. 2023). La estimulación experimental consistió en un audio sintetizado formado por una señal binaural (BB) de 14 Hz presentada de forma rítmica y enmascarada con ruido rosa. Se eligió una frecuencia de 14 Hz al situarse en el centro del Ritmo Sensoriomotor, y un incremento en este Ritmo conlleva mejoras cognitivas y motoras (Kasprzak 2014). Por otro lado, combinar la señal binaural con ruido rosa hace más agradable la escucha (Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018) y puede mejorar

la percepción de los ritmos binaurales (Oster 1973). La estimulación placebo consistió únicamente en ruido rosa, utilizado ampliamente como sonido control en estudios que aplicaron estimulación binaural (Goodin et al. 2012; Garcia-Argibay, Santed y Reales 2017). Los audios se caracterizaron según se ha descrito en apartados anteriores y se pidió a los participantes ajustar el volumen del dispositivo de reproducción a un nivel agradable y mantenerlo constante durante la duración del estudio.

5.2.4. ETIQUETADO DE DATOS

Para desarrollar los algoritmos de monitorización de síntomas motores los datos recopilados se etiquetaron por medio de las anotaciones generadas por la aplicación MONIPAR durante los ejercicios e intervalos de descanso. Posteriormente, se revisaron dichas etiquetas para corregir los posibles desajustes entre el etiquetado automático y los periodos reales de ejercicios y descansos, desarrollando scripts para el análisis de datos utilizando el software MATLAB (versión 2021b).

Se aplicó una estrategia de etiquetado continuo en los datos del temblor en reposo, utilizando inicialmente un método de análisis basado en la magnitud dentro de la banda de temblor típico (3,5 – 7,5 Hz) (Salarian et al. 2007) y estableciendo unos umbrales empíricos para detectar la presencia de temblores. El entrenamiento de métodos supervisados de *Machine Learning* y *Deep Learning* para detectar automáticamente síntomas motores requiere que los datos sean etiquetados por clínicos expertos, que reconozcan los síntomas y evalúen su gravedad. En este estudio, este etiquetado lo realizó un miembro del equipo de investigación entrenado y supervisado por el neurólogo a partir de los videos de las evaluaciones semanales del grupo supervisado, identificando para ejercicio la presencia del síntoma motor y evaluando su gravedad. Esta revisión del etiquetado sirvió para reentrenar el modelo.

5.2.5. OBTENCIÓN DE INDICADORES

Para la obtención de los indicadores de la amplitud de temblor en reposo y de bradicinesia a partir de los datos recolectados, se utilizaron dos algoritmos desarrollados previamente (Sigcha, Polvorinos-Fernández, et al. 2023).

El indicador de temblor pretende medir la cantidad de temblor en reposo obtenido como el nivel RMS de la señal combinada de los tres ejes del acelerómetro del smartwatch, en la banda de frecuencia del temblor, mientras el paciente llevaba a cabo el ejercicio (1) de la Tabla 12 y realizaba los periodos de descanso de la misma forma que ese ejercicio. Cuanto menor sea el valor de este indicador, menor será la gravedad del síntoma.

El indicador de bradicinesia pretende medir la velocidad de movimiento obtenida como el nivel RMS de la señal combinada de los tres ejes del acelerómetro del smartwatch durante el ejercicio de movimientos repetidos de pronación y supinación de las extremidades superiores, correspondiente al ejercicio (6) de la Tabla 12. De esta forma, cuanto mayor sea el valor de este indicador, mayor es la energía de la señal, resultado de la combinación de amplitud y velocidad en la ejecución de los ejercicios y, a su vez, menor gravedad del síntoma.

Los indicadores se calculan como el nivel de aceleración (La) de la amplitud RMS en la banda de 3,5 a 7,5 Hz (para el caso del temblor en reposo) o en la banda de 0,25 a 3,5 Hz (para el caso de la bradicinesia) para todo el segmento de datos correspondiente a cada ejercicio, según la Ecuación (1), donde a es la aceleración RMS en m/s^2 y a_0 es la aceleración de referencia de $1 \mu m/s^2$ definida en la norma ISO 1683:2015 (ISO 2015).

$$La = 20 \log \frac{a}{a_0} \quad (1)$$

5.2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha llevado a cabo por fases. En primer lugar, se han analizado las diferencias entre los indicadores del grupo de sanos (CS) y de pacientes (EP) para validar la metodología desarrollada para la monitorización de los síntomas motores. A continuación, se analiza la evolución de cada grupo de pacientes en función del tipo de estimulación (EP A o EP B) para estudiar su posible efecto sobre dichos síntomas.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el software SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) usando el Modelo Lineal General (MLG) Univariante. Este procedimiento permite modelizar el valor de una variable dependiente, en este caso el valor RMS del indicador de temblor en reposo y de bradicinesia, expresados en dB, en función de factores que se supone tienen una relación lineal con dicha variable dependiente.

En el caso del grupo de individuos sanos y enfermos (CS + EP), se han tomado como factores el número de la semana, la condición de enfermo y el género. Para el análisis del grupo de enfermos (EP), se han tomado como factores el número de la semana, el grupo (siendo A el grupo al que se le aplicó la estimulación experimental y B al que se le aplicó la estimulación placebo), el género y el estadio H&Y (Hoehn y Yahr 1967). En el estadio H&Y se han tomado dos grupos ($1 \leq H\&Y < 2$ y $H\&Y \geq 2$), de forma similar a otros estudios (Morita et al. 2009). Se han considerado como significativas las pruebas con $p < 0,05$.

Para analizar la variabilidad del valor de los indicadores a nivel individual de cada participante, se ha utilizado el coeficiente de variación (CV), expresado en %, según la Ecuación (2), donde σ es la desviación típica y μ es la media. Este coeficiente se ha

utilizado en estudios similares, como por ejemplo para analizar la variación del temblor (Marsden et al. 1969; Bilodeau et al. 2000).

$$CV(\%) = \frac{\sigma}{\mu} \cdot 100 \quad (2)$$

5.2.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

La metodología de este estudio fue desarrollada de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y la Ley de Protección de Datos y obtuvo una evaluación positiva por parte del Comité de Ética de la Universidad Politécnica de Madrid previa a la puesta en marcha de la parte experimental. Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito previamente y su participación fue voluntaria. Los datos fueron anonimizados en origen y aquellos que pudieran permitir la posible identificación de cada sujeto fueron custodiados por el responsable del proyecto y destruidos al finalizar el estudio.

5.3. RESULTADOS

5.3.1. INDICADOR DE TEMBLOR EN REPOSO

En este apartado se van a resumir los resultados de temblor en reposo obtenidos a partir de los datos recogidos de los 21 pacientes de EP y de los 7 individuos sanos.

5.3.1.1. Comparación entre individuos sanos y enfermos

Se ha comparado el indicador de temblor en reposo entre el grupo de individuos sanos y el de enfermos. En este primer análisis, el modelo ha resultado ser significativo ($p=0.000$, $R^2=0.095$), encontrándose como único factor significativo la condición de enfermo ($p=0.000$). El coeficiente de regresión resultó ser de -6.816, siendo la diferencia de medias entre los grupos de individuos sanos (CS) y enfermos (EP) de -6.816 ($p=0.000$), como puede verse en la Figura 26.a La Figura 26.b muestra la evolución temporal de la media de temblor del grupo CS y EP, a lo largo de las 8 semanas.

La Figura 27 muestra la evolución temporal del nivel de temblor en reposo para cada individuo a lo largo del estudio. La Figura 27.a representa la evolución para los individuos sanos, cuya media (línea azul gruesa) muestra una tendencia general estable con leves fluctuaciones a lo largo de las 8 semanas. Se identifica un subgrupo con un CV entre el 6,4 y el 7,0 % (CS3, CS4, CS5, CS6, CS7) y otro más reducido con un CV medio del 1,6 % (CS1, CS2), cuyos valores se mantienen más próximos a la media. La evolución para los enfermos puede verse en la Figura 27.b, donde la media (línea amarilla gruesa) muestra una ligera tendencia al alza hacia las últimas semanas, aunque en general es bastante estable. Los individuos de este grupo presentan mayor variabilidad en sus valores de RMS

que los sujetos sanos, aunque se distingue un subgrupo con cambios más pronunciados en sus valores RMS, con un CV comprendido entre el 6,3 y el 11,6 % (P1, B4, V2, P4, P6, B3, V1, A3, A5), mientras que el resto mantiene un CV de entre el 2,3 y el 5,5 %.

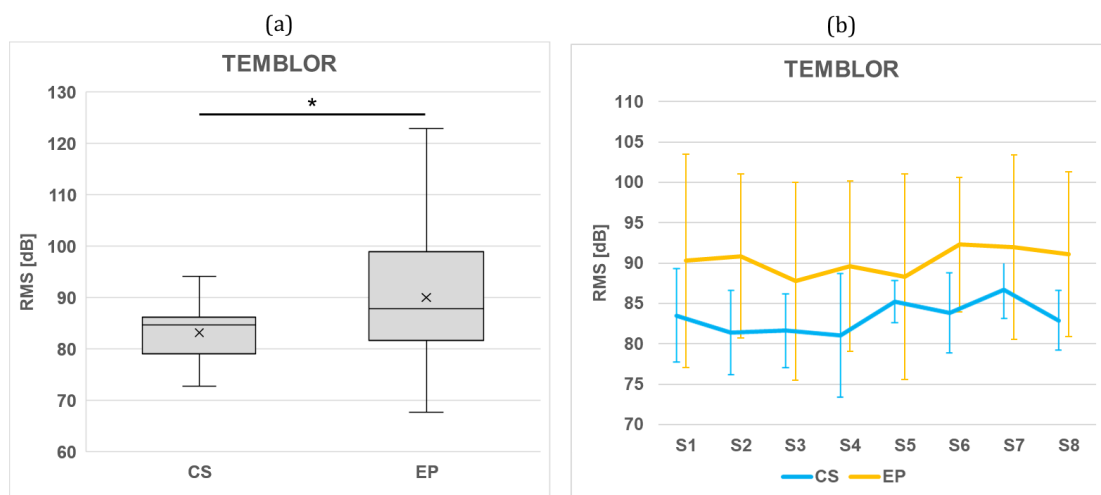


Figura 26: Diferencia de nivel de temblor entre individuos sanos y enfermos.

(a): Eje x: grupo de individuos sanos (CS) y enfermos (EP). Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB. Línea central del diagrama de cajas, mediana; ×, media; límites de la caja, cuartiles superior e inferior; bigotes, 1.5× rango intercuartílico; * $p < 0.001$. (b): Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB para el grupo de individuos sanos (CS) y enfermos (EP). Barras de error, media \pm 1 desviación típica.

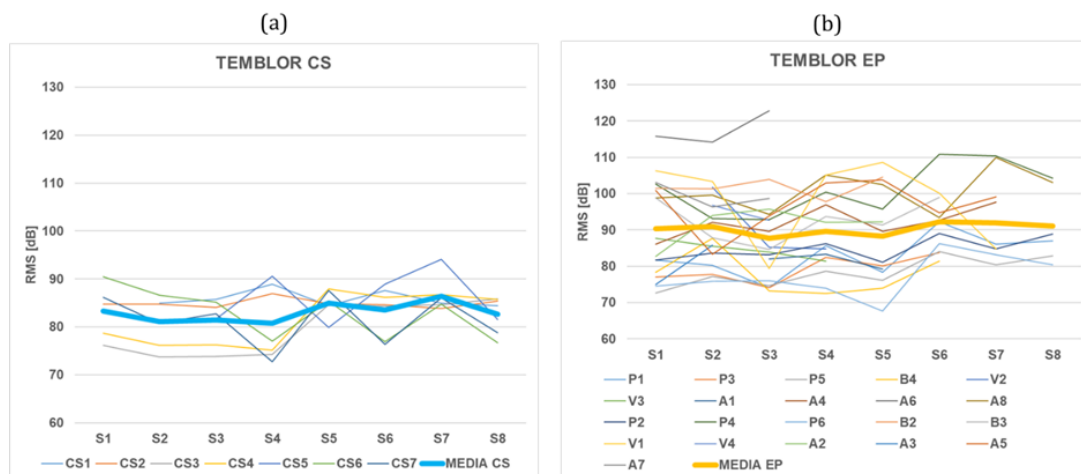


Figura 27: Evolución temporal individual del nivel de temblor en reposo para el grupo de individuos sanos (a) y enfermos (b), y media para cada grupo.

Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB para el grupo de individuos sanos (CS) y enfermos (EP).

5.3.1.2. Comparación entre enfermos

En este segundo análisis, el modelo resultó ser significativo ($p=0.000$, $R^2=0.165$), siendo significativos los factores grupo ($p=0.004$) y grupo de estadio H&Y ($p=0.000$). El coeficiente de regresión obtenido para el factor grupo fue de -2.317 , siendo la diferencia de medias entre enfermos que escucharon la estimulación experimental (EP A) y enfermos que escucharon la estimulación placebo (EP B) de -5.671 ($p=0.004$). La comparación entre el grupo EP A y EP B puede observarse en la Figura 28.a y la evolución temporal de la media de ambos grupos a lo largo de las 8 semanas en la Figura 28.b.

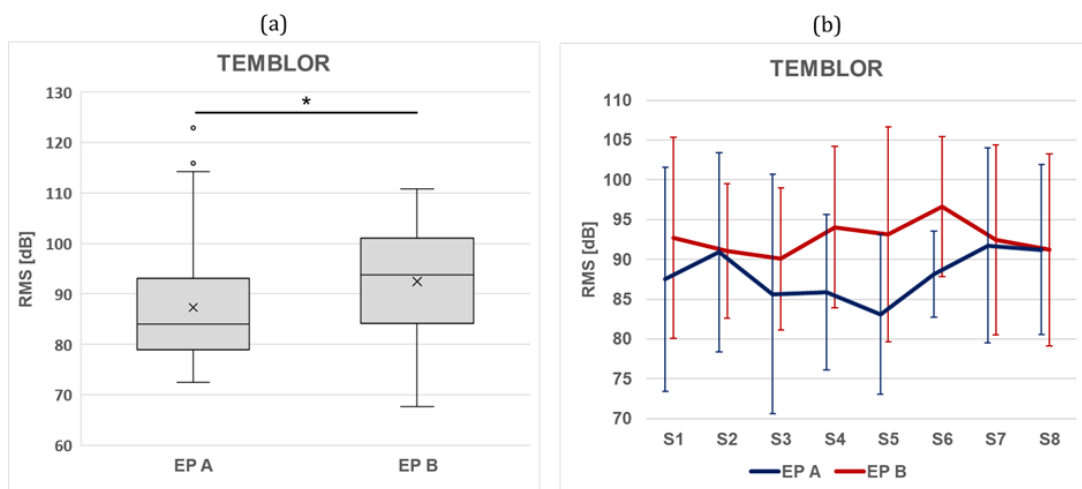


Figura 28: Diferencia de nivel de temblor entre individuos que escucharon la estimulación experimental y los que escucharon la estimulación placebo.

(a): Eje x: grupo de enfermos que escucharon la estimulación experimental (EP A) y que escucharon la estimulación placebo (EP B). Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB. Línea central del diagrama de cajas, mediana; ×, media; límites de la caja, cuartiles superior e inferior; bigotes, $1.5 \times$ rango intercuartílico; * $p < 0.005$. (b): Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB para el grupo de enfermos que escucharon la estimulación experimental (EP A) y que escucharon la estimulación placebo (EP B). Barras de error, media \pm 1 desviación típica.

El análisis de la evolución temporal individual para cada grupo de enfermos (EP A y EP B) puede observarse en la Figura 29. En el grupo EP A (Figura 29.a), la media (línea azul oscuro gruesa) muestra una tendencia a la baja durante las primeras semanas, alcanzando un mínimo sobre la semana 5 y aumentando ligeramente hasta la semana 8. La mayoría de los individuos siguen un patrón fluctuante alrededor de la media, aunque con importantes variaciones individuales. El subgrupo con mayor variabilidad (P1, P5, B4, V2, A8) tiene un CV que se encuentra entre el 5,1 y el 10,6 %. El subgrupo con menor variabilidad (P3, V3, A1, A4, A6) tiene fluctuaciones menores y tiende a mantenerse más cerca de la media del grupo, con un CV que oscila entre el 2,3 y el 4,6 %. Por otro lado, hay

un subgrupo que experimenta una tendencia descendente a lo largo de las 8 semanas (B4, V2, V3) y otro con comportamiento descendente en las primeras semanas seguido de una cierta estabilización (A6, A8), mientras que en el resto no se observa una tendencia clara. En el grupo EP B (Figura 29.b), la media del grupo (línea granate gruesa) es bastante estable, con una leve tendencia a la baja en las últimas semanas, aunque hay una considerable variabilidad individual. Se identifica un subgrupo con alta variabilidad (P4, P6, B3, V1, A3, A5), con CV entre el 6,3 y el 11,6 %, y otro con baja variabilidad (P2, B2, V4, A2, A7), con un CV comprendido entre el 2,6 y el 3,5 %. Se aprecia un grupo (V1, V4 y A7) que experimenta una tendencia negativa a lo largo de las 8 semanas (V1 con elevada variabilidad) y en el resto de pacientes puede verse una tendencia positiva a nivel global.

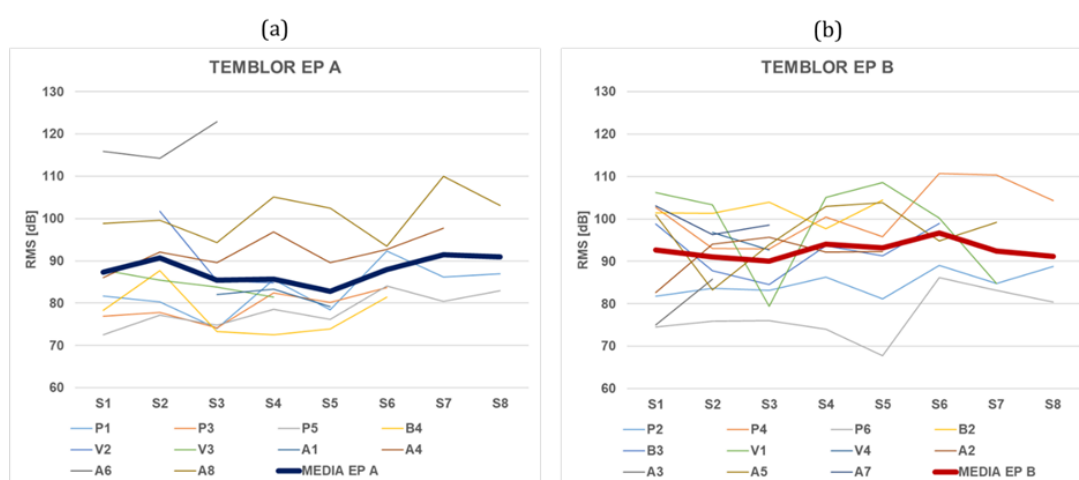


Figura 29: Evolución temporal individual del nivel de temblor en reposo para el grupo de enfermos que escucharon la estimulación experimental (a) y los que escucharon la estimulación placebo (b), y media para cada grupo.

Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB para el grupo de enfermos que escucharon la estimulación experimental (EP A) y los que escucharon la estimulación placebo (EP B).

Por otro lado, el coeficiente de regresión para el factor grupo de estadio H&Y fue de -4.140, siendo la diferencia de medias entre enfermos del grupo $1 \leq H\&Y < 2$ y enfermos del grupo $H\&Y \geq 2$ de -7.494 ($p=0.000$). La Figura 30.a representa la comparación entre estos dos grupos y la Figura 30.b la evolución temporal de sus medias a lo largo de las 8 semanas.

En la Figura 31 puede verse la evolución temporal individual para cada grupo de estadio. En el grupo de estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) representado en la Figura 31.a, la media grupal (línea verde gruesa) muestra una tendencia general estable con fluctuaciones leves a lo largo de las 8 semanas. Se distingue un subgrupo con alta variabilidad (P1, V2, P4, P6, V1), con un CV comprendido entre el 6,9 y el 11.6 %, encontrándose el otro subgrupo por debajo del 5,5 %. En el caso del grupo de estadio mayor ($H\&Y \geq 2$) (Figura 31.b), la media del grupo (línea marrón gruesa) también muestra una tendencia general estable con un

ligero aumento hacia las últimas semanas, aunque los individuos presentan una mayor variabilidad en comparación con el grupo de estadio menor, mostrando picos y valles más pronunciados. Se observa un subgrupo con alta variabilidad (B4, A4, A8, B3, A3, A5), con un CV de entre el 4,5 y el 9,5 %, mientras que el otro se mantiene por debajo del 3,9 %.

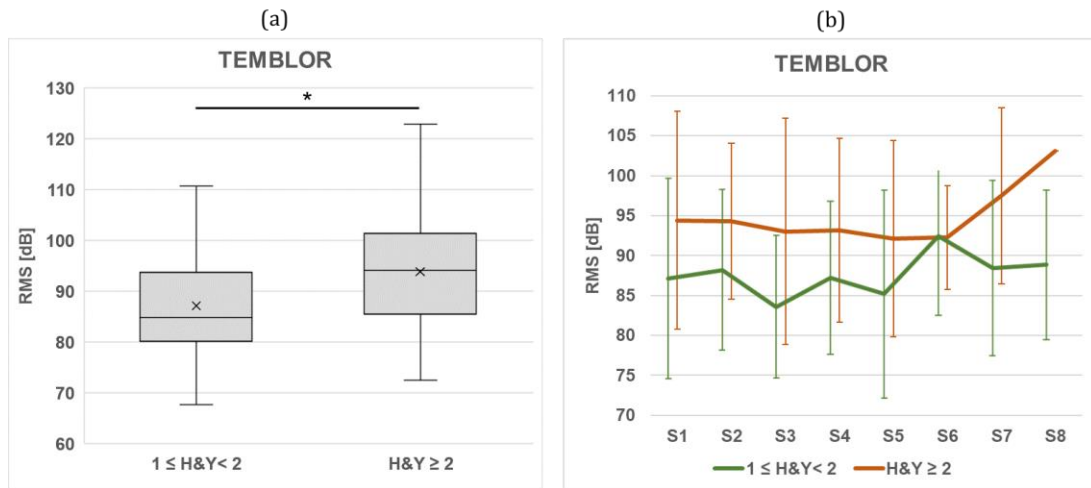


Figura 30: Diferencia de nivel de temblor entre pacientes de EP con diferente grupo de estadio H&Y.

(a): Eje x: grupo de enfermos con estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) y estadio mayor ($H\&Y \geq 2$). Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB. Línea central del diagrama de cajas, mediana; \times , media; límites de la caja, cuartiles superior e inferior; bigotes, $1.5 \times$ rango intercuartílico; $*p < 0.001$. (b): Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB para grupo de enfermos con estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) y estadio mayor ($H\&Y \geq 2$). Barras de error, media ± 1 desviación típica.

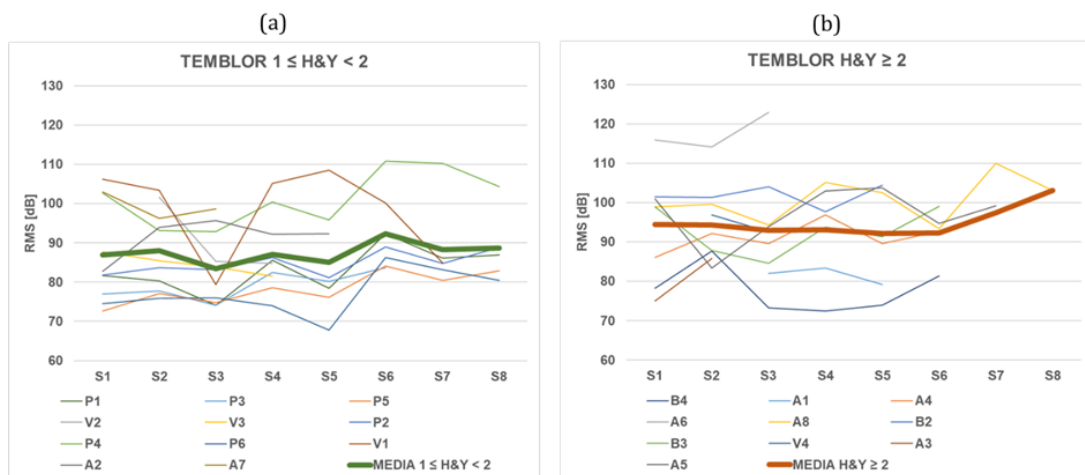


Figura 31: Evolución temporal individual del nivel de temblor en reposo para el grupo de enfermos con estadio menor (a) y estadio mayor (b), y media para cada grupo.

Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de temblor expresado en dB para el grupo de enfermos con estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) y con estadio mayor ($H\&Y \geq 2$).

5.3.2. INDICADOR DE BRADICINESIA

A continuación, se exponen los resultados del indicador de bradicinesia obtenidos de los datos de los 21 pacientes de EP y de los 7 individuos sanos de control.

5.3.2.1. Comparación entre individuos sanos y enfermos

En el análisis llevado a cabo sobre los 21 pacientes y los 7 controles sanos, el modelo no resulta significativo, al igual que ninguno de sus factores. Los grupos CS y EP presentan unos resultados similares, como puede observarse en la Figura 32, que representa la evolución temporal de la media de temblor de ambos grupos a lo largo de las 8 semanas.

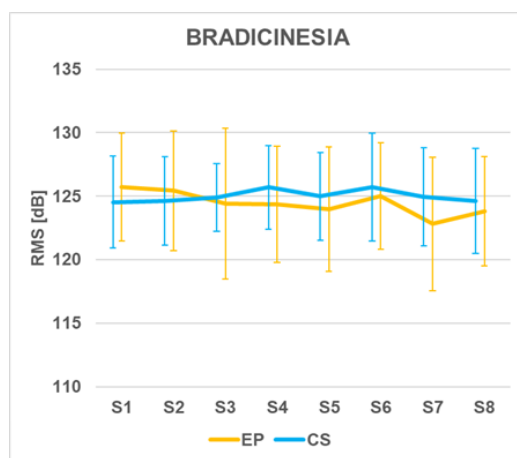


Figura 32: Diferencia de nivel de bradicinesia entre individuos sanos y enfermos.

Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB para grupo de individuos sanos (CS) y enfermos (EP). Barras de error, media \pm 1 desviación típica.

Sin embargo, en el análisis llevado a cabo sobre el grupo supervisado de 6 pacientes y los 7 controles sanos, el modelo es significativo ($p=0.015$, $R^2=0.049$), teniendo como único factor significativo la condición de enfermo ($p=0.015$). El coeficiente de regresión resultó ser de 2.046, siendo la diferencia de medias entre los grupos de individuos sanos (CS) y enfermos supervisados (EP SUP) de 2.046 ($p=0.015$), como puede verse en la Figura 33.a. La Figura 33.b. muestra la evolución temporal de la media de temblor los dos grupos, a lo largo de las 8 semanas.

La evolución temporal individual del nivel de bradicinesia está representada en la Figura 34. En la Figura 34.a, correspondiente al grupo de sanos, se observa que la media grupal (línea azul gruesa) se mantiene estable a lo largo del estudio, con un CV intra-individuos de entre el 0,7 y el 1,9 %. La Figura 34.b representa la evolución individual para el grupo de enfermos supervisados. La media grupal (línea naranja gruesa) muestra cierta estabilidad a lo largo del estudio, sin embargo, en el comportamiento individual hay una mayor dispersión que en el grupo de sanos, con un CV que oscila entre el 0,8 y el 3,5 %.

