



ACÚSTICA Y NEUROCIENCIA. APLICACIONES EN EL CAMPO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

David González¹, Pablo García², Juan Manuel López³, Ignacio Pavón¹, César Asensio³, Guillermo de Arcas Castro^{1*}

¹Grupo de Investigación en Instrumentación y Acústica Aplicada, ETSI Industriales, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España

² Centro de Tecnología Biomédica. Grupo de Tecnologías para Ciencias de la Salud. Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España

³ Grupo de Investigación en Instrumentación y Acústica Aplicada, ETSI Sistemas de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España

RESUMEN

En los últimos años términos como neurociencia o neurotecnología han tomado una gran relevancia en el ámbito de la investigación impulsados por grandes iniciativas internacionales como Ebrains en la UE o The Brain Initiative en EEUU. Según apunta la propia definición de la RAE la neurociencia es un campo transversal y como tal incluye también una importante actividad relacionada con la acústica, que va desde cuestiones más tradicionales como el estudio del sistema auditivo y la psicoacústica, hasta el desarrollo de nuevas tecnologías para mejorar el diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías de tipo neurológico. Con este último objetivo se creó el Laboratorio de Neuroacústica, un programa de investigación conjunta en el que colaboran investigadores de diferentes instituciones agrupados en dos grandes áreas de estudio: estimulación acústica y monitorización de síntomas motores mediante dispositivos vestibles. En este trabajo se presentarán los resultados obtenidos en ambas líneas, así como los principales retos y oportunidades identificados.

ABSTRACT

Research in neuroscience and neurotechnology has greatly increased in recent years driven by large international initiatives such as Ebrains in the EU or The Brain Initiative in the US. Neuroscience is a transversal field and as such also includes relevant contributions from acoustics, which ranges from more traditional issues such as the study of the auditory system and psychoacoustics, to the development of new technologies for improve the diagnosis and treatment of

different neurological pathologies. With this last objective, the Laboratory of Neuroacoustics was created as a joint research program in which researchers from different institutions collaborate in two large areas of study: acoustic stimulation and monitoring of motor symptoms using pervasive technologies. In this work, the results obtained in both lines will be presented, as well as the main challenges and opportunities identified.

Palabras Clave— Neurociencia, estimulación acústica, monitorización, dispositivos vestibles, Parkinson.

1. INTRODUCCIÓN

En una sociedad cada vez más longeva, y con una pirámide poblacional invertida, el tratamiento y gestión clínica de las enfermedades neurodegenerativas constituye uno de nuestros grandes retos como sociedad. La Organización Mundial de la Salud ha reconocido estas enfermedades como “un problema de salud mundial que debe ser abordado sin demora por motivos humanitarios, sociales y económicos” (1). Este es el caso de la Enfermedad de Parkinson (EP), donde el número de afectados aumentó un 250% entre 1990 y 2015, y que afecta a casi 24 millones de personas en el mundo. Actualmente en España se diagnostica un nuevo caso de EP cada 45’ aproximadamente, y un 15% es en menores de 45 años.

La EP es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc), que forma parte de los ganglios basales que soportan la red cortico-subcortical que permite el desarrollo de funciones límbicas, asociativas, cognitivas y motoras. Se

* *Autor de contacto:* g.dearcas@upmes

Copyright: ©2023 First author et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

caracteriza por la aparición en diferente grado de acinesias, bradicinesias, discinesias, rigidez muscular, temblor, caminar vacilante, postura arqueada, rigidez facial, parpadeo escaso y escritura irregular y de reducido tamaño. Otros síntomas comunes son depresión, sueño, cambios en el estado de humor (apatía), problemas cognitivos, dolor inexplicable, pérdida de autonomía, disfunciones urinarias, fatiga y el goteo de saliva entre otros.

La principal herramienta clínica para monitorizar su progresión es la escala de calificación funcional H&Y y UPDRS, y el tratamiento es de carácter paliativo, con evaluaciones clínicas en intervalos de 3 a 12 meses en España, dependiendo del grado de avance de la enfermedad. La necesidad de disponer de mecanismos para la evaluación objetiva ha propiciado el uso de herramientas tecnológicas para facilitar la gestión y optimizar el seguimiento a largo plazo en la EP (2), lo que, en un futuro, con la madurez de las soluciones tecnológicas, se traducirá en una mejor accesibilidad a la atención médica al reducir los costes, tiempos dedicados al diagnóstico y minimizará las barreras físicas entre los pacientes y los centros médicos (3) (4).