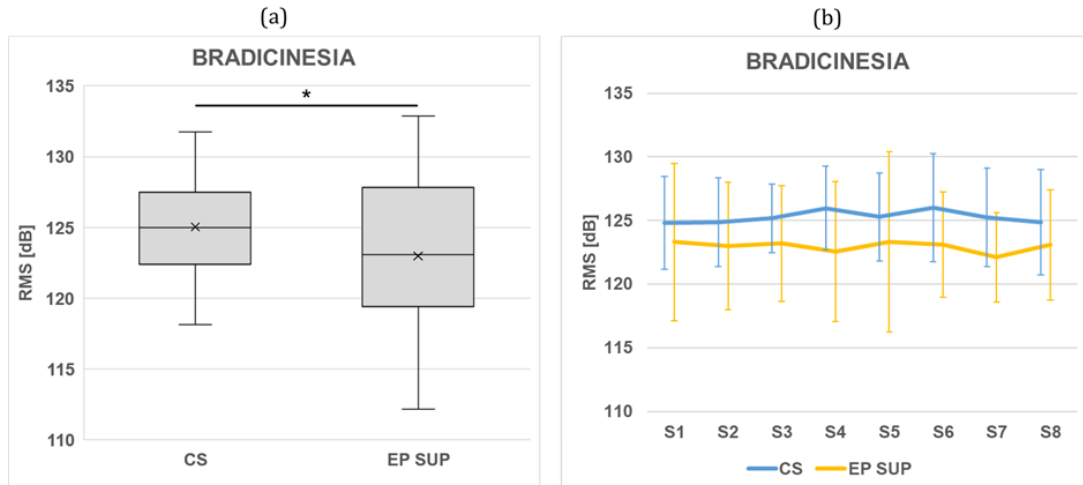


Figura 33: Diferencia de nivel de bradicinesia entre individuos sanos y enfermos supervisados. (a): Eje x: grupo de individuos sanos (CS) y enfermos supervisados (EP SUP). Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB. Línea central del diagrama de cajas, mediana; ×, media; límites de la caja, cuartiles superior e inferior; bigotes, $1.5 \times$ rango intercuartílico; * $p < 0.005$. (b): Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB para grupo de individuos sanos (CS) y enfermos supervisados (EP SUP). Barras de error, media \pm 1 desviación típica.

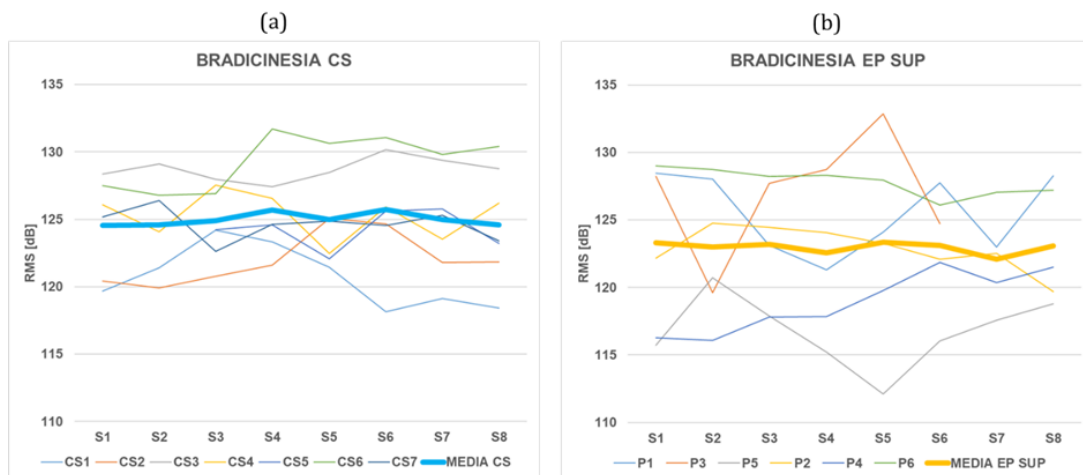


Figura 34: Evolución temporal individual del nivel de bradicinesia para el grupo de individuos sanos (a) y enfermos supervisados (b), y media para cada grupo. Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB para el grupo de individuos sanos (CS) y enfermos supervisados (EP SUP).

5.3.2.2. Comparación entre enfermos

En el primer análisis llevado a cabo sobre los 21 pacientes, el modelo obtenido fue significativo ($p=0.000$, $R^2=0.171$), encontrándose como único factor significativo el grupo de estadio H&Y ($p=0.000$). El coeficiente de regresión resultó ser de -4.086 , siendo la diferencia de medias entre enfermos del grupo $1 \leq H\&Y < 2$ y enfermos del grupo $H\&Y \geq 2$ de -4.086 ($p=0.000$), como puede verse en la Figura 35.a La Figura 35.b muestra la

evolución temporal de la media de bradicinesia del grupo de menor y mayor estadio, a lo largo de las 8 semanas.

La Figura 36 representa la evolución temporal individual para cada grupo de estadio. Como puede verse en la Figura 36.a., en el caso del grupo de estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$), la media (línea verde gruesa) presenta una ligera tendencia descendente a lo largo de las 8 semanas. En el análisis individual, se distingue un subgrupo (P1, P3, P5, V3, P2, P4, P6, A2, A7) que tiene un CV de entre el 0,8 y el 3,5 % y otro (V2 V1) que tiene un valor medio del 5 %. Para el grupo de estadio mayor ($H\&Y \geq 2$), a la vista de la Figura 36.b, la media grupal (línea marrón gruesa) no muestra una tendencia clara. En el análisis individual, se observa un subgrupo (B4, A4, A6, A8, B2, B3, A3) con un CV comprendido entre el 0,5 y el 1,5 % y otro (A1, A4, V4) con un valor de entre el 2,3 y el 3,6 %.

En el segundo análisis, realizado sobre los 6 pacientes supervisados y los 7 individuos sanos, el modelo no resultó significativo y tampoco ninguno de sus factores. Los grupos EP A y EP B muestran unos resultados similares, con una tendencia a movimientos más lentos en el grupo que escuchó la estimulación experimental (EP A), como puede observarse en la Figura 37.

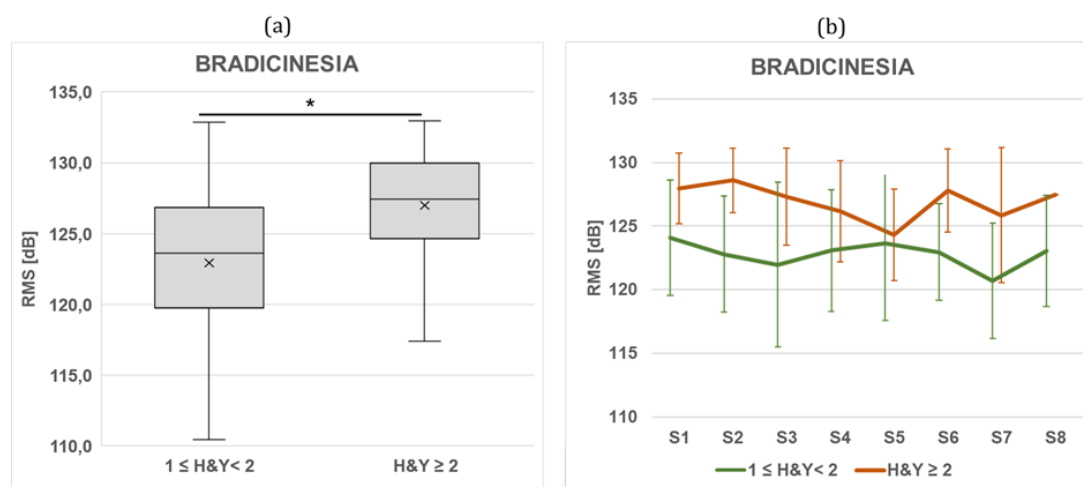


Figura 35: Diferencia de nivel de bradicinesia entre pacientes de EP con diferente grupo de estadio H&Y. (a): Eje x: grupo de enfermos con estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) y estadio mayor ($H\&Y \geq 2$).

Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB. Línea central del diagrama de cajas, mediana; ×, media; límites de la caja, cuartiles superior e inferior; bigotes, $1,5 \times$ rango intercuartílico; * $p < 0.001$. (b): Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB para grupo de enfermos con estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) y estadio mayor ($H\&Y \geq 2$). Barras de error, $\text{media} \pm 1$ desviación típica.

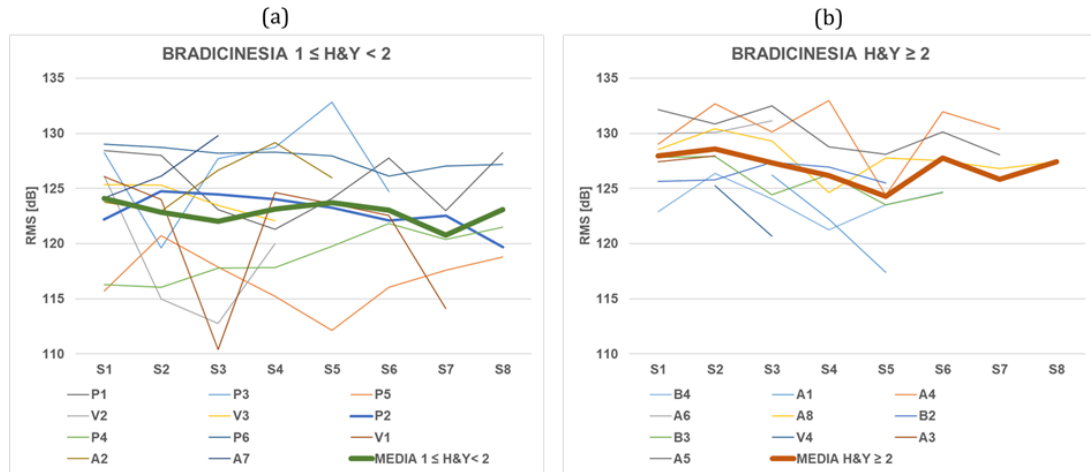


Figura 36: Evolución temporal individual del nivel de bradicinesia para el grupo de enfermos con estadio menor (a) y estadio mayor (b), y media para cada grupo.

Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB para el grupo de enfermos con estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) y con estadio mayor ($H\&Y \geq 2$).

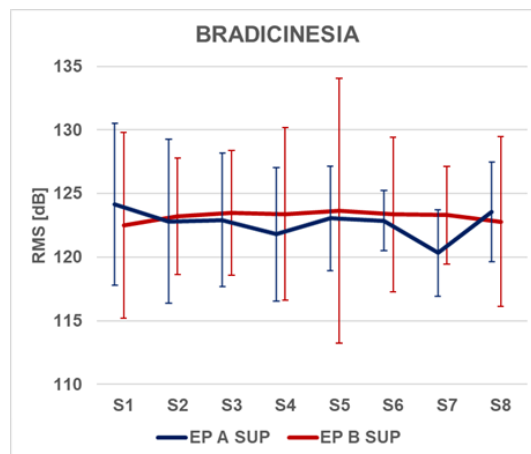


Figura 37: Diferencia de nivel de bradicinesia entre enfermos supervisados que escucharon la estimulación experimental y los que escucharon la estimulación placebo.

Eje x: semanas del estudio. Eje y: valor RMS de bradicinesia expresado en dB para grupo de enfermos supervisados que escucharon la estimulación experimental (EP A SUP) y los que escucharon la estimulación placebo (EP B SUP). Barras de error, media \pm 1 desviación típica.

5.4. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio era analizar los efectos del protocolo de estimulación acústica que se ha venido estudiando a lo largo de la tesis sobre los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. En concreto, el estudio se ha centrado en analizar la influencia sobre el temblor en reposo y la bradicinesia, evaluados a partir de dos indicadores obtenidos de las señales registradas por un reloj inteligente mientras los participantes

realizaban una serie de actividades guiadas con ayuda de la aplicación MONIPAR (Sigcha et al. 2021).

Este tipo de tecnologías se utiliza para monitorear trastornos del movimiento de forma continua (Pérez-López et al. 2016). Gracias a las técnicas de aprendizaje automático, pueden dar lugar a biomarcadores no invasivos para una detección temprana y precisa, así como a la monitorización de la progresión de la enfermedad (Kubota, Chen y Little 2016; Matias et al. 2017). Sin embargo, se debe tener en cuenta que en este proyecto se estaba desarrollando la tecnología a la vez que se utilizaba para evaluar el efecto de la estimulación, lo cual supone una limitación importante.

5.4.1. EVOLUCIÓN DEL TEMBLOR EN REPOSO ENTRE GRUPOS Y SUBGRUPOS

En cuanto al indicador de temblor en reposo, se ha realizado un primer análisis en el grupo compuesto por los individuos sanos y enfermos de EP (CS y EP), cuyos resultados muestran una diferencia significativa para el factor enfermo o no enfermo ($p=0.000$). Como era de esperar, el grupo EP mostró valores más altos que el grupo CS, tanto a nivel global (Figura 26.a), como de forma consistente durante la duración del estudio (Figura 26.b). Otros estudios con otras metodologías de ejercicios y medición también han demostrado que el nivel de temblor es superior en pacientes de EP que en sujetos sanos (Hwang, Lin y Wu 2009). Estos resultados confirman la capacidad de este tipo de tecnologías para generar marcadores digitales que permitan monitorizar cambios en determinados síntomas de algunas patologías, como por ejemplo en este caso algunos síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

A lo largo de las semanas, ambos grupos muestran una cierta estabilidad en sus valores medios RMS [dB], manteniendo los controles sanos un nivel de temblor más reducido y constante. Sin embargo, a la vista de la Figura 27, se observa una variabilidad en el comportamiento individual de los participantes. El grupo EP (Figura 27.b) presenta un subgrupo de 9 enfermos con un CV de entre el 6,3 y el 11,6 % y otro de 12 enfermos cuyo valor se encuentra entre el 2,3 y el 5,5 %. La variabilidad en el nivel de temblor en pacientes de EP también se ha observado en otros estudios (Pasquini et al. 2023), indicando que existe una respuesta muy variable a la medicación dopaminérgica y otros factores. Por otro lado, la utilización del CV para estimar la variabilidad inter-individuos se ha aplicado en otros trabajos que también evaluaban el temblor de pacientes de EP mediante dispositivos portátiles (van Brummelen et al. 2020). El grupo de controles sanos (Figura 27.a) también presenta una variabilidad en el comportamiento individual, aunque menor que en el grupo de pacientes. Se ha encontrado un subgrupo de 5 individuos con un CV de entre el 6,4 y el 7 % y otro subgrupo de 2 individuos con un CV medio del 1,6 %.

Debido a estas variaciones en los niveles de temblor, se solapan en parte los valores del grupo CS con los de EP. Esta circunstancia es coherente con trabajos en los que se ha observado que un 8% de los controles adultos jóvenes y ancianos presentan un patrón de aceleración indistinguible de un temblor esencial leve (Elble 2003). Por otro lado, la variabilidad aleatoria del temblor dentro de un mismo sujeto en pruebas repetidas puede limitar las ventajas de la precisión y exactitud que ofrecen transductores como los utilizados en este estudio (Elble y Ondo 2022).

En un segundo análisis del indicador de temblor, se ha comparado el nivel entre el grupo de enfermos de EP (EP) atendiendo a diferentes factores, resultando significativos el grupo de estadio H&Y (Hoehn y Yahr 1967) ($p=0.000$) y el grupo de enfermos (EP A y EP B) ($p=0.004$). En lo que respecta al grupo de estadio H&Y, el grupo de estadio menor ($1 \leq \text{H\&Y} < 2$) mostró un nivel inferior que el grupo de estadio mayor ($\text{H\&Y} \geq 2$), como muestra la Figura 30.a, resultado que se mantuvo también a lo largo de todo el estudio (Figura 30.b). A la vista de la Figura 31.a, el grupo de estadio menor muestra una tendencia más estable y menor variabilidad entre individuos que el grupo de estadio mayor (Figura 31.b), sugiriendo que los pacientes en estadio inicial mantienen un nivel de temblor relativamente constante, mientras que los pacientes en estadio avanzado presentan una mayor variabilidad y una ligera tendencia al alza en los niveles de temblor a lo largo del tiempo. Este resultado refuerza la posibilidad de que esta tecnología pueda monitorizar la evolución en los síntomas motores de la EP, ya que suelen empeoran a mayor estadio H&Y (Skorvanek et al. 2017). Sin embargo, otros autores (Gironell et al. 2018) no han encontrado relación entre el temblor en reposo y la escala H&Y, debido a que esta escala no solamente evalúa el temblor, también evalúa otros síntomas como la lateralidad, el equilibrio los reflejos posturales, lo que también explicaría la variabilidad observada.

En cuanto al grupo de enfermos, los que escucharon la estimulación experimental (EP A) tuvieron un nivel significativamente menor que los que escucharon la estimulación placebo (EP B) (Figura 28.a), mostrando un posible efecto positivo de la intervención experimental. Este efecto fue consistente a lo largo de las 8 semanas del estudio (Figura 28.b). Este resultado es coherente con otro estudio en el que se encontró una mejora del temblor en reposo al aplicar una estimulación acústica binaural en la banda de frecuencia gamma (Calvano et al. 2023). Sin embargo, aunque el grupo EP A tuvo a nivel global un valor de temblor significativamente menor, a lo largo de las 8 semanas no se observa una tendencia clara. Hay que tener en cuenta que una de las limitaciones de este estudio consiste en que en el primer registro (S1), los pacientes ya habían escuchado la estimulación acústica diariamente, por lo que no se tiene una referencia de su situación basal. Por otro lado, el mantener un valor estable sin una clara tendencia puede ser debido al efecto de habituación ya observado en otros estudios (Gonzalez et al. 2023; Kraus y

Porubanová 2017; Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018). En el análisis de la evolución individual del grupo EP A (Figura 29,a), a pesar de la variabilidad encontrada, hubo un subgrupo de 3 pacientes que experimentaron una tendencia descendente a lo largo del estudio (B4, V2, V3) y otro de 2 pacientes que tuvo una evolución descendente en las primeras semanas, seguido de una cierta estabilización (A6, A8), mientras que el resto de pacientes no mostraron una tendencia clara. Los resultados de este análisis, donde se observan subgrupos con comportamientos distintos, son similares a los encontrados a nivel de EEG en el estudio previo aplicando la misma estimulación (Gonzalez et al. 2023). Por otro lado, a la vista de la Figura 29.b en el grupo EP B hubo un subgrupo (V1, V4, A7) en el que pudo observarse una tendencia negativa a lo largo del tiempo, con una pendiente media ligeramente menor que en el conjunto B4, V2 y V3 del grupo EP A, y en el resto de pacientes una tendencia positiva a nivel global.

A la vista de lo comentado anteriormente, a pesar de las limitaciones encontradas, el indicador de temblor en reposo parece ser una aproximación razonable para medir este síntoma y a través del mismo se ha podido descubrir un cierto efecto positivo de la estimulación acústica experimental aplicada a los pacientes. Este efecto positivo puede ser muy sutil frente a las limitaciones expuestas, por lo que al igual que ocurre en otros estudios (Gonzalez et al. 2023), es necesario un análisis individuo a individuo para descubrir la tendencia de dicho efecto.

5.4.2. EVOLUCIÓN DE LA BRADICINESIA ENTRE GRUPOS Y SUBGRUPOS

En lo que respecta al indicador de bradicinesia, el primer análisis realizado se ha llevado a cabo considerando el grupo de 7 individuos sanos (CS) y de 21 enfermos (EP), no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos. En la Figura 32 puede observarse que la alta variabilidad y el solapamiento de las barras de error hacen que la diferencia entre los dos grupos no sea estadísticamente significativa, aunque los valores para el grupo CS son ligeramente más altos que los del grupo EP.

El segundo análisis se ha realizado sobre los 21 enfermos (EP), encontrando que hay diferencias significativas para el factor grupo de estadio H&Y ($p=0.000$). En el análisis de la diferencia de medias, el grupo de menor estadio tuvo un nivel de bradicinesia inferior al grupo de mayor estadio (Figura 35.a), conservándose este efecto a lo largo de las 8 semanas (Figura 35.b). Un nivel mayor en el indicador de bradicinesia implica una mayor velocidad de movimiento y, por tanto, una menor gravedad del síntoma (Kim et al. 2011). Los resultados obtenidos indican una cierta incoherencia con la literatura. Existen trabajos que demuestran la existencia de una relación significativa entre los factores que evalúan la bradicinesia y el estadio H&Y (Pal y Goetz 2013). Por otro lado, otros autores

apuntan que la valoración de la bradicinesia mediante escalas clínicas se ve afectada de forma significativa por la variabilidad inter e intra evaluadores, y por la baja fiabilidad (Bologna et al. 2020), lo que podría justificar la variabilidad a nivel individual encontrada en la Figura 36.

Por lo anteriormente expuesto, en el caso del indicador de bradicinesia, el análisis combinado de todos los individuos dentro de cada grupo no proporciona resultados coherentes, a causa a errores producidos al realizar el ejercicio de esta prueba y a los artefactos debidos a las discinesias de algunos pacientes. Por este motivo, se ha elaborado un análisis posterior con el grupo supervisado de 6 enfermos (EP SUP) del que se obtuvieron grabaciones de video, 3 del grupo EP A SUP y 3 del grupo EP B SUP, así como con el grupo de 7 individuos sanos de control (CS). En el análisis elaborado en el grupo de individuos sanos y enfermos supervisados (CS y EP SUP), se ha encontrado como significativo el factor enfermo o no enfermo ($p=0.015$), como representa la Figura 33.a, obteniendo de forma esperada un mayor nivel el grupo CS (movimientos más rápidos) que el grupo EP SUP (movimientos más lentos). Además, esta diferencia significativa se mantuvo a lo largo del estudio (Figura 33.b.). En el análisis de la evolución individual (Figura 34) se observa que los controles sanos mantienen unos niveles de bradicinesia más estables a lo largo del tiempo que los enfermos supervisados. La mayor variabilidad en el nivel de bradicinesia de los pacientes puede deberse a factores como la progresión de la enfermedad, influencia de la medicación en los estados de on-off o a la respuesta individual a la intervención (Herz y Brown 2023). Este resultado es coherente con otros trabajos en los que se ha encontrado que individuos sanos tienen mejores puntuaciones de bradicinesia que enfermos de EP (Dai, Lin y Lueth 2015). También es coherente con otros en los que ha evaluado la bradicinesia entre individuos sanos y pacientes de EP instrumentando la muñeca de los participantes con un acelerómetro y un giróscopo (Rabelo et al. 2017). Lo anterior puede apoyar la validez de la metodología empleada y el desarrollo tecnológico realizado.

Dentro de este análisis, cuando se evalúa el posible efecto de la estimulación para el grupo de enfermos supervisados (EP SUP) no se ha encontrado ningún factor significativo. Por tanto, para este indicador no se observa un efecto claro de la estimulación experimental, ya que ambos grupos, EP A SUP y EP B SUP, muestran resultados similares, con una tendencia a movimientos más lentos en el grupo experimental (EP A SUP), como puede verse en la Figura 37. La alta variabilidad en ambos grupos, a la vista de las barras de error, sugiere que dentro de cada grupo hay pacientes con respuestas muy diversas en términos de bradicinesia. En otros trabajos se han encontrado también diferentes respuestas a los tratamientos, por ejemplo a la levodopa, que mejora la bradicinesia, pero afecta de forma variable y no modifica significativamente el efecto de enlentecimiento

(Bologna et al. 2020), Además, la bradicinesia es un trastorno del movimiento que puede ocurrir en condiciones distintas a la EP, como por ejemplo en individuos que tienen temblor esencial o incluso en mayores sanos (Paparella et al. 2023), aumentando la variabilidad y el solapamiento de resultados entre diferentes grupos.

5.4.3. VALIDEZ PREDICTIVA DE LOS MODELOS

En cuanto a la validez predictiva de los modelos, se ha encontrado significación para el indicador de temblor en reposo en el grupo de individuos sanos y enfermos (CS y EP) ($p=0.000$, $R^2=0.095$) y en el grupo de enfermos (EP) ($p=0.000$, $R^2=0.165$). Para el indicador de bradicinesia, el modelo ha sido significativo para el grupo de individuos sanos y enfermos supervisados (CS y EP SUP) ($p=0.000$, $R^2=0.049$), así como para el grupo de enfermos total (EP) ($p=0.000$, $R^2=0.171$). A pesar de haber obtenido significación estadística en los modelos, sus valores de R^2 son reducidos, por lo que a partir del valor de temblor en reposo o de bradicinesia no se puede predecir el factor correspondiente. Esto se debe a que no todos los factores aplicados a cada modelo resultaron significativos. En el caso del conjunto CS y EP para el indicador de temblor, así como en el conjunto CS y EP SUP para el indicador de bradicinesia, con el valor del indicador no se puede determinar si el individuo está enfermo o no, a pesar de que el factor enfermo haya sido significativo en ambos indicadores ($p=0.000$ en temblor y $p=0.015$ en bradicinesia). En el análisis del conjunto EP, con el valor de temblor en reposo no se puede predecir si al paciente se le ha aplicado la estimulación experimental (EP A) o la estimulación control (EP B), con $p=0.004$ para el factor grupo, de la misma forma que tampoco se puede predecir si su estadio es menor ($1 \leq H\&Y < 2$) o mayor ($H\&Y \geq 2$), con $p=0.000$ para el factor grupo de estadio H&Y. Para el conjunto EP, tampoco con el valor de bradicinesia se puede predecir si su estadio es menor o mayor, con $p=0.000$ para el factor grupo de estadio H&Y. No obstante, la obtención de factores significativos implica que la diferencia de valor del indicador entre los niveles de los factores correspondientes no es aleatoria. En el caso de este estudio, la diferencia de valor de temblor entre sanos y enfermos, entre el grupo experimental y de control y entre el grupo de estadio menor y mayor, así como la diferencia de valor bradicinesia entre sanos y enfermos supervisados, ha resultado coherente con los resultados encontrados en otros trabajos (Calvano et al. 2023; Hwang, Lin y Wu 2009; Kim et al. 2011; Rabelo et al. 2017; Skorvanek et al. 2017).

En lo relativo a los factores no significativos, en los modelos no se encontró significación ni en el género ni en la semana. En cuanto al factor género, el no obtener significación estadística es coherente con trabajos que concluyen que las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la EP parecen similares según el sexo en las mismas condiciones de tratamiento (Dahodwala, Pei y Schmidt 2016).

Por otro lado, el no encontrar significación en el factor semana implica que no hay diferencias de nivel de temblor o de bradicinesia de unas semanas a otras, por lo que no se observa una tendencia clara a lo largo del tiempo. Esto puede deberse a la variabilidad que hay en el valor de los indicadores de temblor y bradicinesia entre los individuos (Bologna et al. 2020; Pasquini et al. 2023), probablemente influenciado por el estado del paciente en el momento del test o por el efecto de la medicación (Armstrong y Okun 2020). En cualquier caso, hay que tener en cuenta el reducido tamaño de la muestra, que condiciona la obtención de factores con significación estadística.

Los resultados apoyan la coherencia del sistema MONIPAR como herramienta complementaria para la evaluación de síntomas motores en estadios tempranos de la EP (Sigcha, Polvorinos-Fernández, et al. 2023). Esto se debe a que se obtienen resultados esperables en la comparación entre individuos sanos y afectados por EP. En el caso del temblor en reposo, a nivel global el grupo de individuos sanos (CS) tiene un nivel significativamente inferior que el grupo de enfermos de EP (EP). También se obtuvieron resultados esperables dentro del grupo EP, ya que los individuos con un estadio menor ($1 \leq H\&Y < 2$) obtuvieron un nivel significativamente menor de temblor en reposo que los individuos con un estadio mayor ($H\&Y \geq 2$). En el caso de la bradicinesia, a nivel global el grupo CS tiene un nivel significativamente superior que el grupo de enfermos supervisados (EP SUP).

5.4.4. EFECTO COMBINADO DE LA ESTIMULACIÓN ACÚSTICA

En cuanto al efecto de la estimulación bajo estudio, los resultados muestran que el grupo de pacientes al que se le aplicó la estimulación experimental (EP A) obtuvo de forma global un nivel significativamente menor de temblor en reposo que el grupo al que se le aplicó la estimulación placebo (EP B). Esto es coherente con los resultados de estudios previos de este laboratorio en los que se aplicó la misma estimulación (Gálvez et al. 2017; Gonzalez et al. 2023) y se observó un efecto positivo de la estimulación a nivel de EEG. Existen otros estudios en los que también se ha observado una disminución del temblor en reposo con la aplicación de BBs a 40 Hz (Calvano et al. 2023), suponiendo que este tipo de estimulación puede modular la actividad frontal y prefrontal subyacente a los sustratos dopaminérgicos y colinérgicos. En otro tipo de estimulaciones acústicas también se ha conseguido una disminución del temblor. Por ejemplo, con la vibración administrada a través de una terapia fisioacústica a 40 Hz (Mosabbir, Almeida y Ahonen 2020), tomando como una posible hipótesis la idea de que las vibraciones aleatorias e inesperadas podían inducir la liberación de dopamina y mejorar los síntomas de la EP. Otro trabajo relacionado con estimulación la transcraneal por ultrasonidos (Bancel et al. 2024) también consiguió reducir el nivel de temblor en pacientes con temblor esencial,

basándose en los principios de la estimulación cerebral profunda y explicando que la neuromodulación a través de un mecanismo de acción de aumento de la temperatura local puede presentar nuevas vías terapéuticas (Khadka et al. 2020).

Sin embargo, este efecto positivo no se observa claramente en el caso del indicador de bradicinesia, pudiendo deberse al reducido tamaño de la muestra en el caso de este indicador, ya que por errores a la hora de ejecutar los ejercicios y a la calidad de los datos afectados por las discinesias de algunos pacientes, solo se pudo contar con los 6 pacientes del grupo supervisado. El no haber observado un efecto claro puede estar relacionado con que en la EP, no todos los síntomas tienen la misma facilidad para ser cuantificados. De hecho, los ítems relativos a la bradicinesia de la UPDRS tienen una fiabilidad muy baja (Richards et al. 1994; Heldman et al. 2011). En una revisión de trabajos en los que se aplicaron diferentes metodologías para medir la bradicinesia (Teshuva et al. 2019) se apuntaba que, aunque los sistemas *wearables* tienen un gran potencial para evaluar este síntoma, es necesario monitorizarlo de forma continua en el día a día y no solamente a través de tareas guiadas. Por otro lado, en la literatura hay discrepancias sobre cuál es la mejor metodología para evaluar la bradicinesia (di Biase et al. 2018; Sigcha, Luis et al. 2022), por lo que su cuantificación está limitada por la variabilidad de las técnicas de análisis de señales y la falta de protocolos de medición estandarizados.

5.5. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de este estudio fue el reducido tamaño de la muestra en el análisis de los dos indicadores. Para el indicador de temblor se contó con 21 pacientes de EP y con 7 individuos sanos. Más allá del desequilibrio entre ambos grupos, a la vista de la variabilidad de los síntomas inter e intra-paciente y el tamaño del efecto de la estimulación en dicho contexto se considera una muestra pequeña. Esto es aún peor en el indicador de bradicinesia donde se contó únicamente con los 6 pacientes de EP del grupo supervisado y con los 7 controles sanos debido a las causas comentadas anteriormente. La variabilidad del nivel de temblor entre individuos y a lo largo del tiempo es algo propio de esta patología (Armstrong y Okun 2020), debido a otros síntomas de la enfermedad y al efecto de la medicación. Por otro lado, las limitaciones propias de la metodología utilizada para evaluar este síntoma, por ejemplo debido al uso de un único sensor, puede generar una variabilidad en los niveles de temblor medidos intra-individuos (Haubenberger et al. 2016).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que a lo largo de este estudio se ha estado desarrollando una tecnología a la vez que se estaba aplicando, lo cual limita la robustez de los resultados obtenidos. Debido a esto, algunos pacientes del grupo remoto no

contaron con datos en alguna de las 8 semanas del estudio (Sigcha, Polvorinos-Fernández, et al. 2023). Esta metodología de diseño, desarrollo y validación, en la que cada etapa realimenta a las demás, se ha encontrado en otros estudios, por ejemplo, en la utilización de estimulaciones acústicas para mejorar la congelación de la marcha en EP (Garzo et al. 2018), o en el desarrollo de aplicaciones móviles para la monitorización diaria de fluctuaciones motoras y no motoras de esta enfermedad (Habets et al. 2020). Teniendo en cuenta la complejidad de la patología esta aproximación siempre limitará la validez de los resultados por lo que parece conveniente seguir un esquema más clásico y separar los estudios enfocados a desarrollar metodología de monitorización de síntomas de aquellos en los que se pretenda utilizarlas para estudiar determinadas intervenciones.

La capacidad para evaluar el efecto de la estimulación acústica también se ha visto muy limitada al haberse obtenido solamente dos indicadores con una única métrica cada uno. Dada la diversidad de síntomas que tiene la EP, la estimulación, de la misma forma que ocurre con otras intervenciones, pueda tener influencia sobre unos individuos pero no sobre otros, (Leuk, Low y Teo 2020). La identificación de grupos y subgrupos en los que la estimulación funciona de manera diferente sigue siendo un tema bajo estudio. Por otro lado, el efecto de una intervención puede estar enmascarado o distorsionado por otros factores que no se hayan podido controlar, bien por ser propios de la patología, o por limitaciones de la metodología utilizada en el estudio.

Debido a lo anteriormente descrito, aún quedan algunas cuestiones abiertas en la literatura, como qué tipo de sensor es más adecuado para evaluar a los pacientes con EP, y si es mejor tener un índice único para cada síntoma parkinsoniano o un índice global de deterioro (di Biase et al. 2018). Por este motivo, el continuo desarrollo de estas tecnologías de monitorización está generando nuevos retos. En una investigación sistemática a este respecto (di Biase et al. 2018), se proponía que algunos de estos retos podrían ser aumentar el tamaño de las cohortes, realizar mediciones en entornos de vida libre, mejorar los procesos de maduración de los sistemas de evaluación y tener en cuenta las cuestiones de validez.

5.6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos confirman que los dispositivos *wearables*, utilizados con aplicaciones como MONIPAR (Sigcha, Polvorinos-Fernández, et al. 2023), pueden destinarse para evaluar los efectos a largo plazo de las intervenciones experimentales en los síntomas motores de personas con enfermedades neurodegenerativas, como la EP, y de esta forma ser de gran valor para la investigación clínica. Por este motivo, existe una gran variedad de dispositivos avalados por la FDA (Moreau et al. 2023) y se promueve la

investigación en esta línea («The Michael J. Fox Foundation» 2024). Por otro lado, también ponen de manifiesto algunos retos para poder adquirir tal valiosa información, (Kubota, Chen y Little 2016; Matias et al. 2017). Por otro lado, hay que prestar atención en su aplicación para evaluar el efecto de posibles intervenciones, sobre todo de aquellas que puedan tener un efecto sutil o sobre subgrupos muy concretos de individuos, en cuyo caso debe ponerse mucho cuidado en el diseño experimental.

En cuanto a los efectos de la intervención aplicada en este estudio (Gálvez et al. 2017; Gonzalez et al. 2023), los resultados muestran que la estimulación acústica con BBs en la banda beta podría contribuir a largo plazo a reducir el temblor en reposo en pacientes de EP. Sin embargo, no se obtienen resultados que apunten a mejorar la velocidad de movimiento (bradicinesia), debido a que los sistemas de evaluación de este síntoma son poco fiables (Heldman et al. 2011; Paparella et al. 2023) y a las limitaciones descritas anteriormente.

Futuros trabajos deberían marcar las directrices para desarrollar este tipo de herramientas basándose en dos enfoques principales. Por un lado, el enfoque clínico, que permita establecer qué parámetros definen mejor cada síntoma de la EP (di Biase et al. 2018) y, por otro, el tecnológico, que permita la unificación de técnicas de análisis y la aplicación de protocolos estandarizados (Sigcha, Luis et al. 2022; Teshuva et al. 2019).

En el momento de elaboración de este documento se está trabajando en la versión final del artículo que se enviará para su consideración a la misma revista que los del capítulo anterior, *International Journal of Neural Systems*.

6. CONCLUSIONES, LÍNEAS FUTURAS Y APORTACIONES

En este capítulo se van a resumir las conclusiones más relevantes de esta tesis. Posteriormente se exponen las aportaciones de este trabajo y las que han dado lugar a la difusión y publicación de los resultados obtenidos. Por último, se dedica un apartado específico a plantear líneas futuras de investigación.

6.1. CONCLUSIONES

Revisada la literatura, se ha detectado la necesidad de desarrollar tratamientos no farmacológicos como terapias experimentales en la enfermedad de Parkinson (Ibiricu y Morales 2010; Zhong et al. 2023; Díez-Cirarda, M. et al. 2018). La rehabilitación motora es una de las terapias experimentales más importantes basándose en la hipótesis de que la estimulación con señales externas puede favorecer la sincronización del movimiento (Nonnekes et al. 2019), mejorando síntomas motores como la marcha mediante marcas o instrucciones (Jiang y Norman 2006; Lu et al. 2017). Por este motivo, la estimulación acústica en el rango de la audición, también denominada estimulación auditiva, es un tipo de intervención experimental que ha despertado un gran interés tanto en la comunidad científica como en la clínica en los últimos años (Pupíková y Rektorová 2020; Qureshi et al. 2021).

Por medio de la electroencefalografía cuantitativa, se había podido observar que determinados estímulos pueden inducir cambios en la actividad eléctrica cerebral registrada por el EEG (Henaó et al. 2020), permitiendo una evaluación de dicha actividad por el efecto de diferentes intervenciones, ya sean convencionales, como la medicación, o experimentales, como el neurofeedback (Cozac et al. 2016). De esta forma, se ha encontrado un gran número de trabajos en los que se había detectado que determinados estímulos pueden provocar un efecto de arrastre de las ondas cerebrales, por medio de la sincronización de la actividad eléctrica cerebral a la frecuencia de estos estímulos (Huang y Charyton 2008). La estimulación acústica mediante ritmos binaurales es una de las principales técnicas de arrastre auditivo (Kasprzak y Karino 2011) y, aunque han suscitado cierto debate en la comunidad científica, han demostrado que pueden arrastrar la actividad eléctrica del córtex y provocar patrones de conectividad específicos (Orozco Perez, Dumas y Lehmann 2020). En consecuencia, en este trabajo de tesis se han estudiado los efectos a largo plazo de la estimulación acústica mediante ritmos binaurales en la enfermedad de Parkinson.

Una de las herramientas principales que se ha utilizado esta tesis para evaluar los efectos de la estimulación acústica sobre la actividad eléctrica cerebral es el EEG. De esta forma, se ha llevado a cabo un estudio inicial con una doble finalidad. Por un lado, se ha realizado un análisis cuantitativo del EEG para estudiar las alteraciones en la actividad eléctrica

cerebral en pacientes de EP y, por otro, se ha podido desarrollar y validar una metodología de trabajo, aplicada a lo largo en este trabajo de tesis para verificar la hipótesis de partida de la misma.

Por esta razón, en este estudio inicial se han analizado las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral en estado basal de pacientes de Parkinson, y se ha comparado con la de individuos sanos. Concretamente, se ha calculado la potencia relativa de la banda theta, tanto en las zonas de interés de la corteza cerebral, como a nivel global de la misma, comparándose entre sanos y afectados por EP. La necesidad de este análisis surge tras la revisión de la literatura, en la se ha observado que en la EP se produce un enlentecimiento general del EEG (Soikkeli et al. 1991), relacionado con el aumento generalizado de las bandas de baja frecuencia delta y theta (Morita et al. 2009; Morita, Kamei y Mizutani 2011; Han et al. 2013; Cozac et al. 2016; Chaturvedi et al. 2017; Zhu et al. 2019; Zawisłak-Fornagiel et al. 2023). Por otro lado, otros autores también habían observado una asociación del temblor y la distonía con un desplazamiento hacia bajas frecuencias (< 10 Hz) de las oscilaciones rítmicas de los ganglios basales, en registros de actividad eléctrica cerebral profunda en pacientes de Parkinson (Johns 2014). Además, se había encontrado una ralentización del ritmo basal en las regiones posteriores del EEG en pacientes de EP, asociada a un aumento de la actividad theta (Fonseca et al. 2009). Este aumento de la actividad theta se había relacionado con disfunciones de la marcha (Singh et al. 2020; Shine, J M et al. 2014) y también se había observado en algunas regiones cerebrales de pacientes de EP que presentan deterioro cognitivo leve (He et al. 2017).

Tras registrar la actividad cerebral en estado basal durante una sesión de 3 minutos, a través del EEG, en ambos grupos (enfermos y sanos), se ha observado que la potencia relativa en la banda theta (RP_{θ}) en estado basal es más elevada, a nivel global y significativamente en la zona parietal, en el grupo de pacientes con EP que en individuos sanos. A pesar de las limitaciones del estudio, como el tamaño de la muestra o la diferencia de edad media entre ambos grupos, los resultados obtenidos han permitido confirmar los de otros trabajos encontrados en la literatura, en cuanto a las alteraciones en la actividad neuronal en la EP (Soikkeli et al. 1991; Morita, Kamei y Mizutani 2011; Cozac et al. 2016; Chaturvedi et al. 2017; Zawisłak-Fornagiel et al. 2023). Por otro lado, gracias a este estudio se han podido establecer los métodos y medios necesarios para realizar estudios a nivel de EEG en enfermos y sanos, desarrollando una metodología de trabajo que se aplicó en el siguiente estudio.

Uno de los objetivos de esta tesis era analizar los efectos a largo plazo de la estimulación acústica mediante ritmos binaurales en la banda beta. Por este motivo se ha llevado un segundo estudio con el propósito de evaluar si los efectos observados a nivel de EEG en el

estudio transversal realizado anteriormente en este laboratorio (Gálvez et al. 2017), se mantienen al someter a 14 pacientes de EP a una estimulación regular durante un largo periodo de tiempo, realizando 3 sesiones de registros, una inicial, otra a los 3 meses y la última a los 6 meses. Además, por medio de diferentes baterías de test, se ha evaluado la cognición, la calidad de vida y la duración del efecto de la medicación.

Los resultados han confirmado los obtenidos en el anterior estudio (Gálvez et al. 2017), mostrando una disminución generalizada de la potencia relativa de la banda theta tras la estimulación en la sesión 1, aunque con un efecto más leve. Este mismo análisis se ha llevado a cabo en las sesiones 2 y 3, observando que este efecto se reduce progresivamente, mostrando un fenómeno de habituación a los ritmos binaurales, ya apuntado por otros autores (Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018; Guruprasath y Gnanavel 2015).

Posteriormente se ha hecho un análisis detallado de estos resultados centrado en el Área Motora Primaria y el Área Motora Suplementaria, pues la actividad cerebral anormal en este área está relacionada con algunos síntomas motores como las discinesias y los episodios de congelación de la marcha en EP (Cousineau et al. 2022; Manor et al. 2021; Karimi et al. 2021). Este análisis ha puesto de manifiesto que existen subgrupos de pacientes con diferente respuesta a este tipo de estimulación: aproximadamente en un tercio de los participantes la intervención parece funcionar como estaba previsto desde el principio, en otro tercio parece funcionar inicialmente, pero después se observa un efecto de habituación; y en el resto se observa una respuesta completamente anormal.

Para estudiar los efectos acumulativos de la estimulación a lo largo del tiempo se ha comparado la potencia relativa de la banda theta basal entre cada par de sesiones, volviéndose a observar un efecto de habituación entre las mismas, con una mayor reducción de la eficacia entre la sesión 2 y la 3 que de la sesión 1 a la 2. En el análisis detallado de la respuesta de los individuos en las zonas de interés, los resultados han mostrado que, a lo largo de los 6 meses de estudio, es decir, desde la sesión 1 a la 3, la potencia relativa de la banda theta disminuyó aproximadamente un 20% en el Área Motora Primaria en 8 participantes y alrededor de un 10 % en el Área Motora Suplementaria en 7 participantes.

Debido a que los resultados han mostrado una pérdida de eficacia de la estimulación a lo largo del tiempo, se ha analizado la potencia relativa de la banda theta durante los 10 minutos de duración de la misma, en las 3 sesiones de evaluación de cada paciente. Comparando cada intervalo de 2 minutos de estimulación con el estado basal sin estimulación, se ha observado una disminución generalizada de la potencia relativa de la banda theta en los primeros minutos en todas las sesiones, reduciéndose este efecto en

los minutos posteriores. De esta forma, parece encontrarse un efecto de saturación donde la potencia relativa de la banda theta se normaliza hasta un límite. Además, la disminución inicial se reduce a lo largo del estudio, llegando a empeorar en algún momento entre las sesiones 2 y 3.

La evaluación de la cognición por medio de la escala PD-CRS no ha aportado información relevante a nivel global ni relación con los resultados del EEG. Solo se ha observado una mejoría significativa en el ítem 5, correspondiente al dibujo espontáneo de un reloj (Ítem 5), entre las sesiones 1 y 3. La mejoría de este ítem es interesante, ya que incluye varios aspectos relacionados con la patología, aunque algunos autores habían observado un efecto techo en el mismo (Rosca y Simu 2020).

Los resultados de calidad de vida del PDQ-39 han mostrado una mejoría significativa entre las sesiones 1 y 2. Este test evalúa ítems muy diferentes relacionados con el día a día de los pacientes, siendo discutido por algunos autores en lo que respecta a precisión y adecuación a pacientes con complicaciones motoras (Jenkinson et al. 1997; Kim, Dahlberg y Hagell 2006).

En el cuestionario de evaluación de la duración del efecto de la medicación WOQ-19 se ha obtenido entre las sesiones 1 y 2 una mejora significativa de la ansiedad, coherente con otros estudios donde se aplicaron ritmos binaurales (Padmanabhan, Hildreth y Laws 2005; Wahbeh et al. 2007; Weiland et al. 2011), y de la habilidad y destreza, correspondientes al ítem 3 y 9, respectivamente. Esto apunta a que la estimulación es más eficaz en los tres primeros meses, como también se observó en la reducción de la potencia relativa de la banda theta, aunque la interpretación de los resultados puede ser subjetiva, ya que depende del escenario de la visita del paciente, del evaluador y de la información previa del Wearing-Off (Altavista et al. 2015).

Este segundo estudio ha tenido dos limitaciones principales. La primera ha sido la ausencia de grupo control, que sí lo tuvo el estudio transversal previo (Gálvez et al. 2017), aunque en este estudio longitudinal el objetivo ha consistido en analizar los efectos de la misma estimulación a largo plazo en un grupo experimental equivalente. La segunda limitación ha sido la escasa significación estadística en los resultados obtenidos, que puede deberse al pequeño tamaño de los efectos observados, a la gran variabilidad entre individuos y al reducido tamaño de la muestra. La variabilidad en la respuesta puede deberse en gran medida a la evolución de los síntomas y de la propia enfermedad, ya observada en otro tipo de tratamientos, como el farmacológico (Armstrong y Okun 2020).

Por todo lo anterior, la estimulación con BB a 14 Hz ha disminuido la potencia relativa de la banda theta, patológicamente elevada en la EP, en áreas del córtex relacionadas con el movimiento, aunque se ha observado un efecto de habituación y saturación a lo largo del

tiempo. También se han encontrado cambios en las pruebas cognitivas, de calidad de vida y de duración del efecto de la medicación, aunque demasiado sutiles como para detectar un cambio significativo en los síntomas del paciente a lo largo del periodo de estudio.

A través de esta metodología, se ha podido observar que la estimulación acústica puede inducir ciertos cambios en la actividad eléctrica cerebral registrada por el EEG, como ya habían apuntado otros autores (Henaó et al. 2020). Una de las posibles explicaciones de este efecto es que la estimulación se propague por las vías neurales y provoque a su vez oscilaciones secundarias en otras regiones cerebrales (Coffey et al. 2016). De esta forma, los estímulos auditivos pueden tener una relación con las funciones motoras a través de las redes ganglios basales-talámico-corticales y cerebelo-talámico-corticales (García-Casares, Martín-Colom y García-Arnés 2018). En línea con lo anterior, diferentes trabajos habían demostrado que este tipo de estímulos pueden contribuir a la mejora de síntomas motores, reforzando la actividad residual de estas redes (Bella et al. 2015) y compensando así el déficit de actividad endógena en los ganglios basales provocado por la neurodegeneración (Swerdlow, Bhakta y Light 2018). De esta forma, las intervenciones basadas en estimulación acústica pueden constituir un mecanismo para modificar la potencia del EEG a una frecuencia determinada, con el fin de normalizar la actividad eléctrica cerebral y mejorar la cognición y/o la capacidad motora. Futuros trabajos podrían mejorar la comprensión de estos mecanismos.

Por otro lado, el tamaño de todos los efectos encontrados en este estudio es, en general, menor que la variabilidad entre individuos. Con los resultados obtenidos, futuros trabajos deberían estudiar más a fondo el efecto de habituación y saturación a la estimulación binaural (Guruprasath y Gnanavel 2015; Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018), así como otros protocolos de estimulación auditiva, evaluando su efecto con sesiones más frecuentes.

A la vista de los resultados obtenidos en la investigación descrita anteriormente, se ha llevado a cabo un tercer estudio cuyo objetivo ha sido evaluar el efecto que podía tener la misma estimulación binaural experimental sobre los síntomas motores de pacientes de EP, coincidiendo a su vez con el último objetivo específico de esta tesis. Más concretamente, se ha analizado la evolución de los indicadores de temblor en reposo y de bradicinesia a lo largo del tiempo en un grupo de pacientes estimulados respecto a un grupo de controles sanos. A su vez, los pacientes estimulados se han dividido en un grupo que escuchó la estimulación binaural experimental y en otro que escuchó una estimulación placebo. Para la monitorización de estos síntomas, se han utilizado relojes inteligentes y teléfonos móviles mediante la aplicación MONIPAR (Sigcha et al. 2021),

siendo desarrollado el estudio en el contexto del proyecto TECAPARK («TECAPARK» 2019).

En el análisis de la evolución del indicador de temblor en reposo entre grupos y subgrupos, se ha obtenido una diferencia significativa a nivel global entre el grupo de enfermos y el de sanos, mostrando un nivel de temblor más alto el grupo de enfermos, que a su vez también tuvo una mayor variabilidad en la respuesta, ya observada en otros estudios (Pasquini et al. 2023). Dentro del grupo de afectados por EP, se ha encontrado un nivel global significativamente menor en el subgrupo de menor estadio ($1 \leq H\&Y < 2$) que en el de mayor estadio ($H\&Y \geq 2$). El subgrupo de menor estadio ha mostrado también una tendencia más estable y una menor variabilidad. También se ha encontrado una diferencia significativa entre los pacientes que escucharon la estimulación experimental y los que escucharon la estimulación placebo, mostrando un posible efecto positivo de la estimulación experimental. Este resultado es coherente con otros trabajos en los que se aplicó una estimulación similar (Calvano et al. 2023). Sin embargo, no se ha encontrado una tendencia clara a lo largo de las 8 semanas de estudio, ya que 3 pacientes tuvieron una tendencia a disminuir el temblor con el tiempo, 2 tuvieron un descenso en las primeras semanas seguido de una estabilización y el resto tuvo una respuesta errática. Lo anterior puede deberse al efecto de habituación detectado en otros estudios (Gonzalez et al. 2023; Kraus y Porubanová 2017; Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh y Nasrabadi 2018). Los resultados anteriores han demostrado que el indicador de temblor en reposo puede ser una aproximación razonable para medir este síntoma y por medio del mismo se ha podido descubrir un cierto efecto positivo de la estimulación acústica experimental, aunque muy sutil frente a la variabilidad de los individuos.

En la comparación de la evolución del indicador de bradicinesia entre grupos y subgrupos se han distinguido dos análisis. El primero se ha llevado a cabo con los 7 individuos sanos y los 21 enfermos, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos, aunque en el grupo de los 21 pacientes se ha encontrado un nivel de bradicinesia significativamente menor en el grupo de menor estadio. Estos resultados son controvertidos, debido a que hay trabajos que relacionan los factores que evalúan la bradicinesia con el estadio H&Y (Pal y Goetz 2013) y otros que apuntan que la valoración de la bradicinesia mediante escalas clínicas se ve afectada significativamente por la variabilidad inter e intra evaluadores (Bologna et al. 2020). De esta forma, el análisis de todos los individuos no ha proporcionado resultados coherentes, debido a errores en la ejecución de los ejercicios y a los artefactos producidos por las discinesias de algunos pacientes. Por este motivo, se ha tenido que elaborar un segundo análisis con los 7 individuos sanos y el grupo supervisado de 6 pacientes. En este segundo análisis, se ha encontrado que el grupo de 7 individuos sanos ha obtenido un nivel global de bradicinesia

significativamente mayor (movimientos más rápidos) que el grupo de 6 enfermos supervisados. Este resultado ha sido coherente con otros trabajos (Dai, Lin y Lueth 2015; Rabelo et al. 2017), apoyando la validez de la metodología y el desarrollo tecnológico elaborados. Por otro lado, en la comparación entre el subgrupo de pacientes supervisados que escucharon la estimulación experimental y el que escuchó la estimulación placebo, se han obtenido resultados similares, incluso con una tendencia a movimientos más lentos el grupo que escuchó la estimulación experimental. A nivel individual, se ha observado que en cada grupo de pacientes hubo respuestas muy diversas, también observadas en otros tratamientos (Bologna et al. 2020).

En lo que respecta a la validez predictiva de los modelos, se ha encontrado significación estadística en los mismos, aunque con valores de R^2 reducidos, por lo que a partir del nivel de temblor en reposo o de bradicinesia no se puede predecir el factor correspondiente (enfermo o sano, enfermo estimulado con estimulación experimental o placebo, enfermo con estadio menor o mayor). Lo anterior se debe a que no todos los factores aplicados a cada modelo fueron significativos. No obstante, la obtención de factores significativos implica que la diferencia de valor del indicador entre los niveles de los factores correspondientes no es aleatoria, siendo en este caso, la diferencia de valor de temblor entre sanos y enfermos (factor enfermo), entre el grupo experimental y de control (factor grupo de estimulación) y entre el grupo de estadio menor y mayor (factor estadio), así como la diferencia de valor bradicinesia entre sanos y enfermos supervisados (factor enfermo). Las diferencias significativas entre los factores mencionados han sido coherentes con los resultados encontrados en otros trabajos (Calvano et al. 2023; Hwang, Lin y Wu 2009; Kim et al. 2011; Rabelo et al. 2017; Skorvanek et al. 2017). Por otro lado, no se han encontrado diferencias significativas en el factor género ni en el factor semana. El no obtener significación en el factor género está en línea con otros autores que concluyen que las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la EP son similares en hombres y en mujeres bajo las mismas condiciones de tratamiento (Dahodwala, Pei y Schmidt 2016). La no significación del factor semana implica que no hay diferencias de nivel de temblor ni de bradicinesia a lo largo de las semanas, motivo por el que no se observa una tendencia clara a lo largo del tiempo, pudiendo deberse a la variabilidad entre individuos observada en el valor de ambos indicadores (Bologna et al. 2020; Pasquini et al. 2023), influenciada por el estado del paciente a la hora de realizar los ejercicios o por el efecto de la medicación (Armstrong y Okun 2020).

En cuanto al efecto de la estimulación acústica, los resultados han indicado que el grupo de afectados por EP a los que se les aplicó la estimulación experimental ha obtenido de forma global un nivel de temblor en reposo significativamente menor que los que escucharon la estimulación experimental. Lo anterior está en línea con los resultados de

trabajos previos de este laboratorio, donde se observó un efecto positivo de la misma estimulación experimental a nivel de EEG (Gálvez et al. 2017; Gonzalez et al. 2023) y con otros estudios donde disminuyó el nivel de temblor en reposo con una estimulación binaural a 40 Hz (Calvano et al. 2023). Sin embargo, en el indicador de bradicinesia no se ha observado claramente el efecto de la estimulación. Esto ha podido deberse al reducido tamaño de la muestra del grupo de pacientes supervisados, ya que por errores en la ejecución de los ejercicios y a la calidad de los datos afectados por las discinesias de algunos pacientes, solo se ha podido contar con este grupo. Otra de las posibles causas ha podido ser que el indicador elegido para monitorizar la bradicinesia no sea adecuado. Por otro lado, no todos los síntomas tienen la misma facilidad para cuantificarse (Richards et al. 1994; Heldman et al. 2011), siendo necesario ampliar los escenarios para monitorizar este tipo de síntomas, más allá de las tareas guiadas (Teshuva et al. 2019) y mejorar las metodologías de evaluación (di Biase et al. 2018; Sigcha, Luis et al. 2022).

Este tercer estudio ha tenido varias limitaciones:

- Por un lado, se ha contado con un tamaño de muestra reducido en el análisis de los dos indicadores, considerando el desequilibrio entre grupos, la variabilidad de los síntomas inter e intra-paciente y el tamaño del efecto de la estimulación en este contexto.
- Por otro lado, en el estudio se ha estado desarrollando una tecnología a la vez que se aplicaba, limitando la robustez de los resultados obtenidos. Aunque otros autores también han seguido esta metodología (Garzo et al. 2018; Habets et al. 2020), parece conveniente separar los estudios orientados al desarrollo de metodologías de monitorización de aquellos en los que se van a utilizar para estudiar el efecto de determinadas intervenciones.
- Por último, se han obtenido dos indicadores con una única métrica cada uno, que, sumado a la diversidad de síntomas de la EP, limita la capacidad para evaluar el efecto de la estimulación acústica. Al igual que sucede en otras intervenciones, puede tener efecto sobre unos individuos pero no sobre otros (Leuk, Low y Teo 2020).

Los resultados de este tercer estudio han demostrado que los dispositivos *wearables* y aplicaciones como MONIPAR tienen un gran valor en la investigación clínica. Debido a esto, la FDA avala una gran variedad de dispositivos para la monitorización y seguimiento de la EP (Moreau et al. 2023) y existen organizaciones que financian investigaciones en esta línea («The Michael J. Fox Foundation» 2024).

A lo largo de este trabajo de tesis se ha desarrollado una metodología orientada a comprobar la hipótesis de partida, aplicándola en diferentes estudios. Los resultados de estos estudios han permitido confirmar los de otros trabajos encontrados en la literatura. Por un lado, se ha comprobado que la actividad eléctrica cerebral de los pacientes de Parkinson está alterada, con un incremento en la potencia relativa de la banda de frecuencia theta. Por otro lado, se han confirmado los efectos de la estimulación acústica con ritmos binaurales, a nivel de EEG, encontrados en un trabajo previo. Además, debido a que en la literatura no se han encontrado estudios que analicen los efectos a largo plazo de la estimulación con ritmos binaurales en la enfermedad de Parkinson, este trabajo de tesis ha aportado resultados novedosos en dos ámbitos de la enfermedad. El primero está relacionado con la actividad eléctrica cerebral, donde se ha observado una reducción de la potencia relativa de la banda theta en zonas del Área Motora Primaria y el Área Motora Suplementaria, cuya actividad anormal se relaciona con discinesias y episodios de congelación de la marcha, encontrando a su vez con un efecto de habituación y reducción de la eficacia de la intervención a lo largo del tiempo. El segundo está relacionado con los síntomas motores, donde se ha mostrado una reducción del nivel de temblor en reposo en pacientes a los que se les aplicó esta estimulación, en comparación con pacientes a los que se les aplicó una estimulación placebo.

Estos resultados tienen limitaciones en común. La principal es la variabilidad encontrada en la respuesta individual a la estimulación acústica, detectando subgrupos en los que la intervención parece surtir efecto, otros en los que parece tener efectos positivos al principio pero aparece el fenómeno de habituación y otros con una respuesta anormal. Con la metodología de esta tesis, no ha sido posible identificar las características de estos subgrupos que hacen que su respuesta sea diferente, por lo que futuros trabajos deberían investigar la influencia de este tipo de intervenciones en función de las particularidades de los individuos.

Por otro lado, los resultados apuntan a que la estimulación con ritmos binaurales produce un efecto de arrastre sobre las ondas cerebrales, reforzando la teoría de que este tipo de intervenciones pueden desarrollar cambios en la actividad cerebral, generando rutas compensatorias para circuitos motores dañados en la EP. Sin embargo, con los medios utilizados en esta tesis no se han podido confirmar estos mecanismos, siendo necesarias investigaciones que utilicen otro tipo de técnicas o que combinen estudios preclínicos con estudios clínicos.

6.2. LÍNEAS FUTURAS

En base a los resultados obtenidos y las lecciones aprendidas durante esta tesis, se proponen las siguientes líneas para futuras investigaciones:

- Al haberse observado que la estimulación funciona de forma diferente entre pacientes, debería investigarse la identificación de grupos y subgrupos de pacientes en los que la estimulación es efectiva, prestando especial atención al diseño experimental de dichos estudios. En línea con lo anterior, resulta necesario investigar qué factores, propios de la patología o debidos a la metodología utilizada, pueden enmascarar el efecto de intervenciones en las que se aplica este tipo de estimulación.
- Debido al efecto de habituación/saturación de la estimulación acústica aplicada en los estudios de esta tesis, resultaría interesante analizar de qué forma pueden influir pequeños cambios en alguna de las propiedades de dicha estimulación en este efecto, permitiendo optimizar parámetros como el tiempo mínimo de duración y la frecuencia de escucha.
- Con el fin de descubrir los mecanismos que llevan a una modificación de la actividad eléctrica cerebral con la estimulación acústica, surge la necesidad de ampliar estos estudios con otras técnicas de análisis de la actividad neuromotora y estudios pre-clínicos y/o con modelos in vitro o in-silico que permitan contrastar las bases en las que se sustentan los modelos que justificaban hacer estos estudios, así como optimizar los parámetros de estimulación y por ende los diseños experimentales
- En lo que respecta a los sistemas de monitorización de síntomas motores, aún queda por investigar qué tipo de sensor es el más conveniente para evaluar a pacientes de Parkinson y definir conjuntos de indicadores apropiados para cada síntoma de cara a poder establecer biomarcadores digitales que permitan hacer un seguimiento de dicha patología. Además, es conveniente llevar a cabo trabajos de monitorización en entornos de vida libre y no solamente en contextos basados en actividades guiadas.

6.3. APORTACIONES

A continuación, se enumeran las aportaciones propias del desarrollo de la presente tesis:

- Se han revisado más de 500 referencias bibliográficas, dando lugar a un resumen del estado del arte que incluye aspectos propios de la enfermedad de Parkinson y sus tratamientos, de la neurociencia y de la neurofisiología, así como un análisis de las terapias acústicas orientado a esta enfermedad.
- Se ha confirmado que la potencia relativa en la banda theta (RP_{θ}) en estado basal es más elevada de forma generalizada pacientes con EP que en individuos sanos, confirmando los resultados de otros autores, aunque con ciertas limitaciones.
- Se ha establecido una metodología para estudiar a largo plazo el efecto de la estimulación acústica en la actividad eléctrica cerebral mediante EEG, que incluye los medios y métodos necesarios para el registro, procesado y análisis de datos.
- Se ha realizado el primer estudio longitudinal publicado hasta el momento sobre el efecto de los ritmos binaurales en la actividad eléctrica cerebral de enfermos de Parkinson. Dicho estudio ha demostrado que la estimulación rítmica binaural en la banda beta (14 Hz) puede disminuir la potencia de la banda theta en áreas del córtex relacionadas con el movimiento, encontrando un efecto de habituación/saturación a lo largo del tiempo y una respuesta variable entre individuos de diferentes subgrupos.
- Se ha realizado el primer estudio longitudinal sobre el efecto de los ritmos binaurales en los síntomas motores de enfermos de Parkinson, descubriendo que la estimulación mencionada anteriormente puede influir en la mejoría de algunos síntomas motores, mostrando una reducción del nivel de temblor en reposo, pero ninguna mejora en la bradicinesia.
- Se ha confirmado la validez de los sistemas de monitorización de síntomas motores como MONIPAR, para el seguimiento de grandes grupos de pacientes de forma remota, demostrando el potencial de estas tecnologías en el estudio de terapias experimentales.

Estos resultados han dado lugar a las siguientes publicaciones y acciones de divulgación y difusión:

- El estudio sobre los efectos a largo plazo de la estimulación acústica en la actividad eléctrica cerebral de enfermos de Parkinson se publicó como artículo científico en la revista *International Journal of Neural Systems*, indexada en el *Journal Citation Reports (JCR)*. La revista tuvo ese año un factor de impacto de 6.6

situándose en el percentil 84% del ranking JIF (Q1). El artículo ha tenido 1,487 descargas y tiene 3 citas a la fecha de realización de este documento. La referencia del artículo es la siguiente:

- GONZALEZ, D., BRUNA, R., MARTINEZ-CASTRILLO, J.C., LOPEZ, J.M. y DE ARCAS, G., 2023. First Longitudinal Study Using Binaural Beats on Parkinson Disease. *International Journal of Neural Systems*, vol. 33, no. 6. ISSN 0129-0657. DOI 10.1142/s0129065723500272. (Gonzalez et al. 2023)
- Actualmente se encuentra en trámite de publicación en la misma revista el artículo correspondiente al estudio en el que se han analizado los efectos a largo plazo de la estimulación acústica sobre el temblor y la bradicinesia, contando con el visto bueno del editor para enviarlo a la revista para su valoración.
- Los resultados preliminares de dicho estudio se presentaron en el *International Work-Conference on the Interplay Between Natural and Artificial Computation (IWINAC 2022)* celebrado en Tenerife (congreso internacional con revisión por pares y actas indexadas en Scopus y publicadas como capítulo de libro por Springer). El título de la ponencia fue *Monitoring Motor Symptoms in Parkinson's Disease Under Long Term Acoustic Stimulation* y su referencia es la siguiente:
 - SIGCHA, L., GONZALEZ CALLEJA, D., PAVÓN, I., LÓPEZ, J.M. y DE ARCAS, G., 2022. Monitoring Motor Symptoms in Parkinson's Disease Under Long Term Acoustic Stimulation. En: J.M. FERRÁNDEZ VICENTE, J.R. ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, F. DE LA PAZ LÓPEZ y H. ADELI, *Artificial Intelligence in Neuroscience: Affective Analysis and Health Applications*. Cham: Springer International Publishing, pp. 189-198. ISBN 978-3-031-06242-1. (Sigcha, L et al. 2022)
- Por último, se presentó una ponencia en el Congreso TECNIACÚSTICA 2023 celebrado en Cuenca (congreso nacional con revisión por pares con actas publicadas como capítulo de libro) con un resumen general de la tesis para dar difusión a este tipo de investigaciones en el campo de la acústica. El título de la ponencia fue *Acústica y neurociencia. Aplicaciones en el campo de las enfermedades neurodegenerativas* y su referencia la siguiente:
 - GONZÁLEZ, D., GARCÍA, P., LÓPEZ, J.M., PAVÓN, I., ASENSIO, C. y DE, G., 2023. Acústica y neurociencia. Aplicaciones en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. *TECNIACÚSTICA 2023*. S.l.: s.n. (González et al. 2023)

- El conjunto de datos correspondiente al estudio que analizó los efectos a largo plazo de la estimulación acústica en la actividad eléctrica cerebral de enfermos de Parkinson se publicó en Zenodo como:
 - LÓPEZ, J.M., DE ARCAS, G. y GONZALEZ, D., 2022. *BINAURAL BEATS ON PARKINSON DISEASE: A LONGITUDINAL STUDY* [en línea]. 2022. S.l.: Zenodo. (López, de Arcas y Gonzalez 2022)
- El conjunto de datos correspondiente al estudio que analizó los efectos a largo plazo de la estimulación acústica en los síntomas motores de enfermos de Parkinson se publicó en Zenodo como:
 - SIGCHA, L., PAVÓN, I., DE ARCAS, G., COSTA, N., COSTA, S., AREZES, P., LÓPEZ, J.M. y POLVORINOS, C., 2023. *Monipar Database: smartwatch movement data to monitor motor competency in subjects with Parkinson's disease* [en línea]. 2023. S.l.: Zenodo. (Sigcha, Pavón, et al. 2023)
- Además, se ha participado en algunas acciones de divulgación y disseminación de resultados como el Industriales Research Meeting (2017) con el poster "*Acoustic stimulation for parkinson's disease: a longitudinal pilot study*".

Bibliografía

- ALONSO CÁNOVAS, A., LUQUIN PIUDO, R., GARCÍA RUIZ-ESPIGA, P., BURGUERA, J.A., CAMPOS ARILLO, V., CASTRO, A., LINAZASORO, G., LÓPEZ DEL VAL, J., VELA, L. y MARTÍNEZ CASTRILLO, J.C., 2014. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* [en línea], vol. 29, no. 4, pp. 230-241. ISSN 02134853. DOI 10.1016/j.nrl.2011.04.012. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485311002246>.
- ALTAVISTA, M.C., CASSETTA, E., BRUSA, L., VISELLI, F., DENARO, A., VENTRIGLIA, M., PASQUALETTI, P. y PEPPE, A., 2015. Wearing-off detection in clinical practice: The wearing off real practice key (WORK-PD) study in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* [en línea], vol. 21, no. 2, pp. 95-100. ISSN 18735126. DOI 10.1016/j.parkreldis.2014.11.002. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.002>.
- ALZHRANI, H. y VENNARI, A., 2018. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 8, no. 2, pp. 233-245. ISSN 1877718X. DOI 10.3233/JPD-171250.
- ANAYA, J.P., RIVERA, J.O., LAWSON, K., GARCIA, J., LUNA, J. y ORTIZ, M., 2008. Evaluation of pharmacist-managed diabetes mellitus under a collaborative drug therapy agreement. *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 65, no. 19, pp. 1841-1845. ISSN 10792082. DOI 10.2146/ajhp070568.
- ANDERSON, S., PARBERY-CLARK, A., WHITE-SCHWOCH, T. y KRAUS, N., 2012. Aging affects neural precision of speech encoding. *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 41, pp. 14156-14164. ISSN 02706474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.2176-12.2012.
- ANGELIDIS, A., HAGENAARS, M., VAN SON, D., VAN DER DOES, W. y PUTMAN, P., 2018. Do not look away! Spontaneous frontal EEG theta/beta ratio as a marker for cognitive control over attention to mild and high threat. *Biological Psychology* [en línea], vol. 135, pp. 8-17. ISSN 18736246. DOI 10.1016/j.biopsycho.2018.03.002. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.03.002>.
- ANGELIDIS, A., VAN DER DOES, W., SCHAKEL, L. y PUTMAN, P., 2016. EEG theta/beta ratio as a biomarker for attentional control and its test-retest reliability. *Biological Psychology* [en línea], vol. 121, pp. 49-52. ISSN 03010511. DOI 10.1016/j.biopsycho.2016.09.008. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030105111630285X>.
- ARIOLI, M., CATTANEO, Z., RUSCONI, M.L., BLANDINI, F. y TETTAMANTI, M., 2022. Action and emotion perception in Parkinson's disease: A neuroimaging meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, vol. 35, no. May. ISSN 22131582. DOI 10.1016/j.nicl.2022.103031.
- ARMSTRONG, M.J. y OKUN, M.S., 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 6, pp. 548-560. ISSN 15383598. DOI 10.1001/jama.2019.22360.
- ASHKAN, K., ROGERS, P., BERGMAN, H. y UGHRATDAR, I., 2017. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nature Reviews Neurology*, vol. 13, no. 9, pp. 548-554. ISSN 17594766. DOI 10.1038/nrneurol.2017.105.
- ASHOORI, A., EAGLEMAN, D.M. y JANKOVIC, J., 2015. Effects of auditory rhythm and music on gait disturbances in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, vol. 6, no. NOV.

ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2015.00234.

- AZARPAIKAN, A., TORBATI, H.T. y SOHRABI, M., 2014. Neurofeedback and physical balance in Parkinson's patients. *Gait and Posture* [en línea], vol. 40, no. 1, pp. 177-181. ISSN 18792219. DOI 10.1016/j.gaitpost.2014.03.179. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.03.179>.
- BABILONI, C., BINETTI, G., CASSETTA, E., FORNO, G.D., PERCIO, C. Del, FERRERI, F., FERRI, R., FRISONI, G., HIRATA, K., LANUZZA, B., MINIUSI, C., MORETTI, D. V., NOBILI, F., RODRIGUEZ, G., ROMANI, G.L., SALINARI, S. y ROSSINI, P.M., 2006. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: A multicenter study. *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 2, pp. 252-268. ISSN 13882457. DOI 10.1016/j.clinph.2005.09.019.
- BALLARD, P.A., TETRUD, J.W. y LANGSTON, J.W., 1985. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology*, vol. 35, no. 7, pp. 949-956. ISSN 0028-3878 (Print). DOI 10.1212/wnl.35.7.949.
- BANCEL, T., BÉRANGER, B., DANIEL, M., DIDIER, M., SANTIN, M., RACHMILEVITCH, I., SHAPIRA, Y., TANTER, M., BARDINET, E., FERNANDEZ VIDAL, S., ATTALI, D., GALLÉA, C., DIZEUX, A., VIDAILHET, M., LEHÉRICY, S., GRABLI, D., PYATIGORSKAYA, N., KARACHI, C., HAINQUE, E. y AUBRY, J.F., 2024. Sustained reduction of essential tremor with low-power non-thermal transcranial focused ultrasound stimulations in humans. *Brain Stimulation*, vol. 17, no. 3, pp. 636-647. ISSN 18764754. DOI 10.1016/j.brs.2024.05.003.
- BARES, M., LUNGU, O., LIU, T., WAECHTER, T., GOMEZ, C.M. y ASHE, J., 2007. Impaired predictive motor timing in patients with cerebellar disorders. *Experimental Brain Research*, vol. 180, no. 2, pp. 355-365. ISSN 00144819. DOI 10.1007/s00221-007-0857-8.
- BARRY, R.J., CLARKE, A.R. y JOHNSTONE, S.J., 2003. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology* [en línea], vol. 114, no. 2, pp. 171-183. ISSN 1388-2457. DOI [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00362-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00362-0). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245702003620>.
- BEAUCHENE, C., ABAID, N., MORAN, R., DIANA, R.A. y LEONESSA, A., 2017a. The effect of binaural beats on verbal working memory and cortical connectivity. *Journal of Neural Engineering*, vol. 14, no. 2. ISSN 17412552. DOI 10.1088/1741-2552/aa5d67.
- BEAUCHENE, C., ABAID, N., MORAN, R., DIANA, R.A. y LEONESSA, A., 2017b. The effect of binaural beats on verbal working memory and cortical connectivity. *Journal of Neural Engineering*, vol. 14, no. 2. ISSN 17412552. DOI 10.1088/1741-2552/aa5d67.
- BELLA, S.D., BENOIT, C.E., FARRUGIA, N., SCHWARTZE, M. y KOTZ, S.A., 2015. Effects of musically cued gait training in Parkinson's disease: Beyond a motor benefit. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1337, no. 1, pp. 77-85. ISSN 17496632. DOI 10.1111/nyas.12651.
- BENGOA-VERGNIORY, N., ROBERTS, R.F., WADE-MARTINS, R. y ALEGRE-ABARRATEGUI, J., 2017. Alpha-synuclein oligomers: a new hope. *Acta Neuropathologica*, vol. 134, no.

- 6, pp. 819-838. ISSN 14320533. DOI 10.1007/s00401-017-1755-1.
- BENITO-LEÓN, J., 2018. Epidemiology of parkinson's disease in Spain and its contextualisation in the world. *Revista de Neurologia*, vol. 66, no. 4, pp. 125-134. ISSN 02100010. DOI 10.33588/rn.6604.2017440.
- BENJAMINI, Y. y HOCHBERG, Y., 2018. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 57, no. 1, pp. 289-300. DOI 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
- BENOIT, C.-E., DALLA BELLA, S., FARRUGIA, N., OBRIG, H., MAINKA, S. y KOTZ, S. a., 2014. Musically Cued Gait-Training Improves Both Perceptual and Motor Timing in Parkinson's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience* [en línea], vol. 8, no. July, pp. 494. ISSN 1662-5161. DOI 10.3389/fnhum.2014.00494. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4083221&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- BHAT, S., ACHARYA, U.R., HAGIWARA, Y., DADMEHR, N. y ADELI, H., 2018. Parkinson's disease: Cause factors, measurable indicators, and early diagnosis. *Computers in Biology and Medicine* [en línea], vol. 102, pp. 234-241. ISSN 18790534. DOI 10.1016/j.combiomed.2018.09.008. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.09.008>.
- BIACABE, B., CHEVALLIER, J.M., AVAN, P. y BONFILS, P., 2001. Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: Application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials. *Auris Nasus Larynx*, vol. 28, no. 1, pp. 85-94. ISSN 03858146. DOI 10.1016/S0385-8146(00)00080-8.
- BILODEAU, M., KEEN, D.A., SWEENEY, P.J., SHIELDS, R.W. y ENOKA, R.M., 2000. Strength training can improve steadiness in persons with essential tremor. *Muscle and Nerve*, vol. 23, no. 5, pp. 771-778. ISSN 0148639X. DOI 10.1002/(SICI)1097-4598(200005)23:5<771::AID-MUS15>3.0.CO;2-9.
- BIUNDO, R., WEIS, L., FIORENZATO, E. y ANTONINI, A., 2017. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: Is it feasible? *Archives of Clinical Neuropsychology*, vol. 32, no. 7, pp. 840-860. ISSN 08876177. DOI 10.1093/arclin/acx092.
- BLESA, J., TRIGO-DAMAS, I., QUIROGA-VARELA, A. y JACKSON-LEWIS, V.R., 2015. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 9, no. July, pp. 1-9. ISSN 16625129. DOI 10.3389/fnana.2015.00091.
- BLOEM, B.R., DE VRIES, N.M. y EBERSBACH, G., 2015. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, vol. 30, no. 11, pp. 1504-1520. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.26363.
- BLOEM, B.R., OKUN, M.S. y KLEIN, C., 2021. Parkinson's disease. *The Lancet* [en línea], vol. 397, no. 10291, pp. 2284-2303. ISSN 1474547X. DOI 10.1016/S0140-6736(21)00218-X. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X).
- BLUDAU, S., EICKHOFF, S.B., MOHLBERG, H., CASPERS, S., LAIRD, A.R., FOX, P.T., SCHLEICHER, A., ZILLES, K. y AMUNTS, K., 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage* [en línea], vol. 93, pp. 260-275. ISSN 10959572. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.05.052. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.052>.

- BOHNEN, N.I., FREY, K.A., STUDENSKI, S., KOTAGAL, V., KOEPPE, R.A., CONSTANTINE, G.M., SCOTT, P.J.H., ALBIN, R.L. y MÜLLER, M.L.T.M., 2014. Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: An in vivo positron emission tomography study. *Movement Disorders*, vol. 29, no. 9, pp. 1118-1124. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.25929.
- BOLOGNA, M., PAPARELLA, G., FASANO, A., HALLETT, M. y BERARDELLI, A., 2020. Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*, vol. 143, no. 3, pp. 727-750. ISSN 14602156. DOI 10.1093/brain/awz344.
- BONIFATI, V., FABRIZIO, E., VANACORE, N., MARI, M. de y MECO, G., 1995. Familial Parkinson's Disease: A Clinical Genetic Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, vol. 22, no. 4, pp. 272-279. ISSN 20570155. DOI 10.1017/S0317167100039469.
- BOSBOOM, J.L.W., STOFFERS, D., STAM, C.J., VAN DIJK, B.W., VERBUNT, J., BERENDSE, H.W. y WOLTERS, E.C., 2006. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: An MEG study. *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 11, pp. 2521-2531. ISSN 13882457. DOI 10.1016/j.clinph.2006.06.720.
- BOWARY, P. y GREENBERG, B.D., 2018. Noninvasive Focused Ultrasound for Neuromodulation: A Review. *Psychiatric Clinics of North America* [en línea], vol. 41, no. 3, pp. 505-514. ISSN 15583147. DOI 10.1016/j.psc.2018.04.010. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.010>.
- BRAAK, H., ALAFUZOFF, I., ARZBERGER, T., KRETZSCHMAR, H. y TREDICI, K., 2006. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, vol. 112, no. 4, pp. 389-404. ISSN 00016322. DOI 10.1007/s00401-006-0127-z.
- BRAAK, H. y DEL TREDICI, K., 2017. *Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff*. marzo 2017. S.l.: s.n.
- BRAAK, H., GHEBREMEDHIN, E., RÜB, U., BRATZKE, H. y DEL TREDICI, K., 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, vol. 318, no. 1, pp. 121-134. ISSN 0302766X. DOI 10.1007/s00441-004-0956-9.
- Brain areas and function. [en línea], 2020. [Consulta: 28 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.bitbrain.com/blog/eeg-electrode-placement>.
- Brain function related to anatomy. [en línea], 2017. [Consulta: 29 marzo 2023]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/File:Brain_function_related_to_anatomy.jpg.
- BRANTBERG, K., FRANSSON, P.A., HANSSON, H. y ROSENHALL, U., 1999. Measures of the binaural interaction component in human auditory brainstem response using objective detection criteria. *Scandinavian Audiology*, vol. 28, no. 1, pp. 15-26. ISSN 01050397. DOI 10.1080/010503999424879.
- BROOKS, D.J., 2004. Neuroimaging in Parkinson ' s Disease. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, vol. 1, no. April, pp. 243-254.
- BUKOWSKA, A.A., KRĘŻAŁEK, P., MIREK, E., BUJAS, P. y MARCHEWKA, A., 2016. Neurologic Music Therapy Training for Mobility and Stability Rehabilitation with

- Parkinson's Disease – A Pilot Study. *Frontiers in Human Neuroscience* [en línea], vol. 9, no. January, pp. 1-12. ISSN 1662-5161. DOI 10.3389/fnhum.2015.00710. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2015.00710/abstract>.
- BURRÉ, J., 2015. The synaptic function of α -synuclein. *Journal of Parkinson's disease*, vol. 5, no. 4, pp. 699-713. ISSN 1877-718X (Electronic). DOI 10.3233/JPD-150642.
- BUSSALB, A., COLLIN, S., BARTHÉLEMY, Q., OJEDA, D., BIOULAC, S., BLASCO-FONTECILLA, H., BRANDEIS, D., PURPER OUAKIL, D., ROS, T. y MAYAUD, L., 2019. Is there a cluster of high theta-beta ratio patients in Attention Deficit Hyperactivity Disorder? *Clinical Neurophysiology* [en línea], ISSN 13882457. DOI 10.1016/j.clinph.2019.02.021. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245719307485>.
- BUZSÁKI, G., 2009. *Rhythms of the Brain*. S.l.: s.n. ISBN 9780199863716.
- BYSTRITSKY, A., KORB, A.S., DOUGLAS, P.K., COHEN, M.S., MELEGA, W.P., MULGAONKAR, A.P., DESALLES, A., MIN, B.K. y YOO, S.S., 2011. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimulation* [en línea], vol. 4, no. 3, pp. 125-136. ISSN 1935861X. DOI 10.1016/j.brs.2011.03.007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.007>.
- CALOMENI, M.R., FURTADO DA SILVA, V., VELASQUES, B.B., FEIJÓ, O.G., BITTENCOURT, J.M. y RIBEIRO DE SOUZA E SILVA, A.P., 2017. Modulatory Effect of Association of Brain Stimulation by Light and Binaural Beats in Specific Brain Waves. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, vol. 13, no. 1, pp. 134-144. ISSN 1745-0179. DOI 10.2174/1745017901713010134.
- CALVANO, A., TIMMERMANN, L., LOEHRER, P.A., OEHRN, C.R. y WEBER, I., 2023. Binaural acoustic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, vol. 14, no. May, pp. 1-8. ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2023.1167006.
- CARRILLO GARCÍA, F., 2019. Parkinson's disease and parkinsonism. *Medicine (Spain)* [en línea], vol. 12, no. 73, pp. 4273-4284. ISSN 15788822. DOI 10.1016/j.med.2019.03.002. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.002>.
- CATANI, M., 2019. *The anatomy of the human frontal lobe* [en línea]. 1. S.l.: Elsevier B.V. ISBN 9780128042816. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00006-9>.
- CAVANAGH, J.F., FIGUEROA, C.M., COHEN, M.X. y FRANK, M.J., 2012. Frontal theta reflects uncertainty and unexpectedness during exploration and exploitation. *Cerebral Cortex*, vol. 22, no. 11, pp. 2575-2586. ISSN 10473211. DOI 10.1093/cercor/bhr332.
- CAVANAGH, J.F. y FRANK, M.J., 2013. Stop! Stay tuned for more information. *Experimental Neurology* [en línea], vol. 247, pp. 289-291. ISSN 00144886. DOI 10.1016/j.expneurol.2013.01.023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.01.023>.
- CAVANAGH, J.F., WIECKI, T. V., COHEN, M.X., FIGUEROA, C.M., SAMANTA, J., SHERMAN, S.J. y FRANK, M.J., 2011. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nature Neuroscience* [en línea], vol. 14, no. 11, pp. 1462-1467. ISSN 10976256. DOI 10.1038/nn.2925. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2925>.

- CERRI, S., MUS, L. y BLANDINI, F., 2019. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 9, no. 3, pp. 501-515. ISSN 1877718X. DOI 10.3233/JPD-191683.
- CESNAITE, E., STEINFATH, P., JAMSHIDI IDAJI, M., STEPHANI, T., KUMRAL, D., HAUFE, S., SANDER, C., HENSCH, T., HEGERL, U., RIEDEL-HELLER, S., RÖHR, S., SCHROETER, M.L., WITTE, A. V., VILLRINGER, A. y NIKULIN, V. V., 2023. Alterations in rhythmic and non-rhythmic resting-state EEG activity and their link to cognition in older age. *NeuroImage*, vol. 268, no. December 2022. ISSN 10959572. DOI 10.1016/j.neuroimage.2022.119810.
- CHA, Y., KIM, Y. y CHUNG, Y., 2014. Immediate effects of rhythmic auditory stimulation with tempo changes on gait in stroke patients. *Journal of physical therapy science* [en línea], vol. 26, no. 4, pp. 479-82. ISSN 0915-5287. DOI 10.1589/jpts.26.479. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3996403&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- CHARTIER, S. y DUYCKAERTS, C., 2018. Is Lewy pathology in the human nervous system chiefly an indicator of neuronal protection or of toxicity? *Cell and Tissue Research*, vol. 373, no. 1, pp. 1-12. ISSN 14320878. DOI 10.1007/s00441-018-2854-6.
- CHATURVEDI, M., HATZ, F., GSCHWANDTNER, U., BOGAARTS, J.G., MEYER, A., FUHR, P. y ROTH, V., 2017. Quantitative EEG (QEEG) measures differentiate Parkinson's disease (PD) patients from healthy controls (HC). *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, no. JAN, pp. 1-7. ISSN 16634365. DOI 10.3389/fnagi.2017.00003.
- CHAUDHURI, K.R., MARTINEZ-MARTIN, P., SCHAPIRA, A.H.V., STOCCHI, F., SETHI, K., ODIN, P., BROWN, R.G., KOLLER, W., BARONE, P., MACPHEE, G., KELLY, L., RABEY, M., MACMAHON, D., THOMAS, S., ONDO, W., RYE, D., FORBES, A., TLUK, S., DHAWAN, V., BOWRON, A., WILLIAMS, A.J. y OLANOW, C.W., 2006. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Movement Disorders*, vol. 21, no. 7, pp. 916-923. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.20844.
- CHEN, P.H., LIOU, D.J., LIOU, K.C., LIANG, J.L., CHENG, S.J. y SHAW, J.S., 2016. Walking turns in Parkinson's disease patients with freezing of gait: The short-term effects of different cueing strategies. *International Journal of Gerontology* [en línea], vol. 10, no. 2, pp. 71-75. ISSN 1873958X. DOI 10.1016/j.ijge.2014.09.004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijge.2014.09.004>.
- CHOU, Y.H., HICKEY, P.T., SUNDMAN, M., SONG, A.W. y CHEN, N.K., 2015. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*, vol. 72, no. 4, pp. 432-440. ISSN 21686149. DOI 10.1001/jamaneurol.2014.4380.
- CHUNG, C.L. y MAK, M.K.Y., 2016. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation*, vol. 9, no. 4, pp. 475-487. ISSN 18764754. DOI 10.1016/j.brs.2016.03.017.
- COFFEY, E.B.J., ARSENEAU-BRUNEAU, I., ZHANG, X., BAILLET, S. y ZATORRE, R.J., 2021. Oscillatory entrainment of the frequency-following response in auditory cortical and subcortical structures. *Journal of Neuroscience*, vol. 41, no. 18, pp. 4073-4087. ISSN

15292401. DOI 10.1523/JNEUROSCI.2313-20.2021.
- COFFEY, E.B.J., HERHOLZ, S.C., CHEPESIUUK, A.M.P., BAILLET, S. y ZATORRE, R.J., 2016. Cortical contributions to the auditory frequency-following response revealed by MEG. *Nature Communications*, vol. 7. ISSN 20411723. DOI 10.1038/ncomms11070.
- COLLINS, A. y KOECHLIN, E., 2012. Reasoning, learning, and creativity: Frontal lobe function and human decision-making. *PLoS Biology*, vol. 10, no. 3. ISSN 15449173. DOI 10.1371/journal.pbio.1001293.
- COLLURA, T.F. y SIEVER, D., 2009. *Audio-Visual Entrainment in Relation to Mental Health and EEG* [en línea]. Second Edi. S.l.: Elsevier Inc. ISBN 9780123745347. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374534-7.00008-3>.
- COOLS, R. y D'ESPOSITO, M., 2011. Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, vol. 69, no. 12, pp. e113-e125. ISSN 0006-3223. DOI 10.1016/j.biopsych.2011.03.028. Inverted-U.
- COPLAND, D., 2003. The basal ganglia and semantic engagement: potential insights from semantic priming in individuals with subcortical vascular lesions, Parkinson's disease, and cortical lesions. *J Int Neuropsychol Soc* [en línea], vol. 9, no. 7, pp. 1041-1052. ISSN 1355-6177. DOI 10.1017/S1355617703970081. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14738285.
- COULL, J. y NOBRE, A., 2008. Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 18, no. 2, pp. 137-144. ISSN 09594388. DOI 10.1016/j.conb.2008.07.011.
- COULL, J.T., CHENG, R.-K. y MECK, W.H., 2011. Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology* [en línea], vol. 36, no. 1, pp. 3-25. ISSN 0893-133X. DOI 10.1038/npp.2010.113. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/npp.2010.113>.
- COUSINEAU, J., PLATEAU, V., BAUFRETON, J. y LE BON-JÉGO, M., 2022. Dopaminergic modulation of primary motor cortex: From cellular and synaptic mechanisms underlying motor learning to cognitive symptoms in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, vol. 167, pp. 105674. ISSN 09699961. DOI 10.1016/j.nbd.2022.105674.
- COZAC, V. V., GSCHWANDTNER, U., HATZ, F., HARDMEIER, M., RÜEGG, S. y FUHR, P., 2016. Quantitative EEG and cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, vol. 2016, no. d. ISSN 20420080. DOI 10.1155/2016/9060649.
- CRESPO, A., RECUERO, M., GALVEZ, G. y BEGOÑA, A., 2013. Effect of Binaural Stimulation on Attention and EEG. *Archives of Acoustics* [en línea], vol. 38, no. 4, pp. 517-528. ISSN 2300-262X. DOI 10.2478/aoa-2013-0061. Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/aoa.2013.38.issue-4/aoa-2013-0061/aoa-2013-0061.xml>.
- CRIPPS, R.J., GOURLEY, E.S., JOHNSON, W., CASSIDY, R., MORGAN, T.C., VENUGOPAL, D. y MCFARLAND, M.S., 2011. An evaluation of diabetes-related measures of control after 6 months of clinical pharmacy specialist intervention. *Journal of Pharmacy Practice*, vol. 24, no. 3, pp. 332-338. ISSN 15311937. DOI 10.1177/0897190010392235.

- CUMMINS, T.D.R. y FINNIGAN, S., 2007. Theta power is reduced in healthy cognitive aging. *International Journal of Psychophysiology*, vol. 66, no. 1, pp. 10-17. ISSN 01678760. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2007.05.008.
- CUNNINGHAM, J., NICOL, T., ZECKER, S.G., BRADLOW, A. y KRAUS, N., 2001. Neurobiologic responses to speech in noise in children with learning problems: Deficits and strategies for improvement. *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, no. 5, pp. 758-767. ISSN 13882457. DOI 10.1016/S1388-2457(01)00465-5.
- DA SILVA JUNIOR, M., DE FREITAS, R.C., DOS SANTOS, W.P., DA SILVA, W.W.A., RODRIGUES, M.C.A. y CONDE, E.F.Q., 2019. Exploratory study of the effect of binaural beat stimulation on the EEG activity pattern in resting state using artificial neural networks. *Cognitive Systems Research*, vol. 54, pp. 1-20. ISSN 13890417. DOI 10.1016/j.cogsys.2018.11.002.
- DAGAN, M., HERMAN, T., MIRELMAN, A., GILADI, N. y HAUSDORFF, J.M., 2017. The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease: insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exploratory study. *Experimental Brain Research*, vol. 235, no. 8, pp. 2463-2472. ISSN 14321106. DOI 10.1007/s00221-017-4981-9.
- DAHODWALA, N., PEI, Q. y SCHMIDT, P., 2016. Sex Differences in the Clinical Progression of Parkinson's Disease. *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* [en línea], vol. 45, no. 5, pp. 749-756. ISSN 15526909. DOI 10.1016/j.jogn.2016.05.002. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogn.2016.05.002>.
- DAI, H., LIN, H. y LUETH, T.C., 2015. Quantitative assessment of parkinsonian bradykinesia based on an inertial measurement unit. *BioMedical Engineering Online*, vol. 14, no. 1, pp. 1-13. ISSN 1475925X. DOI 10.1186/s12938-015-0067-8.
- DAUWAN, M., HOFF, J.I., VRIENS, E.M., HILLEBRAND, A., STAM, C.J. y SOMMER, I.E., 2019. Aberrant resting-state oscillatory brain activity in Parkinson's disease patients with visual hallucinations: An MEG source-space study. *NeuroImage: Clinical*, vol. 22, no. December 2018. ISSN 22131582. DOI 10.1016/j.nicl.2019.101752.
- DAVID, J. Ben, NAFTALI, a y KATZ, a, 2010. Tinntrain: A multifactorial treatment for tinnitus using binaural beats. *The Hearing Journal* [en línea], vol. 63, no. 11, pp. 25-26, 28. ISSN 0745-7472. DOI 10.1097/01.HJ.0000390818.17619.65. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00025572-201011000-00007>.
- DAYAL, V., LIMOUSIN, P. y FOLTYNIE, T., 2017. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: The effect of varying stimulation parameters. *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 7, no. 2, pp. 235-245. ISSN 1877718X. DOI 10.3233/JPD-171077.
- DE DREU, M.J., VAN DER WILK, A.S.D., POPPE, E., KWAKKEL, G. y VAN WEGEN, E.E.H., 2012. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders* [en línea], vol. 18, pp. S114-S119. ISSN 13538020. DOI 10.1016/S1353-8020(11)70036-0. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802011700360>.

- DE LA FUENTE-FERNANDEZ, R., 2001. Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease. *Science* [en línea], vol. 293, no. 5532, pp. 1164-1166. ISSN 00368075. DOI 10.1126/science.1060937. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1060937>.
- DEL OLMO, M.F., ARIAS, P., FURIO, M.C., POZO, M.A. y CUDEIRO, J., 2006. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients-a combined motor and [18F]-FDG PET study. *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 12, no. 3, pp. 155-164. ISSN 13538020. DOI 10.1016/j.parkreldis.2005.11.002.
- DEL OLMO, M.F. y CUDEIRO, J., 2005. Temporal variability of gait in Parkinson disease: Effectsof a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 11, no. 1, pp. 25-33. ISSN 13538020. DOI 10.1016/j.parkreldis.2004.09.002.
- DEPUE, B.E., ORR, J.M., SMOLKER, H.R., NAAZ, F. y BANICH, M.T., 2016. The Organization of Right Prefrontal Networks Reveals Common Mechanisms of Inhibitory Regulation Across Cognitive, Emotional, and Motor Processes. *Cerebral Cortex*, vol. 26, no. 4, pp. 1634-1646. ISSN 14602199. DOI 10.1093/cercor/bhu324.
- DI BIASE, L., SUMMA, S., TOSI, J., TAFFONI, F., MARANO, M., RIZZO, A.C., VECCHIO, F., FORMICA, D., DI LAZZARO, V., DI PINO, G. y TOMBINI, M., 2018. Quantitative analysis of bradykinesia and rigidity in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, no. MAR, pp. 1-12. ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2018.00121.
- DÍEZ-CIRARDA, María, IBARRETXE-BILBAO, N., PEÑA, J. y OJEDA, N., 2018a. Efficacy of cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, vol. 13, no. 2, pp. 226-227. ISSN 18767958. DOI 10.4103/1673-5374.226390.
- DÍEZ-CIRARDA, María, IBARRETXE-BILBAO, N., PEÑA, J. y OJEDA, N., 2018b. Neurorehabilitation in Parkinson's Disease: A Critical Review of Cognitive Rehabilitation Effects on Cognition and Brain. *Neural Plasticity*, vol. 2018. ISSN 16875443. DOI 10.1155/2018/2651918.
- DÍEZ-CIRARDA, M., OJEDA, N., PEÑA, J., CABRERA-ZUBIZARRETA, A., LUCAS-JIMÉNEZ, O., GÓMEZ-ESTEBAN, J.C., GÓMEZ-BELDARRAIN, M. y IBARRETXE-BILBAO, N., 2018. Long-term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, vol. 25, no. 1, pp. 5-12. ISSN 14681331. DOI 10.1111/ene.13472.
- DÍEZ-CIRARDA, M., OJEDA, N., PEÑA, J., CABRERA-ZUBIZARRETA, A., LUCAS-JIMÉNEZ, O., GÓMEZ-ESTEBAN, J.C., GÓMEZ-BELDARRAIN, M.Á. y IBARRETXE-BILBAO, N., 2017. Increased brain connectivity and activation after cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Brain Imaging and Behavior*, vol. 11, no. 6, pp. 1640-1651. ISSN 19317565. DOI 10.1007/s11682-016-9639-x.
- DODEL, R., 2011. The Value of Care in Parkinson ' s Disease Interpreting Health Economics Data in Parkinson ' s Disease The Value of Care in Parkinson ' s Disease. *European Neurological Review*, vol. 6, no. Suppl. 1, pp. 13-16.
- DONG, Q., WANG, Y., GU, P., SHAO, R., ZHAO, L., LIU, X., WANG, Z. y WANG, M., 2015. The neuroprotective mechanism of low-frequency rTMS on nigral dopaminergic neurons of Parkinson's disease model mice. *Parkinson's Disease*, vol. 2015, pp. 1-8. ISSN

20420080. DOI 10.1155/2015/564095.

- DONNA D, 2016. Efficacy of Theta Binaural Beats for the Treatment of Chronic Pain. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, vol. 22, no. 1. ISSN 10786791.
- OTOV, D.G., BAYARD, S., COCHEN DE COCK, V., GENY, C., DRISS, V., GARRIGUE, G., BARDY, B. y DALLA BELLA, S., 2017. Biologically-variable rhythmic auditory cues are superior to isochronous cues in fostering natural gait variability in Parkinson's disease. *Gait & Posture* [en línea], vol. 51, pp. 64-69. ISSN 09666362. DOI 10.1016/j.gaitpost.2016.09.020. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636216305823>.
- EBERSBACH, G., BAAS, H., CSOTI, I., MÜNGERSDORF, M. y DEUSCHL, G., 2006. Scales in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, vol. 253, no. SUPPL. 4, pp. 32-35. ISSN 14321459. DOI 10.1007/s00415-006-4008-0.
- ELBLE, R.J., 2003. Characteristics of physiologic tremor in young and elderly adults. *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, no. 4, pp. 624-635. ISSN 13882457. DOI 10.1016/S1388-2457(03)00006-3.
- ELBLE, R.J. y ONDO, W., 2022. Tremor rating scales and laboratory tools for assessing tremor. *Journal of the Neurological Sciences* [en línea], vol. 435, no. August 2021, pp. 120202. ISSN 18785883. DOI 10.1016/j.jns.2022.120202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120202>.
- ELLIS, T., DE GOEDE, C.J., FELDMAN, R.G., WOLTERS, E.C., KWAKKEL, G. y WAGENAAR, R.C., 2005. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 86, no. 4, pp. 626-632. ISSN 00039993. DOI 10.1016/j.apmr.2004.08.008.
- ERKKINEN, M.G., KIM, M.O. y GESCHWIND, M.D., 2018. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 10, no. 4, pp. a033118. ISSN 19430264. DOI 10.1101/cshperspect.a033118.
- ESPAY, A.J., MORGANTE, F., MEROLA, A., FASANO, A., MARSILI, L., FOX, S.H., BEZARD, E., PICCONI, B., CALABRESI, P. y LANG, A.E., 2018. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Annals of Neurology*, vol. 84, no. 6, pp. 797-811. ISSN 15318249. DOI 10.1002/ana.25364.
- FASANO, A., DANIELE, A. y ALBANESE, A., 2012. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology* [en línea], vol. 11, no. 5, pp. 429-442. ISSN 14744422. DOI 10.1016/S1474-4422(12)70049-2. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2).
- FERREIRA, S.A. y ROMERO-RAMOS, M., 2018. Microglia response during Parkinson's disease: Alpha-synuclein intervention. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 12. ISSN 16625102. DOI 10.3389/fncel.2018.00247.
- FILALI, M., HUTCHISON, W.D., PALTER, V.N., LOZANO, A.M. y DOSTROVSKY, J.O., 2004. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental Brain Research*, vol. 156, no. 3, pp. 274-281. ISSN 00144819. DOI 10.1007/s00221-003-1784-y.

- FINLEY, A.J., ANGUS, D.J., VAN REEKUM, C.M., DAVIDSON, R.J. y SCHAEFER, S.M., 2022. Periodic and aperiodic contributions to theta-beta ratios across adulthood. *Psychophysiology*, vol. 59, no. 11, pp. 1-20. ISSN 14698986. DOI 10.1111/psyp.14113.
- FOGASSI, L. y LUPPINO, G., 2005. Motor functions of the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 15, no. 6, pp. 626-631. ISSN 09594388. DOI 10.1016/j.conb.2005.10.015.
- FOLSTEIN, M.F., FOLSTEIN, S.E. y MCHUGH, P.R., 1975. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* [en línea], vol. 12, no. 3, pp. 189-198. ISSN 0022-3956. DOI [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022395675900266>.
- FONSECA, L.C., TEDRUS, G.M. a S., LETRO, G.H. y BOSSONI, a S., 2009. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clinical EEG and neuroscience* [en línea], vol. 40, no. 3, pp. 168-72. ISSN 1550-0594. DOI 10.1177/155005940904000309. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19715179>.
- FONSECA, L.C., TEDRUS, G.M.A.S., CARVAS, P.N. y MACHADO, E.C.F.A., 2013. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clinical Neurophysiology* [en línea], vol. 124, no. 10, pp. 1970-1974. ISSN 13882457. DOI 10.1016/j.clinph.2013.05.001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.001>.
- FOWLE, A.J., 2020. Clinical neurophysiology. *Medicine (United Kingdom)* [en línea], vol. 48, no. 8, pp. 550-554. ISSN 13654357. DOI 10.1016/j.mpmed.2020.05.002. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.05.002>.
- FRANÇOIS, C., GRAU-SÁNCHEZ, J., DUARTE, E. y RODRIGUEZ-FORNELLS, A., 2015. Musical training as an alternative and effective method for neuro-education and neuro-rehabilitation. *Frontiers in Psychology*, vol. 6, no. APR, pp. 1-15. ISSN 16641078. DOI 10.3389/fpsyg.2015.00475.
- FREGNI, F., SIMON, D.K., WU, A. y PASCUAL-LEONE, A., 2005. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 76, no. 12, pp. 1614-1623. ISSN 00223050. DOI 10.1136/jnnp.2005.069849.
- FRIEDMAN, N.P. y ROBBINS, T.W., 2022. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, vol. 47, no. 1, pp. 72-89. ISSN 1740634X. DOI 10.1038/s41386-021-01132-0.
- FROLOV, N.S., PITSIK, E.N., MAKSIMENKO, V.A., GRUBOV, V. V., KISELEV, A.R., WANG, Z. y HRAMOV, A.E., 2020. Age-related slowing down in the motor initiation in elderly adults. *PLoS ONE* [en línea], vol. 15, no. 9 September, pp. 1-18. ISSN 19326203. DOI 10.1371/journal.pone.0233942. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233942>.
- FUJIOKA, T., TRAINOR, L.J., LARGE, E.W. y ROSS, B., 2012. Internalized Timing of Isochronous Sounds Is Represented in Neuromagnetic Beta Oscillations. *Journal of Neuroscience* [en línea], vol. 32, no. 5, pp. 1791-1802. ISSN 0270-6474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4107-11.2012. Disponible en:

- <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.4107-11.2012>.
- GALATI, S., MAZZONE, P., FEDELE, E., PISANI, A., PEPPE, A., PIERANTOZZI, M., BRUSA, L., TROPEPI, D., MOSCHELLA, V., RAITERI, M., STANZIONE, P., BERNARDI, G. y STEFANI, A., 2006. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 11, pp. 2923-2928. ISSN 0953816X. DOI 10.1111/j.1460-9568.2006.04816.x.
- GÁLVEZ, G., RECUERO, M., CANUET, L. y DEL-POZO, F., 2017. Short-Term Effects of Binaural Beats on EEG Power, Functional Connectivity, Cognition, Gait and Anxiety in Parkinson's Disease. *International Journal of Neural Systems*, vol. 28, no. 5, pp. 1750055. ISSN 0129-0657. DOI 10.1142/s0129065717500551.
- GANDHI, S.E., SILVERDALE, M.A., MERCER, D., MARSHALL, A.G. y KOBYLECKI, C., 2020. Real world use of a neurophysiology service for the differential diagnosis of hyperkinetic movement disorders. *Parkinsonism and Related Disorders* [en línea], vol. 71, no. September 2019, pp. 11-14. ISSN 18735126. DOI 10.1016/j.parkreldis.2020.01.003. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.01.003>.
- GAO, X., CAO, H., MING, D., QI, H., WANG, Xuemin, WANG, Xiaolu, CHEN, R. y ZHOU, P., 2014. Analysis of EEG activity in response to binaural beats with different frequencies. *International Journal of Psychophysiology* [en línea], vol. 94, no. 3, pp. 399-406. ISSN 18727697. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2014.10.010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.10.010>.
- GARCIA-ARGIBAY, M. y JOSÉ, A.S., 2018. Efficacy of binaural auditory beats in cognition , anxiety , and pain perception : a meta - analysis. *Psychological Research* [en línea], vol. 0, no. 0, pp. 0. ISSN 1430-2772. DOI 10.1007/s00426-018-1066-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00426-018-1066-8>.
- GARCIA-ARGIBAY, M., SANTED, M.A. y REALES, J.M., 2017. Binaural auditory beats affect long-term memory. *Psychological Research* [en línea], vol. 0, no. 0, pp. 1-13. ISSN 14302772. DOI 10.1007/s00426-017-0959-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00426-017-0959-2>.
- GARCIA-ARGIBAY, M., SANTED, M.A. y REALES, J.M., 2019. Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis. *Psychological Research*, vol. 83, no. 2, pp. 357-372. ISSN 14302772. DOI 10.1007/s00426-018-1066-8.
- GARCÍA-CASARES, N., MARTÍN-COLOM, J.E. y GARCÍA-ARNÉS, J.A., 2018. Music Therapy in Parkinson's Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, vol. 19, no. 12, pp. 1054-1062. ISSN 15389375. DOI 10.1016/j.jamda.2018.09.025.
- GARCÍA-RAMOS, R., LÓPEZ VALDÉS, E., BALLESTEROS, L., JESÚS, S. y MIR, P., 2016. The social impact of Parkinson's disease in Spain: Report by the Spanish Foundation for the Brain. *Neurología (English Edition)* [en línea], vol. 31, no. 6, pp. 401-413. ISSN 21735808. DOI 10.1016/j.nrleng.2013.04.008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2013.04.008>.
- GARZO, A., SILVA, P.A., GARAY-VITORIA, N., HERNANDEZ, E., CULLEN, S., DE COCK, V.C., IHALAINEN, P. y VILLING, R., 2018. Design and development of a gait training system

- for Parkinson's disease. *PLoS ONE*, vol. 13, no. 11, pp. 1-30. ISSN 19326203. DOI 10.1371/journal.pone.0207136.
- GASER, C. y SCHLAUG, G., 2003. Gray Matter Differences between Musicians and Nonmusicians. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 999, pp. 514-517. ISSN 00778923. DOI 10.1196/annals.1284.062.
- GEISER, E. y KAELIN-LANG, A., 2011. The function of dopaminergic neural signal transmission in auditory pulse perception: Evidence from dopaminergic treatment in Parkinson's patients. *Behavioural Brain Research* [en línea], vol. 225, no. 1, pp. 270-275. ISSN 01664328. DOI 10.1016/j.bbr.2011.07.019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.019>.
- GELB, D.J., OLIVER, E. y GILMAN, S., 1999. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*, vol. 56, no. 1, pp. 33-39. ISSN 0003-9942 (Print). DOI 10.1001/archneur.56.1.33.
- GEORGE, J.S., STRUNK, J., MAK-MCCULLY, R., HOUSER, M., POIZNER, H. y ARON, A.R., 2013. Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control. *NeuroImage: Clinical* [en línea], vol. 3, pp. 261-270. ISSN 22131582. DOI 10.1016/j.nicl.2013.07.013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.013>.
- GEORGIEV, D., JAHANSHAHI, M., DREO, J., ČUŠ, A., PIRTOŠEK, Z. y REPOVŠ, G., 2015. Dopaminergic medication alters auditory distractor processing in Parkinson's disease. *Acta Psychologica*, vol. 156, pp. 45-56. ISSN 00016918. DOI 10.1016/j.actpsy.2015.02.001.
- GINIS, P., NACKAERTS, E., NIEUWBOER, A. y HEREMANS, E., 2018. Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 61, no. 6, pp. 407-413. ISSN 18770665. DOI 10.1016/j.rehab.2017.08.002.
- GIRONELL, A., PASCUAL-SEDANO, B., ARACIL, I., MARÍN-LAHOZ, J., PAGONABARRAGA, J. y KULISEVSKY, J., 2018. Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. *Parkinson's Disease*, vol. 2018. ISSN 20420080. DOI 10.1155/2018/4327597.
- GOETZ, C.G., FAHN, S. y MARTINEZ-MARTIN, P., 2008. The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *J Mov Disord*, vol. 1, no. 414, pp. 1-33.
- GOLBE, L.I., 1999. Alpha-Synuclein and Parkinson's Disease. *Movement Disorders* [en línea], vol. 14, no. 1, pp. 6-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9918338/>.
- GÓMEZ-ARGUELLES, J.M., LÓPEZ, I., RODRÍGUEZ-ROJO, I.C., ROMERO, V., SABATER, C., CORRAL, M., BRUÑA, R. y MAESTÚ, C., 2022. Modification of Alpha Brain Oscillatory Activity in Fibromyalgia After Very Low Intensity Transcranial Magnetic Stimulation. *Pain Physician*, vol. 25, no. 6, pp. E831-E840. ISSN 21501149.
- GOMEZ-INHIESTO, E., ACAITURRI-AYESTA, M.T., USTARROZ-AGUIRRE, I., CAMAHUALI, D., URTARAN-LARESGOITI, M., BASABE-ALDECOA, M., NUÑO-SOLINÍS, R. y URIZAR, E., 2020. Direct Cost of Parkinson's Disease: A Real-World Data Study of Second-Line Therapies. *Parkinson's Disease*, vol. 2020. ISSN 20420080. DOI

10.1155/2020/9106026.

- GÓMEZ, J., JESÚS MARÍN-MÉNDEZ, J., MOLERO, P., ATAKAN, Z. y ORTUÑO, F., 2014. Time perception networks and cognition in schizophrenia: A review and a proposal. *Psychiatry Research* [en línea], vol. 220, no. 3, pp. 737-744. ISSN 18727123. DOI 10.1016/j.psychres.2014.07.048. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.048>.
- GONZALEZ, D., BRUNA, R., MARTINEZ-CASTRILLO, J.C., LOPEZ, J.M. y DE ARCAS, G., 2023. First Longitudinal Study Using Binaural Beats on Parkinson Disease. *International Journal of Neural Systems*, vol. 33, no. 6. ISSN 0129-0657. DOI 10.1142/s0129065723500272.
- GONZÁLEZ, D., GARCÍA, P., LÓPEZ, J.M., PAVÓN, I., ASENSIO, C. y DE, G., 2023. Acústica y neurociencia. Aplicaciones en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. *TECNIACÚSTICA 2023*. S.l.: s.n.,
- GOODIN, P., CIORCIARI, J., BAKER, K., CARREY, A.M., HARPER, M. y KAUFMAN, J., 2012. A high-density eeg investigation into steady state binaural beat stimulation. *PLoS ONE*, vol. 7, no. 4. ISSN 19326203. DOI 10.1371/journal.pone.0034789.
- GOODWILL, A.M., LUM, J.A.G., HENDY, A.M., MUTHALIB, M., JOHNSON, L., ALBEIN-URIOS, N. y TEO, W.P., 2017. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, pp. 14840. ISSN 20452322. DOI 10.1038/s41598-017-13260-z.
- GOPAL, K. V. y PIEREL, K., 1999. Binaural interaction component in children at risk for central auditory processing disorders. *Scandinavian Audiology*, vol. 28, no. 2, pp. 77-84. ISSN 01050397. DOI 10.1080/010503999424798.
- GRAHN, J.A. y BRETT, M., 2009. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex* [en línea], vol. 45, no. 1, pp. 54-61. ISSN 00109452. DOI 10.1016/j.cortex.2008.01.005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2008.01.005>.
- GROSE, J.H., BUSS, E. y HALL, J.W., 2012. Binaural beat salience. *Hearing Research*, vol. 285, no. 1-2, pp. 40-45. ISSN 03785955. DOI 10.1016/j.heares.2012.01.012.
- GRUHN, W., GALLEY, N. y KLUTH, C., 2003. Do Mental Speed and Musical Abilities Interact? *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 999, no. November 2003, pp. 485-496. ISSN 00778923. DOI 10.1196/annals.1284.059.
- GUMS, T.H., CARTER, B.L., MILAVETZ, G., BUYS, L., ROSENKRANS, K., URIBE, L., COFFEY, C., MACLAUGHLIN, E.J., YOUNG, R.B., ABLES, A.Z., PATEL-SHORI, N. y WISNIEWSKI, A., 2014. Physician-pharmacist collaborative management of asthma in primary care. *Pharmacotherapy*, vol. 34, no. 10, pp. 1033-1042. ISSN 18759114. DOI 10.1002/phar.1468.
- GURUPRASATH, G. y GNANAVEL, S., 2015. Effect of continuous and short burst binaural beats on EEG signals. *ICIIECS 2015 - 2015 IEEE International Conference on Innovations in Information, Embedded and Communication Systems*. S.l.: s.n., ISBN 9781479968183. DOI 10.1109/ICIIECS.2015.7193197.
- GUSTAVSSON, A., SVENSSON, M., JACOBI, F., ALLGULANDER, C., ALONSO, J., BEGHI, E.,

- DODEL, R., EKMAN, M., FARAVELLI, C., FRATIGLIONI, L., GANNON, B., JONES, D.H., JENNUM, P., JORDANOVA, A., JÖNSSON, L., KARAMPAMPA, K., KNAPP, M., KOBELT, G., KURTH, T., LIEB, R., LINDE, M., LJUNGCRANTZ, C., MAERCKER, A., MELIN, B., MOSCARELLI, M., MUSAYEV, A., NORWOOD, F., PREISIG, M., PUGLIATTI, M., REHM, J., SALVADOR-CARULLA, L., SCHLEHOFER, B., SIMON, R., STEINHAUSEN, H.C., STOVNER, L.J., VALLAT, J.M., DEN BERGH, P. Van, VAN OS, J., VOS, P., XU, W., WITTCHEM, H.U., JÖNSSON, B. y OLESEN, J., 2011. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* [en línea], vol. 21, no. 10, pp. 718-779. ISSN 0924977X. DOI 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>.
- HABETS, J., HEIJMANS, M., HERFF, C., SIMONS, C., LEENTJENS, A.F.G., TEMEL, Y., KUIJF, M. y KUBBEN, P., 2020. Mobile health daily life monitoring for parkinson disease: Development and validation of ecological momentary assessments. *JMIR mHealth and uHealth*, vol. 8, no. 5, pp. 1-12. ISSN 22915222. DOI 10.2196/15628.
- HADDAD, F., SAWALHA, M., KHAWAJA, Y., NAJJAR, A. y KARAMAN, R., 2018. Dopamine and levodopa prodrugs for the treatment of Parkinson's disease. *Molecules*, vol. 23, no. 1, pp. 40. ISSN 14203049. DOI 10.3390/molecules23010040.
- HÄMMERLEIN, A., MÜLLER, U. y SCHULZ, M., 2011. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, vol. 17, no. 1, pp. 61-70. ISSN 13561294. DOI 10.1111/j.1365-2753.2010.01369.x.
- HAN, C.X., WANG, J., YI, G.S. y CHE, Y.Q., 2013. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cognitive Neurodynamics*, vol. 7, no. 4, pp. 351-359. ISSN 18714080. DOI 10.1007/s11571-013-9247-z.
- HANNA, J.A., SCULLEN, T., KAHN, L., MATHKOUR, M., GOUVEIA, E.E., GARCES, J., EVANS, L.M., LEA, G., HOUGHTON, D.J., BIRO, E., BUI, C.J., SULAIMAN, O.A. y SMITH, R.D., 2019. Comparison of elderly and young patient populations treated with deep brain stimulation for Parkinson's disease: Long-term outcomes with up to 7 years of follow-up. *Journal of Neurosurgery*, vol. 131, no. 3, pp. 807-812. ISSN 19330693. DOI 10.3171/2018.4.JNS171909.
- HARRIS, A.D., MCGREGOR, J.C., PERENCEVICH, E.N., FURUNO, J.P., ZHU, J., PETERSON, D.E. y FINKELSTEIN, J., 2006. The use and interpretation of quasi-experimental studies in medical informatics. *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 13, no. 1, pp. 16-23. ISSN 10675027. DOI 10.1197/jamia.M1749.
- HARRIS, I.M., WESTBERG, S.M., FRAKES, M.J. y VAN VOOREN, J.S., 2009. Outcomes of medication therapy review in a family medicine clinic. *Journal of the American Pharmacists Association*, vol. 49, no. 5, pp. 623-627. ISSN 15443450. DOI 10.1331/JAPhA.2009.08069.
- HAUBENBERGER, D., ABBRUZZESE, G., BAIN, P.G., BAJAJ, N., BENITO-LEÓN, J., BHATIA, K.P., DEUSCHL, G., FORJAZ, M.J., HALLETT, M., LOUIS, E.D., LYONS, K.E., MESTRE, T.A., RAETHJEN, J., STAMELOU, M., TAN, E.K., TESTA, C.M. y ELBLE, R.J., 2016. Transducer-based evaluation of tremor. *Movement Disorders*, vol. 31, no. 9, pp. 1327-1336. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.26671.
- HAURI, P.J., PERCY, L., HELLEKSON, C., HARTMANN, E. y RUSS, D., 1982. The treatment of psychophysiological insomnia with biofeedback: A replication study. *Biofeedback and*

- Self-Regulation*, vol. 7, no. 2, pp. 223-235. ISSN 03633586. DOI 10.1007/BF00998785.
- HE, X., ZHANG, Y., CHEN, J., XIE, C., GAN, R., WANG, Limin y WANG, Lijuan, 2017. Changes in theta activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in Parkinson's disease patients. *International Journal of Neuroscience*, vol. 127, no. 1, pp. 66-72. ISSN 15635279. DOI 10.3109/00207454.2016.1143823.
- HELDMAN, D.A., GIUFFRIDA, J.P., CHEN, R., PAYNE, M., MAZZELLA, F., DUKER, A.P., SAHAY, A., KIM, S.J., REVILLA, F.J. y ESPAY, A.J., 2011. The modified bradykinesia rating scale for Parkinson's disease: Reliability and comparison with kinematic measures. *Movement Disorders*, vol. 26, no. 10, pp. 1859-1863. ISSN 08853185. DOI 10.1002/mds.23740.
- HENAO, D., NAVARRETE, M., VALDERRAMA, M. y LE VAN QUYEN, M., 2020. Entrainment and synchronization of brain oscillations to auditory stimulations. *Neuroscience Research* [en línea], vol. 156, pp. 271-278. ISSN 18728111. DOI 10.1016/j.neures.2020.03.004. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.03.004>.
- HERZ, D.M. y BROWN, P., 2023. Moving, fast and slow: behavioural insights into bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* [en línea], vol. 146, no. 9, pp. 3576-3586. ISSN 14602156. DOI 10.1093/brain/awad069. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awad069>.
- HINDLE, J. V., WATERMEYER, T.J., ROBERTS, J., BRAND, A., HOARE, Z., MARTYR, A. y CLARE, L., 2018. Goal-orientated cognitive rehabilitation for dementias associated with Parkinson's disease—a pilot randomised controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 33, no. 5, pp. 718-728. ISSN 10991166. DOI 10.1002/gps.4845.
- HIRSCHAUER, T.J., ADELI, H. y BUFORD, J.A., 2015. Computer-Aided Diagnosis of Parkinson's Disease Using Enhanced Probabilistic Neural Network. *Journal of Medical Systems*, vol. 39, no. 11. ISSN 1573689X. DOI 10.1007/s10916-015-0353-9.
- HOEHN, M.M. y YAHR, M.D., 1967. Parkinsonism : onset , progression , and mortality. *Neurology*, vol. 17, no. May, pp. 427-442. DOI 10.1212/wnl.17.5.427.
- HOGAN, N. y STERNAD, D., 2007. On rhythmic and discrete movements: Reflections, definitions and implications for motor control. *Experimental Brain Research*, vol. 181, no. 1, pp. 13-30. ISSN 00144819. DOI 10.1007/s00221-007-0899-y.
- HOMMEL, B., SELLARO, R., FISCHER, R., BORG, S. y COLZATO, L.S., 2016. High-frequency binaural beats increase cognitive flexibility: Evidence from dual-task crosstalk. *Frontiers in Psychology*, vol. 7, no. AUG. ISSN 16641078. DOI 10.3389/fpsyg.2016.01287.
- HUANG, T.L. y CHARYTON, C., 2008. A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment. *Alternative therapies in health and medicine* [en línea], vol. 14, no. 5, pp. 38-50. ISSN 10786791. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18780583><http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12008107810/frame.html>.
- HUGHES, A.J., DANIEL, S.E., KILFORD, L. y LEES, A.J., 1992. Accuracy of clinical diagnosis

- of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 55, no. 3, pp. 181-184. ISSN 00223050. DOI 10.1136/jnnp.55.3.181.
- HURTADO, J.M., LACHAUX, J.-P., BECKLEY, D.J., GRAY, C.M. y SIGVARDT, K.A., 2000. Inter- and intralimb oscillator coupling in Parkinsonian tremor. *Movement Disorders* [en línea], vol. 15, no. 4, pp. 683-691. ISSN 0885-3185. DOI [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200007\)15:4<683::AID-MDS1013>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4<683::AID-MDS1013>3.0.CO;2-#). Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200007\)15:4%3C683::AID-MDS1013%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4%3C683::AID-MDS1013%3E3.0.CO).
- HWANG, I.S., LIN, C.C.K. y WU, P.S., 2009. Tremor modulation in patients with Parkinson's disease compared to healthy counterparts during loaded postural holding. *Journal of Electromyography and Kinesiology* [en línea], vol. 19, no. 6, pp. e520-e528. ISSN 10506411. DOI 10.1016/j.jelekin.2009.03.005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2009.03.005>.
- IBIRICU, M. y MORALES, G., 2010. Estimulación magnética transcraneal. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 32. ISSN 1137-6627. DOI 10.23938/ASSN.0145.
- IRANZO, A., 2018. Dissecting premotor Parkinson's disease with multimodality neuroimaging. *The Lancet Neurology*, vol. 17, no. 7, pp. 574-576. ISSN 14744465. DOI 10.1016/S1474-4422(18)30196-0.
- ISHII, R., CANUET, L., AOKI, Y., HATA, M., IWASE, M., IKEDA, S., NISHIDA, K. y IKEDA, M., 2018. Healthy and Pathological Brain Aging: From the Perspective of Oscillations, Functional Connectivity, and Signal Complexity. *Neuropsychobiology*, vol. 75, no. 4, pp. 151-161. ISSN 14230224. DOI 10.1159/000486870.
- ISO, 2015. *Acoustics — Preferred reference values for acoustical and vibratory levels*. 2015. Geneva, Switzerland: s.n.
- JAKOBS, M., FOMENKO, A., LOZANO, A.M. y KIENING, K.L., 2019. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Molecular Medicine*, vol. 11, no. 4. ISSN 1757-4676. DOI 10.15252/emmm.201809575.
- JANKOVIC, J., 2015. Gait disorders. *Neurologic Clinics* [en línea], vol. 33, no. 1, pp. 249-268. ISSN 15579875. DOI 10.1016/j.ncl.2014.09.007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.007>.
- JELLINGER, K.A., 2019. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *Journal of Neural Transmission*, vol. 126, no. 4, pp. 423-431. ISSN 14351463. DOI 10.1007/s00702-018-1898-9.
- JENKINSON, C., FITZPATRICK, R.A.Y., PETO, V.I. V y GREENHALL, R., 1997. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and Aging*, vol. 26, no. December, pp. 353-357.
- JEWETT, D.L. y WILLISTON, J.S., 1971. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, vol. 94, no. 4, pp. 681-696. ISSN 00068950. DOI 10.1093/brain/94.4.681.
- JIANG, Y. y NORMAN, K.E., 2006. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, vol. 20, no. 1, pp. 36-45. ISSN

02692155. DOI 10.1191/0269215506cr925oa.

- JIRAKITTAYAKORN, N. y WONGSAWAT, Y., 2017a. Brain responses to 40-Hz binaural beat and effects on emotion and memory. *International Journal of Psychophysiology* [en línea], vol. 120, no. June, pp. 96-107. ISSN 18727697. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2017.07.010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.07.010>.
- JIRAKITTAYAKORN, N. y WONGSAWAT, Y., 2017b. Brain responses to 40-Hz binaural beat and effects on emotion and memory. *International Journal of Psychophysiology* [en línea], vol. 120, no. January, pp. 96-107. ISSN 18727697. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2017.07.010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.07.010>.
- JIRAKITTAYAKORN, N. y WONGSAWAT, Y., 2017c. Brain responses to a 6-Hz binaural beat: Effects on general theta rhythm and frontal midline theta activity. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, no. JUN, pp. 1-11. ISSN 1662453X. DOI 10.3389/fnins.2017.00365.
- JOHNS, P., 2014. Chapter 13 - Parkinson Disease. *Clinical Neuroscience* [en línea], pp. 163-179. DOI 10.1016/B978-0-443-10321-6.00013-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780443103216000138>.
- JOHNSON, C.L., NICHOLAS, A., DIVINE, H., PERRIER, D.G., BLUMENSCHNEIN, K. y STEINKE, D.T., 2008. Outcomes from DiabetesCARE: A pharmacist-provided diabetes management service. *Journal of the American Pharmacists Association* [en línea], vol. 48, no. 6, pp. 722-730. ISSN 15443450. DOI 10.1331/JAPhA.2008.07133. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2008.07133>.
- JOHNSON, K.L., NICOL, T.G., ZECKER, S.G. y KRAUS, N., 2007. Auditory brainstem correlates of perceptual timing deficits. *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 19, no. 3, pp. 376-385. ISSN 0898929X. DOI 10.1162/jocn.2007.19.3.376.
- JOHNSON, M.E., STECHER, B., LABRIE, V., BRUNDIN, L. y BRUNDIN, P., 2019. Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends in Neurosciences*, vol. 42, no. 1, pp. 4-13. ISSN 1878108X. DOI 10.1016/j.tins.2018.09.007.
- KARIMI, F., NIU, J., GOUWELEEUW, K., ALMEIDA, Q. y JIANG, N., 2021. Movement-related EEG signatures associated with freezing of gait in Parkinson's disease: an integrative analysis. *Brain Communications*, vol. 3, no. 4. DOI 10.1093/braincomms/fcab277.
- KARINO, S., YUMOTO, M., ITOH, K., UNO, A., MATSUDA, M., YAMAKAWA, K., SEKIMOTO, S., KANEKO, Y. y KAGA, K., 2004. Magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to binaural beat. *International Congress Series* [en línea], vol. 1270, pp. 169-172. ISSN 05315131. DOI 10.1016/j.ics.2004.05.072. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531513104011069>.
- KASPRZAK, C., 2014. The influence of infrasounds on the Sensory Motor Rhythm (SMR) of EEG Signal. *Forum Acusticum*, no. January 2014. ISSN 22213767.
- KASPRZAK, C. y KARINO, S., 2011. Influence of binaural beats on EEG signal. *Acta Physica Polonica A*, vol. 119, no. 6 A, pp. 986-990. ISSN 05874246. DOI 10.12693/APhysPolA.119.986.

- KEMPURAJ, D., THANGAVEL, R., SELVAKUMAR, G.P., ZAHEER, S., AHMED, M.E., RAIKWAR, S.P., ZAHOOR, H., SAEED, D., NATTERU, P.A., IYER, S. y ZAHEER, A., 2017. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 11. ISSN 16625102. DOI 10.3389/fncel.2017.00216.
- KENNEL, S., TAYLOR, A.G., LYON, D. y BOURGUIGNON, C., 2010. Pilot Feasibility Study of Binaural Auditory Beats for Reducing Symptoms of Inattention in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Pediatric Nursing* [en línea], vol. 25, no. 1, pp. 3-11. ISSN 08825963. DOI 10.1016/j.pedn.2008.06.010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2008.06.010>.
- KHADKA, N., HARMSSEN, I.E., LOZANO, A.M. y BIKSON, M., 2020. Bio-Heat Model of Kilohertz-Frequency Deep Brain Stimulation Increases Brain Tissue Temperature. *Neuromodulation*, vol. 23, no. 4, pp. 489-495. ISSN 15251403. DOI 10.1111/ner.13120.
- KIM, J.W., LEE, J.H., KWON, Y., KIM, C.S., EOM, G.M., KOH, S.B., KWON, D.Y. y PARK, K.W., 2011. Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson's disease. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 49, no. 3, pp. 365-371. ISSN 01400118. DOI 10.1007/s11517-010-0697-8.
- KIM, M.Y., DAHLBERG, A. y HAGELL, P., 2006. Respondent burden and patient-perceived validity of the PDQ-39. *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 113, no. 2, pp. 132-137. ISSN 00016314. DOI 10.1111/j.1600-0404.2005.00549.x.
- KLASSEN, B.T., HENTZ, J.G., SHILL, H.A., DRIVER-DUNCKLEY, E., EVIDENTE, V.G.H., SABBAGH, M.N., ADLER, C.H. y CAVINESS, J.N., 2011. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* [en línea], vol. 77, no. 2, pp. 118-124. ISSN 0028-3878. DOI 10.1212/WNL.0b013e318224af8d. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51463123%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224af8d>.
- KLIMESCH, W., 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169-195. doi:10.1016/S0165-0173(98)00056-3. *Brain Research Reviews* [en línea], vol. 29, no. 2-3, pp. 169-195. ISSN 01650173. DOI 10.1016/S0165-0173(98)00056-3. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017398000563>.
- KLOMJA, W., KATZ, R. y LACKMY-VALLÉE, A., 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 58, no. 4, pp. 208-213. ISSN 18770665. DOI 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
- KO, B.-W., LEE, H.-Y. y SONG, W.-K., 2016. Rhythmic auditory stimulation using a portable smart device: short-term effects on gait in chronic hemiplegic stroke patients. *Journal Of Physical Therapy Science* [en línea], vol. 28, no. 5, pp. 1538-1543. ISSN 0915-5287. DOI 10.1589/jpts.28.1538. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=27313366&site=ehost-live>.

- KOBAYASHI, M. y PASCUAL-LEONE, A., 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology*, vol. 2, no. 3, pp. 145-156. ISSN 14744422. DOI 10.1016/S1474-4422(03)00321-1.
- KODAMA, Y., IEDA, T., HIRAYAMA, M., KOIKE, Y., ITO, H. y SOBUE, G., 1999. Auditory brainstem responses in patients with autonomic failure with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Journal of the Autonomic Nervous System*, vol. 77, no. 2-3, pp. 184-189. ISSN 01651838. DOI 10.1016/S0165-1838(99)00040-5.
- KOLLER, W.C. y MONTGOMERY, E.B., 1997. Issues in the early diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology*, vol. 49, no. 1 SUPPL. ISSN 00283878. DOI 10.1212/wnl.49.1_suppl_1.s10.
- KOMEILIPOOR, N., RODGER, M.W.M., CRAIG, C.M. y CESARI, P., 2015. (Dis-)Harmony in movement: effects of musical dissonance on movement timing and form. *Experimental Brain Research*, vol. 233, no. 5, pp. 1585-1595. ISSN 14321106. DOI 10.1007/s00221-015-4233-9.
- KOTZ, S.A. y GUNTER, T.C., 2015. Can rhythmic auditory cuing remediate language-related deficits in Parkinson's disease? *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1337, no. 1, pp. 62-68. ISSN 17496632. DOI 10.1111/nyas.12657.
- KRASS, I., 2016. Quasi experimental designs in pharmacist intervention research. *International Journal of Clinical Pharmacy*, vol. 38, no. 3, pp. 647-654. ISSN 22107711. DOI 10.1007/s11096-016-0256-y.
- KRAUS, N., ANDERSON, S., WHITE-SCWOCH, T., FAY, R. R., & POPPER, A.N., 2011. The Frequency Following Response. *Springer*, pp. 101-120. DOI 10.1007/978-3-319-47944-6.
- KRAUS, J. y PORUBANOVÁ, M., 2017. the Effect of Binaural Beats on Working Memory Capacity. *Studia Psychologica*, vol. 57, no. 2, pp. 135-145. ISSN 00393320. DOI 10.21909/sp.2015.02.689.
- KRISHNAN, S. y PISHARADY, K., 2017. Surgical treatment of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 20, no. 3, pp. 199-206. ISSN 19983549. DOI 10.4103/aian.AIAN_244_17.
- KUBOTA, K.J., CHEN, J.A. y LITTLE, M.A., 2016. Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: Concepts, promises, pitfalls, and futures. *Movement Disorders*, vol. 31, no. 9, pp. 1314-1326. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.26693.
- KUDLICKA, A., HINDLE, J. V., SPENCER, L.E. y CLARE, L., 2018. Everyday functioning of people with Parkinson's disease and impairments in executive function: A qualitative investigation. *Disability and Rehabilitation*, vol. 40, no. 20, pp. 2351-2363. ISSN 14645165. DOI 10.1080/09638288.2017.1334240.
- L. J. LÓPEZ DEL VAL, G.L., 2011. *Parkinson y Discinesias: Abordaje diagnóstico y terapéutico* [en línea]. S.l.: Editorial Médica Panamericana, S.A. ISBN 9788498354355. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=jUeppwAACAAJ>.
- LAMARR, B., VALDEZ, C., DRISCOLL, K. y RYAN, M., 2010. Influence of pharmacist intervention on prescribing of angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin II-receptor blockers, and aspirin for diabetic patients. *American Journal*

- of Health-System Pharmacy*, vol. 67, no. 4, pp. 290-294. ISSN 10792082. DOI 10.2146/ajhp090009.
- LANE, J.D., KASIAN, S.J., OWENS, J.E. y MARSH, G.R., 1998. Binaural auditory beats affect vigilance performance and mood. *Physiology and Behavior*, vol. 63, no. 2, pp. 249-252. ISSN 00319384. DOI 10.1016/S0031-9384(97)00436-8.
- LARGE, E.W., 2008. *Resonating to musical rhythm: theory and experiment* [en línea]. S.l.: s.n. ISBN 978-0080469775. Disponible en: http://www.iro.umontreal.ca/~pift6080/H09/documents/papers/large_chapter.pdf.
- LAZZOUNI, L., ROSS, B., VOSS, P. y LEPORÉ, F., 2010. Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation. *Clinical Neurophysiology* [en línea], vol. 121, no. 2, pp. 200-207. ISSN 13882457. DOI 10.1016/j.clinph.2009.11.004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.004>.
- LEE, D.J. y LOZANO, A.M., 2018. The future of surgical treatments for Parkinson's disease. En: P. BRUNDIN, J.W. LANGSTON y B.R. BLOEM (eds.), *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 8, no. s1, pp. S79-S83. ISSN 1877718X. DOI 10.3233/JPD-181467.
- LEUK, J.S.P., LOW, L.L.N. y TEO, W.P., 2020. An Overview of Acoustic-Based Interventions to Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 12, no. August. ISSN 16634365. DOI 10.3389/fnagi.2020.00243.
- LICKLIDER, J.C.R., 1950. On the Frequency Limits of Binaural Beats. *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 22, no. 4, pp. 468. ISSN 00014966. DOI 10.1121/1.1906629.
- LIÉGEOIS-CHAUVEL, C., PERETZ, I., BABAÏ, M., LAGUITTON, V. y CHAUVEL, P., 1998. Contribution of different cortical areas in the temporal lobes to music processing. *Brain*, vol. 121, no. 10, pp. 1853-1867. ISSN 00068950. DOI 10.1093/brain/121.10.1853.
- LIM, J.H., KIM, H., JEON, C. y CHO, S., 2018. The effects on mental fatigue and the cognitive function of mechanical massage and binaural beats (brain massage) provided by massage chairs. *Complementary Therapies in Clinical Practice* [en línea], vol. 32, no. April, pp. 32-38. ISSN 17443881. DOI 10.1016/j.ctcp.2018.04.008. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.04.008>.
- LIMOUSIN, P. y MARTINEZ-TORRES, I., 2008. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, vol. 5, no. 2, pp. 309-319. ISSN 19337213. DOI 10.1016/j.nurt.2008.01.006.
- LONDON, J., 2004. *Hearing in time: Psychological aspects of musical meter*. New York: Oxford University Press.
- LONGWORTH, C.E., KEENAN, S.E., BARKER, R.A., MARSLÉN-WILSON, W.D. y TYLER, L.K., 2005. The basal ganglia and rule-governed language use: Evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain*, vol. 128, no. 3, pp. 584-596. ISSN 00068950. DOI 10.1093/brain/awh387.
- LÓPEZ-CABALLERO, F. y ESCERA, C., 2017. Binaural Beat: A Failure to Enhance EEG Power and Emotional Arousal. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, no. November, pp.

- 1-12. DOI 10.3389/fnhum.2017.00557.
- LÓPEZ, J.M., DE ARCAS, G. y GONZALEZ, D., 2022. *BINAURAL BEATS ON PARKINSON DISEASE: A LONGITUDINAL STUDY* [en línea]. 2022. S.l.: Zenodo. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6558212>.
- LOPEZ, W.O.C., HIGUERA, C.A.E., FONOFF, E.T., DE OLIVEIRA SOUZA, C., ALBICKER, U. y MARTINEZ, J.A.E., 2014. Listenmee® and Listenmee® smartphone application: Synchronizing walking to rhythmic auditory cues to improve gait in Parkinson's disease. *Human Movement Science*, vol. 37, pp. 147-156. ISSN 18727646. DOI 10.1016/j.humov.2014.08.001.
- LOZANO, A.M., LIPSMAN, N., BERGMAN, H., BROWN, P., CHABARDES, S., CHANG, J.W., MATTHEWS, K., MCINTYRE, C.C., SCHLAEPFER, T.E., SCHULDER, M., TEMEL, Y., VOLKMANN, J. y KRAUSS, J.K., 2019. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, vol. 15, no. 3, pp. 148-160. ISSN 17594766. DOI 10.1038/s41582-018-0128-2.
- LOZANO, A.M. y SNYDER, B.J., 2008. Deep brain stimulation for parkinsonian gait disorders. *Journal of Neurology*, vol. 255, no. SUPPL. 4, pp. 30-31. ISSN 03405354. DOI 10.1007/s00415-008-4005-6.
- LU, C., AMUNDSEN HUFFMASTER, S.L., TUIITE, P.J., VACHON, J.M. y MACKINNON, C.D., 2017. Effect of cue timing and modality on gait initiation in Parkinson disease with freezing of gait. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 98, no. 7, pp. 1291- 1299.e1. ISSN 1532821X. DOI 10.1016/j.apmr.2017.01.009.
- MANFREDSSON, F.P., LUK, K.C., BENSKEY, M.J., GEZER, A., GARCIA, J., KUHN, N.C., SANDOVAL, I.M., PATTERSON, J.R., O'MARA, A., YONKERS, R. y KORDOWER, J.H., 2018. Induction of alpha-synuclein pathology in the enteric nervous system of the rat and non-human primate results in gastrointestinal dysmotility and transient CNS pathology. *Neurobiology of Disease*, vol. 112, pp. 106-118. ISSN 1095953X. DOI 10.1016/j.nbd.2018.01.008.
- MANOR, B., DAGAN, M., HERMAN, T., GOUSKOVA, N.A., VANDERHORST, V.G., GILADI, N., TRAVISON, T.G., PASCUAL-LEONE, A., LIPSITZ, L.A. y HAUSDORFF, J.M., 2021. Multitarget Transcranial Electrical Stimulation for Freezing of Gait: A Randomized Controlled Trial. *Movement Disorders*, vol. 36, no. 11, pp. 2693-2698. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.28759.
- MARINUS, J., RAMAKER, C., VAN HILTEN, J.J. y STIGGELBOUT, A.M., 2002. Health related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review of disease specific instruments. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 72, no. 2, pp. 241-248. ISSN 00223050. DOI 10.1136/jnnp.72.2.241.
- MARINUS, J., ZHU, K., MARRAS, C., AARSLAND, D. y VAN HILTEN, J.J., 2018. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* [en línea], vol. 17, no. 6, pp. 559-568. ISSN 14744465. DOI 10.1016/S1474-4422(18)30127-3. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30127-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30127-3).
- MARSDEN, C.D., MEADOWS, J.C., LANGE, G.W. y WATSON, R.S., 1969. Variations in human physiological finger tremor, with particular reference to changes with age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 27, no. 2, pp. 169-178. ISSN 00134694. DOI 10.1016/0013-4694(69)90170-9.

- MARTÍNEZ-MARTÍN, P., GIL-NAGEL, A., GRACIA, L.M., GÓMEZ, J.B., MARTÍNEZ-SARRIÉS, J. y BERMEJO, F., 1994. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Movement Disorders*, vol. 9, no. 1, pp. 76-83. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.870090112.
- MARTORELL, A.J., PAULSON, A.L., SUK, H.J., ABDURROB, F., DRUMMOND, G.T., GUAN, W., YOUNG, J.Z., KIM, D.N.W., KRITSKIY, O., BARKER, S.J., MANGENA, V., PRINCE, S.M., BROWN, E.N., CHUNG, K., BOYDEN, E.S., SINGER, A.C. y TSAI, L.H., 2019. Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition. *Cell* [en línea], vol. 177, no. 2, pp. 256- 271.e22. ISSN 10974172. DOI 10.1016/j.cell.2019.02.014. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.014>.
- MASSAR, S.A.A., KENEMANS, J.L. y SCHUTTER, D.J.L.G., 2014. Resting-state EEG theta activity and risk learning: Sensitivity to reward or punishment? *International Journal of Psychophysiology* [en línea], vol. 91, no. 3, pp. 172-177. ISSN 01678760. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2013.10.013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.013>.
- MATEUS, C. y COLOMA, J., 2013. Health economics and cost of illness in parkinson's disease. *European Neurological Review*, vol. 8, no. 1, pp. 6-9. ISSN 17583837. DOI 10.17925/enr.2013.08.01.6.
- MATIAS, R., PAIXÃO, V., BOUÇA, R. y FERREIRA, J.J., 2017. A perspective on wearable sensor measurements and data science for Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, vol. 8, no. DEC, pp. 1-7. ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2017.00677.
- MATTHEWS, B.R., 2008. Chapter 23 The musical brain. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 88, pp. 459-469. ISSN 00729752. DOI 10.1016/S0072-9752(07)88023-7.
- MCCLINTOCK, S.M., RETI, I.M., CARPENTER, L.L., MCDONALD, W.M., DUBIN, M., TAYLOR, S.F., COOK, I.A., O'REARDON, J., HUSAIN, M.M., WALL, C., KRYSTAL, A.D., SAMPSON, S.M., MORALES, O., NELSON, B.G., LATOUSSAKIS, V., GEORGE, M.S. y LISANBY, S.H., 2018. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 79, no. 1, pp. 35-48. ISSN 01606689. DOI 10.4088/JCP.16cs10905.
- MCNAMARA, K.P., O'REILLY, S.L., DUNBAR, J.A., BAILEY, M.J., GEORGE, J., PETERSON, G.M., JACKSON, S.L., JANUS, E.D., BUNKER, S., DUNCAN, G. y HOWARTH, H., 2012. Estudio piloto evaluando las intervenciones en pacientes con múltiples factores de riesgo realizadas por farmacéuticos de comunidad para prevenir enfermedad cardiovascular. *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 46, no. 2, pp. 183-191. ISSN 10600280. DOI 10.1345/aph.1Q572.
- MENON, V. y LEVITIN, D.J., 2005. The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *NeuroImage*, vol. 28, no. 1, pp. 175-184. ISSN 10538119. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.05.053.
- MENZA, M.A., SAGE, J., MARSHALL, E., CODY, R. y DUVOISIN, R., 1990. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, vol. 5, no. 2, pp. 148-151. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.870050210.
- MERCHANT, H., GRAHN, J., TRAINOR, L., ROHRMEIER, M. y FITCH, W.T., 2015. Finding the

- beat: a neural perspective across humans and non-human primates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [en línea], vol. 370, no. 1664, pp. 20140093-20140093. ISSN 0962-8436. DOI 10.1098/rstb.2014.0093. Disponible en: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2014.0093>.
- MERTEL, K., 2014. Therapeutical Instrumental Music Performance (TIMP). *Handbook of Neurologic Music Therapy*. S.l.: s.n., pp. 116-139.
- MILLER, N., ALLCOCK, L., JONES, D., NOBLE, E., HILDRETH, A.J. y BURN, D.J., 2007. Prevalence and pattern of perceived intelligibility changes in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* [en línea], vol. 78, no. 11, pp. 1188-90. ISSN 1468-330X. DOI 10.1136/jnnp.2006.110171. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-35748930858&partnerID=tZOtx3y1>.
- MIRZAEI, G. y ADELI, H., 2022. Machine learning techniques for diagnosis of alzheimer disease, mild cognitive disorder, and other types of dementia. *Biomedical Signal Processing and Control* [en línea], vol. 72, no. PA, pp. 103293. ISSN 17468108. DOI 10.1016/j.bspc.2021.103293. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103293>.
- MONIZ-LEWIS, D.I.K. y FREDERICK, C.M., 2020. *Are Isochronic Tones Effective? The Impact of Isochronic Tones on Brainwave Entrainment and Stress* [en línea]. 2020. S.l.: s.n. ISBN 2153-5760. Disponible en: <http://www.inquiriesjournal.com/a?id=1830>.
- MORAN, A., STEIN, E., TISCHLER, H., BELELOVSKY, K. y BAR-GAD, I., 2011. Dynamic stereotypic responses of basal ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate. *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 5, no. APRIL 2011. ISSN 16625137. DOI 10.3389/fnsys.2011.00021.
- MOREAU, C., ROUAUD, T., GRABLI, D., BENATRU, I., REMY, P., MARQUES, A.R., DRAPIER, S., MARIANI, L.L., ROZE, E., DEVOS, D., DUPONT, G., BEREAU, M. y FABBRI, M., 2023. Overview on wearable sensors for the management of Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, vol. 9, no. 1. ISSN 23738057. DOI 10.1038/s41531-023-00585-y.
- MORILLAS-ROMERO, A., TORTELLA-FELIU, M., BORNAS, X. y PUTMAN, P., 2015. Spontaneous EEG theta/beta ratio and delta-beta coupling in relation to attentional network functioning and self-reported attentional control. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, vol. 15, no. 3, pp. 598-606. ISSN 15307026. DOI 10.3758/s13415-015-0351-x.
- MORITA, A., KAMEI, S. y MIZUTANI, T., 2011. Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 28, no. 4, pp. 384-387. ISSN 07360258. DOI 10.1097/WNP.0b013e3182273211.
- MORITA, A., KAMEI, S., SERIZAWA, K. y MIZUTANI, T., 2009. The relationship between slowing EEGs and the progression of parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 26, no. 6, pp. 426-429. ISSN 07360258. DOI 10.1097/WNP.0b013e3181c2bce6.
- MOSABBIR, A., ALMEIDA, Q.J. y AHONEN, H., 2020. The effects of long-term 40-hz physioacoustic vibrations on motor impairments in parkinson's disease: A double-

- blinded randomized control trial. *Healthcare (Switzerland)*, vol. 8, no. 2, pp. 13-15. ISSN 22279032. DOI 10.3390/healthcare8020113.
- MOURTZOUCOS, K., RIGA, M., CEBULLA, M., DANIELIDES, V. y NAXAKIS, S., 2018. Comparison of click auditory brainstem response and chirp auditory steady-state response thresholds in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [en línea], vol. 112, no. January, pp. 91-96. ISSN 18728464. DOI 10.1016/j.ijporl.2018.06.037. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.037>.
- MOUSTAFA, A.A., CHAKRAVARTHY, S., PHILLIPS, J.R., GUPTA, A., KERI, S., POLNER, B., FRANK, M.J. y JAHANSHAH, M., 2016. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* [en línea], vol. 68, pp. 727-740. ISSN 18737528. DOI 10.1016/j.neubiorev.2016.07.010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.010>.
- MUJIB, M.D., HASAN, M.A., QAZI, S.A. y VUCKOVIC, A., 2021. Understanding the neurological mechanism involved in enhanced memory recall task following binaural beat: a pilot study. *Experimental Brain Research* [en línea], vol. 239, no. 9, pp. 2741-2754. ISSN 14321106. DOI 10.1007/s00221-021-06132-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06132-6>.
- MUTHUKRISHNAN, N., ABBAS, J.J., SHILL, H.A. y KRISHNAMURTHI, N., 2019. Cueing paradigms to improve gait and posture in Parkinson's disease: A narrative review. *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 24, pp. 5468. ISSN 14248220. DOI 10.3390/s19245468.
- MUTHURAMAN, M., KOIRALA, N., CIOLAC, D., PINTEA, B., GLASER, M., GROPPA, Stanislav, TAMÁS, G. y GROPPA, Sergiu, 2018. Deep brain stimulation and L-DOPA therapy: Concepts of action and clinical applications in parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, no. AUG. ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2018.00711.
- NALLS, M.A., BLAUWENDRAAT, C., VALLERGA, C.L., HEILBRON, K., BANDRES-CIGA, S., CHANG, D., TAN, M., KIA, D.A., NOYCE, A.J., XUE, A., BRAS, J., YOUNG, E., VON COELLN, R., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., SCHULTE, C., SHARMA, M., KROHN, L., PIHLSTRØM, L., SIITONEN, A., IWAKI, H., LEONARD, H., FAGHRI, F., GIBBS, J.R., HERNANDEZ, D.G., SCHOLZ, S.W., BOTIA, J.A., MARTINEZ, M., CORVOL, J.C., LESAGE, S., JANKOVIC, J., SHULMAN, L.M., SUTHERLAND, M., TIENARI, P., MAJAMAA, K., TOFT, M., ANDREASSEN, O.A., BANGALE, T., BRICE, A., YANG, J., GAN-OR, Z., GASSER, T., HEUTINK, P., SHULMAN, J.M., WOOD, N.W., HINDS, D.A., HARDY, J.A., MORRIS, H.R., GRATTEN, J., VISSCHER, P.M., GRAHAM, R.R., SINGLETON, A.B., ADARMES-GÓMEZ, A.D., AGUILAR, M., AITKULOVA, A., AKHMETZHANOV, V., ALCALAY, R.N., ALVAREZ, I., ALVAREZ, V., BARRERO, F.J., BERGARECHE YARZA, J.A., BERNAL-BERNAL, I., BILLINGSLEY, K., BLAZQUEZ, M., BONILLA-TORIBIO, M., BOTÍA, J.A., BOUNGIORNO, M.T., BROCKMANN, K., BUBB, V., BUIZA-RUEDA, D., CÁMARA, A., CARRILLO, F., CARRIÓN-CLARO, M., CERDAN, D., CHELBAN, V., CLARIMÓN, J., CLARKE, C., COMPTA, Y., COOKSON, M.R., CRAIG, D.W., DANJOU, F., DIEZ-FAIREN, M., DOLS-ICARDO, O., DUARTE, J., DURAN, R., ESCAMILLA-SEVILLA, F., ESCOTT-PRICE, V., EZQUERRA, M., FELIZ, C., FERNÁNDEZ, M., FERNÁNDEZ-SANTIAGO, R., FINKBEINER, S., FOLTYNIE, T., GARCIA, C., GARCÍA-RUIZ, P., GOMEZ HEREDIA, M.J., GÓMEZ-GARRE, P., GONZÁLEZ, M.M., GONZALEZ-ARAMBURU, I., GUELF, S., GUERREIRO, R., HARDY, J., HASSIN-BAER, S., HOENICKA, J., HOLMANS, P., HOULDEN, H., INFANTE, J., JESÚS, S.,

- JIMENEZ-ESCRIG, A., KAISHYBAYEVA, G., KAIYRZHANOV, R., KARIMOVA, A., KINGHORN, K.J., KOKS, S., KULISEVSKY, J., LABRADOR-ESPINOSA, M.A., LEONARD, H.L., LEWIS, P., LOPEZ-SENDON, J.L., LOVERING, R., LUBBE, S., LUNGU, C., MACIAS, D., MANZONI, C., MARÍN, J., MARINUS, J., MARTI, M.J., MARTÍNEZ TORRES, I., MARTÍNEZ-CASTRILLO, J.C., MATA, M., MENCACCI, N.E., MÉNDEZ-DEL-BARRIO, C., MIDDLEHURST, B., MÍNGUEZ, A., MIR, P., MOK, K.Y., MUÑOZ, E., NARENDRA, D., OJO, O.O., OKUBADEJO, N.U., PAGOLA, A.G., PASTOR, P., PEREZ ERRAZQUIN, F., PERIÑÁN-TOCINO, T., PIHLSTROM, L., PLUN-FAVREAU, H., QUINN, J., R'BIBO, L., REED, X., REZOLA, E.M., RIZIG, M., RIZZU, P., ROBAK, L., RODRIGUEZ, A.S., ROULEAU, G.A., RUIZ-MARTÍNEZ, J., RUZ, C., RYTEN, M., SADYKOVA, D., SCHREGLMANN, S., SHASHKIN, C., SIERRA, M., SUAREZ-SANMARTIN, E., TABA, P., TABERNEIRO, C., TAN, M.X., TARTARI, J.P., TEJERA-PARRADO, C., TOLOSA, E., TRABZUNI, D., VALLDEORIOLA, F., VAN HILTEN, J.J., VAN KEUREN-JENSEN, K., VARGAS-GONZÁLEZ, L., VELA, L., VIVES, F., WILLIAMS, N., ZHARKINBEKOVA, N., ZHARMUKHANOV, Z., ZHOLDYBAYEVA, E., ZIMPRICH, A., YLIKOTILA, P., SHULMAN, L.M., REICH, S., SAVITT, J., AGEE, M., ALIPANAHI, B., AUTON, A., BELL, R.K., BRYC, K., ELSON, S.L., FONTANILLAS, P., FURLOTTE, N.A., HUBER, K.E., HICKS, B., JEWETT, E.M., JIANG, Y., KLEINMAN, A., LIN, K.H., LITTEMAN, N.K., MCCREIGHT, J.C., MCINTYRE, M.H., MCMANUS, K.F., MOUNTAIN, J.L., NOBLIN, E.S., NORTHOVER, C.A.M., PITTS, S.J., POZNIK, G.D., SATHIRAPONGSASUTI, J.F., SHELTON, J.F., SHRINGARPURE, S., TIAN, C., TUNG, J., VACIC, V., WANG, X., WILSON, C.H., ANDERSON, T., BENTLEY, S., DALRYMPLE-ALFORD, J., FOWDAR, J., HALLIDAY, G., HENDERS, A.K., HICKIE, I., KASSAM, I., KENNEDY, M., KWOK, J., LEWIS, S., MELICK, G., MONTGOMERY, G., PEARSON, J., PITCHER, T., SIDORENKO, J., SILBURN, P.A., VALLERGA, C.L., WALLACE, L., WRAY, N.R. y ZHANG, F., 2019. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet Neurology*, vol. 18, no. 12, pp. 1091-1102. ISSN 14744465. DOI 10.1016/S1474-4422(19)30320-5.
- NEHMAD, L., 1998. The end in sight: A look at the occipital lobe. *Clinical Eye and Vision Care*, vol. 10, no. 3, pp. 125-133. ISSN 09534431. DOI 10.1016/S0953-4431(98)00013-7.
- NGUYEN, L.T., MARINI, F., SHENDE, S.A., LLANO, D.A. y MUDAR, R.A., 2020. Investigating EEG theta and alpha oscillations as measures of value-directed strategic processing in cognitively normal younger and older adults. *Behavioural Brain Research* [en línea], vol. 391, no. May, pp. 112702. ISSN 18727549. DOI 10.1016/j.bbr.2020.112702. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112702>.
- NIEUWBOER, A., KWAKKEL, G., ROCHESTER, L., JONES, D., VAN WEGEN, E., WILLEMS, A.M., CHAVRET, F., HETHERINGTON, V., BAKER, K. y LIM, I., 2007. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [en línea], vol. 78, no. 2, pp. 134-140. ISSN 0022-3050. DOI 10.1136/jnnp.200X.097923. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.200X.097923>.
- NOMBELA, Cristina, HUGHES, L.E., OWEN, A.M. y GRAHN, J.A., 2013. Into the groove : Can rhythm influence Parkinson ' s disease? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* [en línea], vol. 37, no. 10, pp. 2564-2570. ISSN 0149-7634. DOI 10.1016/j.neubiorev.2013.08.003. Disponible en:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.003>.
- NOMBELA, C., RAE, C.L., GRAHN, J.A., BARKER, R.A., OWEN, A.M. y ROWE, J.B., 2013. How often does music and rhythm improve patients' perception of motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, vol. 260, no. 5, pp. 1404-1405. ISSN 03405354. DOI 10.1007/s00415-013-6860-z.
- NONNEKES, J., POST, B., TETRUD, J.W., LANGSTON, J.W. y BLOEM, B.R., 2018. MPTP-induced parkinsonism: an historical case series. *The Lancet Neurology* [en línea], vol. 17, no. 4, pp. 300-301. ISSN 14744465. DOI 10.1016/S1474-4422(18)30072-3. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30072-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30072-3).
- NONNEKES, J., RŮŽIČKA, E., NIEUWBOER, A., HALLETT, M., FASANO, A. y BLOEM, B.R., 2019. Compensation strategies for gait impairments in Parkinson disease: A review. *JAMA Neurology*, vol. 76, no. 6, pp. 718-725. ISSN 21686149. DOI 10.1001/jamaneurol.2019.0033.
- NONNEKES, J., TIMMER, M.H.M., DE VRIES, N.M., RASCOL, O., HELMICH, R.C. y BLOEM, B.R., 2016. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, vol. 31, no. 11, pp. 1602-1609. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.26712.
- NOZARADAN, S., PERETZ, I., MISSAL, M. y MOURAUX, A., 2011. Tagging the neuronal entrainment to beat and meter. *Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 28, pp. 10234-10240. ISSN 02706474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.0411-11.2011.
- NOZARADAN, S., PERETZ, I. y MOURAUX, A., 2012. Selective Neuronal Entrainment to the Beat and Meter Embedded in a Musical Rhythm. *Journal of Neuroscience* [en línea], vol. 32, no. 49, pp. 17572-17581. ISSN 0270-6474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3203-12.2012. Disponible en: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3203-12.2012>.
- NOZARADAN, S., ZEROUALI, Y., PERETZ, I. y MOURAUX, A., 2015. Capturing with EEG the neural entrainment and coupling underlying sensorimotor synchronization to the beat. *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 3, pp. 736-747. ISSN 14602199. DOI 10.1093/cercor/bht261.
- OBESO, J.A., STAMELOU, M., GOETZ, C.G., POEWE, W., LANG, A.E., WEINTRAUB, D., BURN, D., HALLIDAY, G.M., BEZARD, E., PRZEDBORSKI, S., LEHERICY, S., BROOKS, D.J., ROTHWELL, J.C., HALLETT, M., DELONG, M.R., MARRAS, C., TANNER, C.M., ROSS, G.W., LANGSTON, J.W., KLEIN, C., BONIFATI, V., JANKOVIC, J., LOZANO, A.M., DEUSCHL, G., BERGMAN, H., TOLOSA, E., RODRIGUEZ-VIOLANTE, M., FAHN, S., POSTUMA, R.B., BERG, D., MAREK, K., STANDAERT, D.G., SURMEIER, D.J., OLANOW, C.W., KORDOWER, J.H., CALABRESI, P., SCHAPIRA, A.H.V. y STOESSL, A.J., 2017. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders*, vol. 32, no. 9, pp. 1264-1310. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.27115.
- OKUN, M.S. y VITEK, J.L., 2004. Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: Update and controversies. *Movement Disorders*, vol. 19, no. 4, pp. 375-389. ISSN 08853185. DOI 10.1002/mds.20037.
- OLDE DUBBELINK, K.T.E., STOFFERS, D., DEIJEN, J.B., TWISK, J.W.R., STAM, C.J. y BERENDSE, H.W., 2013. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: A longitudinal study. *Neurobiology of Aging*

- [en línea], vol. 34, no. 2, pp. 408-418. ISSN 01974580. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.029. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.029>.
- ONTON, J., WESTERFIELD, M., TOWNSEND, J. y MAKEIG, S., 2006. Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 30, no. 6, pp. 808-822. ISSN 01497634. DOI 10.1016/j.neubiorev.2006.06.007.
- OOSTENVELD, R., FRIES, P., MARIS, E. y SCHOFFELEN, J.-M., 2011. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience* [en línea], vol. 2011, pp. 156869. ISSN 1687-5273. DOI 10.1155/2011/156869. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21253357><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3021840>.
- OROZCO PEREZ, H.D., DUMAS, G. y LEHMANN, A., 2020. Binaural beats through the auditory pathway: From brainstem to connectivity patterns. *eNeuro*, vol. 7, no. 2. ISSN 23732822. DOI 10.1523/ENEURO.0232-19.2020.
- OSTER, G., 1973. Auditory beats in the brain. *Scientific American* [en línea], vol. 229, no. 4, pp. 94-102. ISSN 0036-8733. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4727697>.
- OSTERHAUS, A., GROEN, J., BILDT, M. Van De, MARTINA, B., VOS, J. y EGMOND, H. Van, 1997. a -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, vol. 388, pp. 839-840.
- PADMANABHAN, R., HILDRETH, a J. y LAWS, D., 2005. A prospective, randomised, controlled study examining binaural beat audio and pre-operative anxiety in patients undergoing general anaesthesia for day case surgery. *Anaesthesia*, vol. 60, pp. 874-877. ISSN 0003-2409. DOI 10.1111/j.1365-2044.2005.04287.x.
- PAGONABARRAGA, J., KULISEVSKY, J., LLEBARIA, G., GARCIA-SANCHEZ, C., PASCUAL-SEDANO, B. y GIRONELL, A., 2008. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 23, no. 7, pp. 998-1005. ISSN 1531-8257 (Electronic). DOI 10.1002/mds.22007.
- PAL, G. y GOETZ, C.G., 2013. Assessing bradykinesia in Parkinsonian disorders. *Frontiers in Neurology*, vol. 4 JUN, no. June, pp. 1-5. ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2013.00054.
- PANDEY, S. y SRIVANITCHAPOOM, P., 2017. Levodopa-induced dyskinesia: Clinical features, pathophysiology, and medical management. *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 20, no. 3, pp. 190-198. ISSN 19983549. DOI 10.4103/aian.AIAN_239_17.
- PANG, H., YU, Z., YU, H., CAO, J., LI, Y., GUO, M., CAO, C. y FAN, G., 2021. Use of machine learning method on automatic classification of motor subtype of Parkinson's disease based on multilevel indices of rs-fMRI. *Parkinsonism & Related Disorders* [en línea], vol. 90, no. July, pp. 65-72. ISSN 13538020. DOI 10.1016/j.parkreldis.2021.08.003. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.08.003>.
- PAPARELLA, G., CANNAVACCIUOLO, A., ANGELINI, L., COSTA, D., BIRRECI, D., ALUNNI FEGATELLI, D., GUERRA, A., BERARDELLI, A. y BOLOGNA, M., 2023. May

- Bradykinesia Features Aid in Distinguishing Parkinson's Disease, Essential Tremor, and Healthy Elderly Individuals? *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 13, no. 6, pp. 1049-1062. ISSN 1877718X. DOI 10.3233/JPD-230119.
- PARKER, K.L., LAMICHHANE, D., CAETANO, M.S. y NARAYANAN, N.S., 2013. Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. *Frontiers in Integrative Neuroscience* [en línea], vol. 7, no. October, pp. 1-9. ISSN 1662-5145. DOI 10.3389/fnint.2013.00075. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2013.00075/abstract>.
- PASQUINI, J., DEUSCHL, G., PECORI, A., SALVADORI, S., CERAVOLO, R. y PAVESE, N., 2023. The Clinical Profile of Tremor in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, vol. 10, no. 10, pp. 1496-1506. ISSN 23301619. DOI 10.1002/mdc3.13845.
- PAUL, K.C. y RITZ, B., 2022. Epidemiology meets toxicogenomics: Mining toxicologic evidence in support of an untargeted analysis of pesticides exposure and Parkinson's disease. *Environment International* [en línea], vol. 170, no. November, pp. 107613. ISSN 18736750. DOI 10.1016/j.envint.2022.107613. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107613>.
- PÉREZ-LÓPEZ, C., SAMÀ, A., RODRÍGUEZ-MARTÍN, D., CATALÀ, A., CABESTANY, J., MORENO-AROSTEGUI, J.M., MINGO, E. De y RODRÍGUEZ-MOLINERO, A., 2016. Assessing motor fluctuations in parkinson's disease patients based on a single inertial sensor. *Sensors (Switzerland)*, vol. 16, no. 12. ISSN 14248220. DOI 10.3390/s16122132.
- PERROTT, D.R. y NELSON, M.A., 1969. Limits for the detection of binaural beats. *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 46, no. 6B, pp. 1477-1481. ISSN 00014966. DOI 10.1121/1.1911890.
- PETO, V., JENKINSON, C. y FITZPATRICK, R., 1998. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's Disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of Neurology, Supplement*, vol. 245, no. 1, pp. 10-14. ISSN 09391517. DOI 10.1007/pl00007730.
- PIÑA-FUENTES, D., VAN DIJK, J.M.C., DROST, G., VAN ZIJL, J.C., VAN LAAR, T., TIJSEN, M.A.J. y BEUDEL, M., 2019. Direct comparison of oscillatory activity in the motor system of Parkinson's disease and dystonia: A review of the literature and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology* [en línea], vol. 130, no. 6, pp. 917-924. ISSN 18728952. DOI 10.1016/j.clinph.2019.02.015. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.02.015>.
- PRAAMSTRA, P., TURGEON, M., HESSE, C.W., WING, A.M. y PERRYER, L., 2003. Neurophysiological correlates of error correction in sensorimotor-synchronization. *NeuroImage*, vol. 20, no. 2, pp. 1283-1297. ISSN 10538119. DOI 10.1016/S1053-8119(03)00351-3.
- PRATT, H., STARR, A., MICHALEWSKI, H.J., DIMITRIJEVIC, A., BLEICH, N. y MITTELMAN, N., 2010. A comparison of auditory evoked potentials to acoustic beats and to binaural beats. *Hearing Research* [en línea], vol. 262, no. 1-2, pp. 34-44. ISSN 03785955. DOI 10.1016/j.heares.2010.01.013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2010.01.013>.
- PRINGSHEIM, T., JETTE, N., FROLKIS, A. y STEEVES, T.D.L., 2014. The prevalence of

- Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, vol. 29, no. 13, pp. 1583-1590. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.25945.
- PUPÍKOVÁ, M. y REKTOROVÁ, I., 2020. Non-pharmacological management of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* [en línea], vol. 127, no. 5, pp. 799-820. ISSN 14351463. DOI 10.1007/s00702-019-02113-w. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02113-w>.
- PUTMAN, P., VAN PEER, J., MAIMARI, I. y VAN DER WERFF, S., 2010. EEG theta/beta ratio in relation to fear-modulated response-inhibition, attentional control, and affective traits. *Biological Psychology*, vol. 83, no. 2, pp. 73-78. ISSN 03010511. DOI 10.1016/j.biopsycho.2009.10.008.
- PUTMAN, P., VERKUIL, B., ARIAS-GARCIA, E., PANTAZI, I. y VAN SCHIE, C., 2014. EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, vol. 14, no. 2, pp. 782-791. ISSN 15307026. DOI 10.3758/s13415-013-0238-7.
- QUADRI, S.A., WAQAS, M., KHAN, I., KHAN, M.A., SURIYA, S.S., FAROOQUI, M. y FIANI, B., 2018. High-intensity focused ultrasound: Past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurgical Focus*, vol. 44, no. 2, pp. 1-9. ISSN 10920684. DOI 10.3171/2017.11.FOCUS17610.
- QURESHI, A.R., JAMAL, M.K., RAHMAN, E., PAUL, D.A., OGHLI, Y.S., MULAFFER, M.T., QURESHI, D., DANISH, M.A. y RANA, A.Q., 2021. Non-pharmacological therapies for pain management in Parkinson's disease: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 144, no. 2, pp. 115-131. ISSN 16000404. DOI 10.1111/ane.13435.
- RABELO, A.G., NEVES, L.P., PAIXÃO, A.P.S., OLIVEIRA, F.H.M., DE SOUZA, L.A.P.S., VIEIRA, M.F., PEREIRA, A.A. y ANDRADE, A.O., 2017. Objective Assessment of Bradykinesia Estimated from the Wrist Extension in Older Adults and Patients with Parkinson's Disease. *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 45, no. 11, pp. 2614-2625. ISSN 15739686. DOI 10.1007/s10439-017-1908-3.
- RAGLIO, A., 2015. Music therapy interventions in Parkinson's disease: The state-of-the-art. *Frontiers in Neurology*, vol. 6, no. Aug, pp. 6-9. ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2015.00185.
- REESE, R., LEBLOIS, A., STEIGERWALD, F., PÖTTER-NERGER, M., HERZOG, J., MEHDORN, H.M., DEUSCHL, G., MEISSNER, W.G. y VOLKMANN, J., 2011. Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity. *Experimental Neurology*, vol. 229, no. 2, pp. 517-521. ISSN 10902430. DOI 10.1016/j.expneurol.2011.01.020.
- RICHARDS, M., MARDER, K., COTE, L. y MAYEUX, R., 1994. UPDRS interrater reliability. , vol. 9, no. 1, pp. 89-91.
- RIDGEL, A.L., KIM, C.H., FICKES, E.J., MULLER, M.D. y ALBERTS, J.L., 2011. Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. *Journal of Aging and Physical Activity*, vol. 19, no. 2, pp. 87-98. ISSN 1543267X. DOI 10.1123/japa.19.2.87.
- RIEDERER, P., BERG, D., CASADEI, N., CHENG, F., CLASSEN, J., DRESEL, C., JOST, W., KRÜGER, R., MÜLLER, T., REICHMANN, H., RIESS, O., STORCH, A., STROBEL, S., VAN EIMEREN, T., VÖLKER, H.U., WINKLER, J., WINKLHOFFER, K.F., WÜLLNER, U., ZUNKE,

- F. y MONORANU, C.M., 2019. α -Synuclein in Parkinson's disease: causal or bystander? *Journal of Neural Transmission*, vol. 126, no. 7, pp. 815-840. ISSN 14351463. DOI 10.1007/s00702-019-02025-9.
- RIZEK, P., KUMAR, N. y JOG, M.S., 2016. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Cmaj*, vol. 188, no. 16, pp. 1157-1165. ISSN 14882329. DOI 10.1503/cmaj.151179.
- RIZZO, G., COPETTI, M., ARCUTI, S., MARTINO, D., FONTANA, A. y LOGROSCINO, G., 2016. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*, vol. 86, no. 6, pp. 566-576. ISSN 1526632X. DOI 10.1212/WNL.0000000000002350.
- RIZZOLATTI, G., FOGASSI, L. y GALLESE, V., 1997. Parietal cortex: From sight to action. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 7, no. 4, pp. 562-567. ISSN 09594388. DOI 10.1016/S0959-4388(97)80037-2.
- ROCHESTER, L., BAKER, K., HETHERINGTON, V., JONES, D., WILLEMS, A.M., KWAKKEL, G., VAN WEGEN, E., LIM, I. y NIEUWBOER, A., 2010. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Research* [en línea], vol. 1319, pp. 103-111. ISSN 00068993. DOI 10.1016/j.brainres.2010.01.001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.001>.
- RODGER, M.W.M. y CRAIG, C.M., 2016. Beyond the metronome: Auditory events and music may afford more than just interval durations as gait cues in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, no. JUN, pp. 1-5. ISSN 1662453X. DOI 10.3389/fnins.2016.00272.
- RODRIGUEZ, M., MORALES, I., RODRIGUEZ-SABATE, C., SANCHEZ, A., CASTRO, R., BRITO, J.M. y SABATE, M., 2014. The degeneration and replacement of dopamine cells in Parkinson's disease: The role of aging. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 8, no. AUG, pp. 1-7. ISSN 16625129. DOI 10.3389/fnana.2014.00080.
- ROERDINK, M., BANK, P.J.M., PEPPER, C.L.E. y BEEK, P.J., 2011. Walking to the beat of different drums: Practical implications for the use of acoustic rhythms in gait rehabilitation. *Gait and Posture* [en línea], vol. 33, no. 4, pp. 690-694. ISSN 09666362. DOI 10.1016/j.gaitpost.2011.03.001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.03.001>.
- ROSCA, E.C. y SIMU, M., 2020. Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale for Evaluating Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Brain Sciences* [en línea], vol. 10, no. 9. ISSN 2076-3425. DOI 10.3390/brainsci10090588. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/9/588>.
- ROSS, B., MIYAZAKI, T., THOMPSON, J., JAMALI, S. y FUJIOKA, T., 2014. Human cortical responses to slow and fast binaural beats reveal multiple mechanisms of binaural hearing. *Journal of Neurophysiology*, vol. 112, no. 8, pp. 1871-1884. ISSN 15221598. DOI 10.1152/jn.00224.2014.
- RUSSO, N., NICOL, T., MUSACCHIA, G. y KRAUS, N., 2004. Brainstem responses to speech syllables. *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, no. 9, pp. 2021-2030. ISSN 13882457. DOI 10.1016/j.clinph.2004.04.003.
- SALARIAN, A., RUSSMANN, H., WIDER, C., BURKHARD, P.R., VINGERHOETS, F.J.G. y AMINIAN, K., 2007. Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease

- using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 2, pp. 313-322. ISSN 00189294. DOI 10.1109/TBME.2006.886670.
- SAMMER, G., REUTER, I., HULLMANN, K., KAPS, M. y VAITL, D., 2006. Training of executive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 248, no. 1-2, pp. 115-119. ISSN 0022510X. DOI 10.1016/j.jns.2006.05.028.
- SCHAEFER, R.S. y OVERY, K., 2015. Motor responses to a steady beat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1337, no. 1, pp. 40-44. ISSN 17496632. DOI 10.1111/nyas.12717.
- SCHREIBER, C., REMACLE, A., CHANTRAINE, F., KOLANOWSKI, E. y MOISSENET, F., 2016. Influence of a rhythmic auditory stimulation on asymptomatic gait. *Gait and Posture* [en línea], vol. 50, pp. 17-22. ISSN 18792219. DOI 10.1016/j.gaitpost.2016.07.319. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.07.319>.
- SCHUTTER, D.J.L.G. y VAN HONK, J., 2005. Electrophysiological ratio markers for the balance between reward and punishment. *Cognitive Brain Research*, vol. 24, no. 3, pp. 685-690. ISSN 09266410. DOI 10.1016/j.cogbrainres.2005.04.002.
- SEIFI ALA, T., AHMADI-PAJOUH, M.A. y NASRABADI, A.M., 2018. Cumulative effects of theta binaural beats on brain power and functional connectivity. *Biomedical Signal Processing and Control* [en línea], vol. 42, pp. 242-252. ISSN 17468108. DOI 10.1016/j.bspc.2018.01.022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2018.01.022>.
- SEN, S., KAWAGUCHI, A., TRUONG, Y., LEWIS, M.M. y HUANG, X., 2010. Dynamic changes in cerebello-thalamo-cortical motor circuitry during progression of Parkinson's disease. *Neuroscience* [en línea], vol. 166, no. 2, pp. 712-719. ISSN 03064522. DOI 10.1016/j.neuroscience.2009.12.036. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.036>.
- SHELTON, J. y KUMAR, G.P., 2010. Comparison between Auditory and Visual Simple Reaction Times. *Neuroscience & Medicine* [en línea], vol. 01, no. 01, pp. 30-32. ISSN 2158-2912. DOI 10.4236/nm.2010.11004. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/PaperDownload.aspx?DOI=10.4236/nm.2010.11004>.
- SHINE, J. M., HANDOJOSENO, A.M.A., NGUYEN, T.N., TRAN, Y., NAISMITH, S.L., NGUYEN, H. y LEWIS, S.J.G., 2014. Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* [en línea], vol. 125, no. 3, pp. 569-576. ISSN 13882457. DOI 10.1016/j.clinph.2013.09.006. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.09.006>.
- SHINE, J M, HANDOJOSENO, A.M.A., NGUYEN, T.N., TRAN, Y., NAISMITH, S.L., NGUYEN, H. y LEWIS, S.J.G., 2014. Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* [en línea], vol. 125, no. 3, pp. 569-576. ISSN 1388-2457. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.09.006>. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245713010420>.
- SHINE, J.M., MATAR, E., WARD, P.B., BOLITHO, S.J., GILAT, M., PEARSON, M., NAISMITH,

- S.L. y LEWIS, S.J.G., 2013. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*, vol. 136, no. 4, pp. 1204-1215. ISSN 14602156. DOI 10.1093/brain/awt049.
- SIEVER, D. y COLLURA, T., 2017. Chapter 3 - Audio-Visual Entrainment: Physiological Mechanisms and Clinical Outcomes. En: J.R. EVANS y R.P.B.T.-R.S.P. in N. TURNER (eds.) [en línea]. S.l.: Academic Press, pp. 51-95. ISBN 978-0-12-803726-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128037263000031>.
- SIGCHA, Luis, DOMÍNGUEZ, B., BORZÌ, L., COSTA, N., COSTA, S., AREZES, P., LÓPEZ, J.M., DE ARCAS, G. y PAVÓN, I., 2022. Bradykinesia Detection in Parkinson's Disease Using Smartwatches' Inertial Sensors and Deep Learning Methods. *Electronics (Switzerland)*, vol. 11, no. 23, pp. 1-19. ISSN 20799292. DOI 10.3390/electronics11233879.
- SIGCHA, L, GONZALEZ CALLEJA, D., PAVÓN, I., LÓPEZ, J.M. y DE ARCAS, G., 2022. Monitoring Motor Symptoms in Parkinson's Disease Under Long Term Acoustic Stimulation. En: J.M. FERRÁNDEZ VICENTE, J.R. ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, F. DE LA PAZ LÓPEZ y H. ADELI (eds.), *Artificial Intelligence in Neuroscience: Affective Analysis and Health Applications*. Cham: Springer International Publishing, pp. 189-198. ISBN 978-3-031-06242-1.
- SIGCHA, L., PAVÓN, I., AREZES, P., COSTA, N., DE ARCAS, G. y LÓPEZ, J.M., 2018. Occupational risk prevention through smartwatches: Precision and uncertainty effects of the built-in accelerometer. *Sensors (Switzerland)*, vol. 18, no. 11, pp. 1-20. ISSN 14248220. DOI 10.3390/s18113805.
- SIGCHA, L., PAVÓN, I., COSTA, N., COSTA, S., GAGO, M., AREZES, P., LÓPEZ, J.M. y ARCAS, G. De, 2021. Automatic resting tremor assessment in parkinson's disease using smartwatches and multitask convolutional neural networks. *Sensors (Switzerland)*, vol. 21, no. 1, pp. 1-29. ISSN 14248220. DOI 10.3390/s21010291.
- SIGCHA, L., PAVÓN, I., DE ARCAS, G., COSTA, N., COSTA, S., AREZES, P., LÓPEZ, J.M. y POLVORINOS, C., 2023. *Monipar Database: smartwatch movement data to monitor motor competency in subjects with Parkinson's disease* [en línea]. 2023. S.l.: Zenodo. Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8104853>.
- SIGCHA, L., POLVORINOS-FERNÁNDEZ, C., COSTA, N., COSTA, S., AREZES, P., GAGO, M., LEE, C., LÓPEZ, J.M., DE ARCAS, G. y PAVÓN, I., 2023. Monipar: movement data collection tool to monitor motor symptoms in Parkinson's disease using smartwatches and smartphones. *Frontiers in Neurology*, vol. 14, no. December, pp. 1-12. ISSN 16642295. DOI 10.3389/fneur.2023.1326640.
- SINGH, A., COLE, R.C., ESPINOZA, A.I., BROWN, D., CAVANAGH, J.F. y NARAYANAN, N.S., 2020. Frontal theta and beta oscillations during lower-limb movement in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* [en línea], vol. 131, no. 3, pp. 694-702. ISSN 18728952. DOI 10.1016/j.clinph.2019.12.399. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.12.399>.
- SKORVANEK, M., MARTINEZ-MARTIN, P., KOVACS, N., RODRIGUEZ-VIOLANTE, M., CORVOL, J.C., TABA, P., SEPPI, K., LEVIN, O., SCHRAG, A., FOLTYNIE, T., ALVAREZ-SANCHEZ, M., ARAKAKI, T., ASCHERMANN, Z., AVILES-OLMOS, I., BENCHETRIT, E., BENOIT, C., BERGARECHE-YARZA, A., CERVANTES-ARRIAGA, A., CHADE, A., CORMIER, F., DATIEVA, V., GALLAGHER, D.A., GARRETTO, N., GDOVINOVA, Z.,

- GERSHANIK, O., GROFIK, M., HAN, V., HUANG, J., KADASTIK-EERME, L., KURTIS, M.M., MANGONE, G., MARTINEZ-CASTRILLO, J.C., MENDOZA-RODRIGUEZ, A., MINAR, M., MOORE, H.P., MULDMAA, M., MUELLER, C., PINTER, B., POEWE, W., RALLMANN, K., REITER, E., RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C., SINGER, C., TILLEY, B.C., VALKOVIC, P., GOETZ, C.G. y STEBBINS, G.T., 2017. Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration. *Movement Disorders Clinical Practice*, vol. 4, no. 4, pp. 536-544. ISSN 23301619. DOI 10.1002/mdc3.12476.
- SOIKKELI, R., PARTANEN, J., SOININEN, H., PÄÄKKÖNEN, A. y RIEKKINEN, P., 1991. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 79, no. 3, pp. 159-165. ISSN 00134694. DOI 10.1016/0013-4694(91)90134-P.
- SONG, G.-B. y RYU, H.J., 2016. Effects of gait training with rhythmic auditory stimulation on gait ability in stroke patients. *Journal of physical therapy science* [en línea], vol. 28, no. 5, pp. 1403-6. ISSN 0915-5287. DOI 10.1589/jpts.28.1403. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313339> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4905878>.
- STACY, M. y HAUSER, R., 2007. Development of a patient questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, vol. 114, no. 2, pp. 211-217. ISSN 03009564. DOI 10.1007/s00702-006-0554-y.
- STEVENS, L., HAGA, Z., QUEEN, B., BRADY, B., ADAMS, D., GILBERT, J., VAUGHAN, E., LEACH, C., NOCKELS, P. y MCMANUS, P., 2003. Binaural Beat Induced Theta EEG Activity and Hypnotic Susceptibility: Contradictory Results and Technical Considerations. *American Journal of Clinical Hypnosis*, vol. 45, no. 4, pp. 295-309. ISSN 21600562. DOI 10.1080/00029157.2003.10403543.
- STOFFERS, D., BOSBOOM, J.L.W., DEIJEN, J.B., WOLTERS, E.C., BERENDSE, H.W. y STAM, C.J., 2007. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain*, vol. 130, no. 7, pp. 1847-1860. ISSN 00068950. DOI 10.1093/brain/awm034.
- STRAFELLA, A.P., PAUS, T., BARRETT, J. y DAGHER, A., 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 21, no. 15, pp. RC157-RC157. ISSN 15292401. DOI 10.1523/jneurosci.21-15-j0003.2001.
- STRAUSS, D.J., DELB, W. y PLINKERT, P.K., 2004. Analysis and detection of binaural interaction in auditory evoked brainstem responses by time-scale representations. *Computers in Biology and Medicine*, vol. 34, no. 6, pp. 461-477. ISSN 00104825. DOI 10.1016/S0010-4825(03)00088-X.
- STUART, S., WAGNER, J., MAKEIG, S. y MANCINI, M., 2021. Brain Activity Response to Visual Cues for Gait Impairment in Parkinson's Disease: An EEG Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 35, no. 11, pp. 996-1009. ISSN 15526844. DOI 10.1177/15459683211041317.
- SUGIYAMA, S., OHI, K., KURAMITSU, A., TAKAI, K., MUTO, Y., TANIGUCHI, T., KINUKAWA, T., TAKEUCHI, N., MOTOMURA, E., NISHIHARA, M., SHIOIRI, T. y INUI, K., 2021. The Auditory Steady-State Response: Electrophysiological Index for Sensory Processing

- Dysfunction in Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 12, no. March. ISSN 16640640. DOI 10.3389/fpsy.2021.644541.
- SWERDLOW, N.R., BHAKTA, S.G. y LIGHT, G.A., 2018. Room to move: Plasticity in early auditory information processing and auditory learning in schizophrenia revealed by acute pharmacological challenge. *Schizophrenia Research*, vol. 199, pp. 285-291. ISSN 15732509. DOI 10.1016/j.schres.2018.03.037.
- T. BUDZYNSKI; J. JORDY; H. KOGAN; HSIN-YI TANG; K. CLAYPOOLE, 1999. Journal of Neurotherapy : Investigations in Academic Performance Enhancement with Photic Stimulation and EDR Feedback Academic Performance Enhancement with Photic Stimulation and EDR Feedback. *Journal of Neurotherapy* [en línea], vol. 3(3-4), no. Fall/Winter, pp. 11-21. DOI 10.1300/J184v03n03. Disponible en: <https://www.isnr-jnt.org/article/view/17212>.
- TADEL, F., BAILLET, S., MOSHER, J.C., PANTAZIS, D. y LEAHY, R.M., 2011. Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011. ISSN 16875265. DOI 10.1155/2011/879716.
- TE WOERD, E.S., OOSTENVELD, R., BLOEM, B.R., DE LANGE, F.P. y PRAAMSTRA, P., 2015. Effects of rhythmic stimulus presentation on oscillatory brain activity: The physiology of cueing in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical* [en línea], vol. 9, pp. 300-309. ISSN 22131582. DOI 10.1016/j.nicl.2015.08.018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.018>.
- TECAPARK. [en línea], 2019. [Consulta: 1 abril 2024]. Disponible en: <https://www.i2a2.upm.es/tecapark/>.
- TESHUVA, I., HILLEL, I., GAZIT, E., GILADI, N., MIRELMAN, A. y HAUSDORFF, J.M., 2019. Using wearables to assess bradykinesia and rigidity in patients with Parkinson's disease: a focused, narrative review of the literature. *Journal of Neural Transmission* [en línea], vol. 126, no. 6, pp. 699-710. ISSN 14351463. DOI 10.1007/s00702-019-02017-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02017-9>.
- THAUT, C., 2014. Patterned Sensory Enhancement (PSE). *Handbook of Neurologic Music Therapy*. S.l.: s.n., pp. 106-115.
- THAUT, C. y RICE, R., 2014. Rhythmic Auditory Stimulation (RAS). *Handbook of Neurologic Music Therapy*. S.l.: s.n., pp. 94-105. ISBN 2014936188.
- THAUT, M.H., KENYON, G.P., SCHAUER, M.L. y MCINTOSH, G.C., 1999. The connection between rhythmicity and brain function. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 18, no. 2, pp. 101-108. ISSN 07395175. DOI 10.1109/51.752991.
- THAUT, M.H., MCINTOSH, G.C. y HOEMBERG, V., 2015. Neurobiological foundations of neurologic music therapy: Rhythmic entrainment and the motor system. *Frontiers in Psychology*, vol. 6, no. FEB, pp. 1-6. ISSN 16641078. DOI 10.3389/fpsyg.2015.01185.
- The Michael J. Fox Foundation. [en línea], 2024. [Consulta: 28 junio 2024]. Disponible en: <https://www.michaeljfox.org/news/what-we-fund-859m-toward-research-wearable-device-novel-therapeutics-biomarkers-and-much-0>.
- TIMMERMANN, L., GROSS, J., DIRKS, M., VOLKMANN, J., FREUND, H.J. y SCHNITZLER, A., 2003. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*, vol. 126, no. 1, pp. 199-212. ISSN 00068950. DOI 10.1093/brain/awg022.

- TINKHAUSER, G., POGOSYAN, A., TAN, H., HERZ, D.M., KÜHN, A.A. y BROWN, P., 2017. Beta burst dynamics in Parkinson's disease off and on dopaminergic medication. *Brain*, vol. 140, no. 11, pp. 2968-2981. ISSN 14602156. DOI 10.1093/brain/awx252.
- TYSNES, O.B. y STORSTEIN, A., 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, vol. 124, no. 8, pp. 901-905. ISSN 14351463. DOI 10.1007/s00702-017-1686-y.
- VAN BRUMMELEN, E.M.J., ZIAGKOS, D., DE BOON, W.M.I., HART, E.P., DOLL, R.J., HUTTUNEN, T., KOLEHMAINEN, P. y GROENEVELD, G.J., 2020. Quantification of tremor using consumer product accelerometry is feasible in patients with essential tremor and Parkinson's disease: a comparative study. *Journal of Clinical Movement Disorders*, vol. 7, no. 1, pp. 1-11. ISSN 2054-7072. DOI 10.1186/s40734-020-00086-7.
- VARELA, F., LACHAUX, J.P., RODRIGUEZ, E. y MARTINERIE, J., 2001. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 2, no. 4, pp. 229-239. ISSN 14710048. DOI 10.1038/35067550.
- VELIK, R., HOFFMANN, U., ZABALETA, H. y MARTÍ-MASSÓ, J.F., 2012. Effect of sensory cues applied at the onset of freezing episodes in parkinson's disease patients. *International Journal of Medical and Biological Sciences*, vol. 6, no. July 2015, pp. 57-62.
- VERNON, D., PERYER, G., LOUCH, J. y SHAW, M., 2014. Tracking EEG changes in response to alpha and beta binaural beats. *International Journal of Psychophysiology* [en línea], vol. 93, no. 1, pp. 134-139. ISSN 18727697. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2012.10.008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.10.008>.
- VITALE, C., MARCELLI, V., ALLOCCA, R., SANTANGELO, G., RICCARDI, P., ERRO, R., AMBONI, M., PELLECCIA, M.T., COZZOLINO, A., LONGO, K., PICILLO, M., MOCCIA, M., AGOSTI, V., SORRENTINO, G., CAVALIERE, M., MARCIANO, E. y BARONE, P., 2012. Hearing impairment in Parkinson's disease: Expanding the nonmotor phenotype. *Movement Disorders*, vol. 27, no. 12, pp. 1530-1535. ISSN 15318257. DOI 10.1002/mds.25149.
- VLAHOU, E.L., THURM, F., KOLASSA, I.T. y SCHLEE, W., 2014. Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance. *Scientific Reports*, vol. 4, pp. 33-36. ISSN 20452322. DOI 10.1038/srep05101.
- VONLOH, M., CHEN, R. y KLUGER, B., 2013. Safety of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A review of the literature. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2013/03/07. vol. 19, no. 6, pp. 573-585. ISSN 13538020. DOI 10.1016/j.parkreldis.2013.01.007.
- WAGNER, J., MAKEIG, S., GOLLA, M., NEUPER, C. y MÜLLER-PUTZ, G., 2016. Distinct β band oscillatory networks subserving motor and cognitive control during gait adaptation. *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 7, pp. 2212-2226. ISSN 15292401. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3543-15.2016.
- WAHBEH, H., CALABRESE, C., ZWICKEY, H. y ZAJDEL, D., 2007. Binaural Beat Technology in Humans: A Pilot Study to Assess Neuropsychologic, Physiologic, And Electroencephalographic Effects. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* [en línea], vol. 13, no. 2, pp. 199-206. ISSN 1075-5535. DOI

- 10.1089/acm.2006.6201. Disponible en:
<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/acm.2006.6201>.
- WANG, Y., HONG, B., GAO, X. y GAO, S., 2006. Phase synchrony measurement in motor cortex for classifying single-trial EEG during motor imagery. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, no. July 2014, pp. 75-78. ISSN 05891019. DOI 10.1109/IEMBS.2006.259673.
- WEILAND, T.J., JELINEK, G.A., MACAROW, K.E., SAMARTZIS, P., BROWN, D.M., GRIERSON, E.M. y WINTER, C., 2011. Original sound compositions reduce anxiety in emergency department patients: a randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia*, vol. 195, no. 11, pp. 694-698. ISSN 0025729X. DOI 10.5694/mja10.10662.
- WHO, 2000. How Well Do Health Systems Perform. *The World Health Report 2000* [en línea], pp. 1-206. ISSN 00429686. Disponible en:
http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf.
- WILL, U. y BERG, E., 2007. Brain wave synchronization and entrainment to periodic acoustic stimuli. *Neuroscience letters* [en línea], vol. 424, no. 1, pp. 55-60. ISSN 0304-3940. DOI 10.1016/j.neulet.2007.07.036. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709189>.
- WITTWER, J.E., WEBSTER, K.E. y HILL, K., 2013. Effect of rhythmic auditory cueing on gait in people with alzheimer disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [en línea], vol. 94, no. 4, pp. 718-724. ISSN 00039993. DOI 10.1016/j.apmr.2012.11.009. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.009>.
- WOLTERS, A.F., VAN DE WEIJER, S.C.F., LEENTJENS, A.F.G., DUIJS, A.A., JACOBS, H.I.L. y KUIJF, M.L., 2019. Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* [en línea], vol. 62, no. October 2018, pp. 16-27. ISSN 18735126. DOI 10.1016/j.parkreldis.2018.12.016. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.016>.
- WONG, C. y GALLATE, J., 2012. The function of the anterior temporal lobe: A review of the empirical evidence. *Brain Research* [en línea], vol. 1449, pp. 94-116. ISSN 00068993. DOI 10.1016/j.brainres.2012.02.017. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.017>.
- XIN, C., GE, X., ZHENG, L. y HUANG, P., 2016. Evaluation of pharmaceutical care in a diabetes ward from China: a pre-and post-intervention study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, vol. 38, no. 1, pp. 34-40. ISSN 22107711. DOI 10.1007/s11096-013-9855-z.
- YIP, D.W. y LUI, F., 2023. *Physiology, Motor Cortical*. . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,
- YORDANOVA, J., FALKENSTEIN, M. y KOLEV, V., 2020. Aging-related changes in motor response-related theta activity. *International Journal of Psychophysiology* [en línea], vol. 153, pp. 95-106. ISSN 18727697. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2020.03.005. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.03.005>.
- YOUNG, W.R., SHREVE, L., QUINN, E.J., CRAIG, C. y BRONTE-STEWART, H., 2016. Auditory cueing in Parkinson's patients with freezing of gait. What matters most: Action-relevance or cue-continuity? *Neuropsychologia* [en línea], vol. 87, pp. 54-62. ISSN 18733514. DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.034. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.034>.

- ZAVALA, B., TAN, H., ASHKAN, K., FOLTYNIE, T., LIMOUSIN, P., ZRINZO, L., ZAGHLOUL, K. y BROWN, P., 2016. Human subthalamic nucleus-medial frontal cortex theta phase coherence is involved in conflict and error related cortical monitoring. *NeuroImage* [en línea], vol. 137, pp. 178-187. ISSN 10959572. DOI 10.1016/j.neuroimage.2016.05.031. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.031>.
- ZAWIŚLAK-FORNAGIEL, K., LEDWOŃ, D., BUGDOL, M., ROMANISZYN-KANIA, P., MAŁECKI, A., GORZKOWSKA, A. y MITAS, A.W., 2023. The Increase of Theta Power and Decrease of Alpha/Theta Ratio as a Manifestation of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 4. ISSN 20770383. DOI 10.3390/jcm12041569.
- ZHAO, Y., NONNEKES, J., STORCKEN, E.J.M., JANSSEN, S., VAN WEGEN, E.E.H., BLOEM, B.R., DORRESTEIJN, L.D.A., VAN VUGT, J.P.P., HEIDA, T. y VAN WEZEL, R.J.A., 2016. Feasibility of external rhythmic cueing with the Google Glass for improving gait in people with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, vol. 263, no. 6, pp. 1156-1165. ISSN 14321459. DOI 10.1007/s00415-016-8115-2.
- ZHONG, Y.X., LIAO, J.C., LIU, X., TIAN, H., DENG, L.R. y LONG, L., 2023. Low intensity focused ultrasound: a new prospect for the treatment of Parkinson's disease. *Annals of Medicine* [en línea], vol. 55, no. 2. ISSN 13652060. DOI 10.1080/07853890.2023.2251145. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2251145>.
- ZHOU, C., GUAN, X.J., GUO, T., ZENG, Q.L., GAO, T., HUANG, P.Y., XUAN, M., GU, Q.Q., XU, X.J. y ZHANG, M.M., 2020. Progressive brain atrophy in Parkinson's disease patients who convert to mild cognitive impairment. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, vol. 26, no. 1, pp. 117-125. ISSN 17555949. DOI 10.1111/cns.13188.
- ZHU, M., HAJIHOSSEINI, A., BAUMEISTER, T.R., GARG, S., APPEL-CRESSWELL, S. y MCKEOWN, M.J., 2019. Altered EEG alpha and theta oscillations characterize apathy in Parkinson's disease during incentivized movement. *NeuroImage: Clinical* [en línea], vol. 23, no. January, pp. 101922. ISSN 22131582. DOI 10.1016/j.nicl.2019.101922. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101922>.