También resulta imprescindible avanzar del lado de los tratamientos. La farmacoterapia y la cirugía son las terapias más comunes en combinación con tratamientos no farmacológicos. La farmacoterapia tiene como objetivo restablecer los niveles de dopamina para mantener la funcionalidad motora el mayor tiempo posible. Resulta efectiva para mejorar la hipocinesia y el temblor, pero sólo durante una ventana terapéutica de 5 a 10 años después de los cuales del 50% al 80% de los pacientes desarrollan discinesias (movimientos musculares involuntarios). Además, algunos pacientes no responden a este tratamiento. En ese contexto los tratamientos no farmacológicos juegan un papel crítico para mejorar la calidad de vida del paciente. Además de las terapias convencionales (ejercicio activo, fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, entrenamiento cognitivo o musicoterapia), la investigación en técnicas experimentales de neuroestimulación no invasivas, como la estimulación transcraneal y la estimulación acústica, está atrayendo gran interés, habiéndose publicado más de 50 ensayos clínicos entre 2013 y 2015 (5).

En este contexto el Grupo de Investigación en Instrumentación y Acústica Aplicada y el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) promovieron la creación del Laboratorio de Neuroacústica en el año 2016, como un programa de investigación conjunto en el que investigadores de diferentes instituciones colaboran en el desarrollo y aplicación de tecnologías acústicas para contribuir a mejorar la calidad de vida de los afectados por este tipo de patologías. Los dos principales ejes en los que se ha venido trabajando hasta el momento son: el estudio de las técnicas de estimulación acústica y la monitorización de síntomas motores con tecnologías ubícuas. A continuación, se resume la actividad

desarrollada en cada una de estas líneas, así como los principales resultados obtenidos.

2. ESTIMULACIÓN ACÚSTICA

El término estimulación acústica pretende englobar todas aquellas técnicas de estimulación basadas en fenómenos vibro-acústicos, por lo que incluirá desde la estimulación auditiva mediante estímulos sonoros, al empleo de los ultrasonidos o la estimulación mediante vibraciones. En concreto, la mayor parte de los trabajos realizados hasta el momento en el LNA se han centrado en el estudio de la estimulación auditiva utilizando ritmos binaurales.

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, 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 (37), aunque estudios recientes han discutido y demostrado que también pueden percibirse ritmos con frecuencias de 40 Hz (38, 39). 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)..

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 seguimiento, 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 electroencefalografía (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 2017b). 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. Sin embargo, otros estudios 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 alpha (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.

2.1. Estudios clínicos

La investigación en este campo comenzó con el desarrollo de una metodología que permitiese realizar estudios sobre el empleo de la estimulación binaural (6). Tras realizar unos primeros estudios con personas sanas para demostrar su inocuidad y depurar la metodología se realizó un estudio transversal con pacientes de Parkinson (7) en colaboración con el doctor Martínez Castrillo, Jefe de Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas del Hospital Ramón y Cajal. Se contó con una muestra inicial de 45 pacientes reclutados a través del hospital y la Asociación de Parkinson Madrid. De ellos se seleccionaron 14 pacientes que presentaban una audición normal, una puntuación mayor de 24 en el test MMSE y una puntuación inferior a 4 en la escala Hoehn y Yahr. Además, a todos los pacientes se les realizó una evaluación cognitiva específica para la EP mediante el test PD-CRS.

Estos 14 pacientes participaron en dos sesiones de estimulación sonora de 10 minutos (una control/placebo y otra experimental) separadas por un mínimo de 7 días. La estimulación control/placebo consistió en un ruido rosa, mientras que la experimental fue ese mismo ruido rosa al que se añadió una combinación de sonido rítmico-binaural. Para evaluar la influencia del sonido a corto plazo en los pacientes, se recogieron los siguientes datos justo antes y después de ambas estimulaciones: registros de EEG en estado de reposo, grabación en vídeo del caminar, registro con acelerómetros del temblor postural en manos, grabación de voz (lectura de un texto y emisión de las vocales), el test cognitivo PD-CRS y otro test de ansiedad (STAI-estado7).

Para la estimulación experimental se observó: un descenso en la actividad theta según se muestra en la figura 1, un descenso generalizado de la conectividad funcional, un

descenso del ritmo cardiaco, mejora de la memoria de trabajo y mejoras en las medidas de la voz jitter y shimmer (8) (9). Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en: la frecuencia mediana de la potencia electroencefalográfica, el rendimiento motor, en el nivel de ansiedad de los pacientes, ni en las medidas de la voz jitter y frecuencia fundamental. En la estimulación control/placebo no se observaron apenas cambios significativos en las variables analizadas.

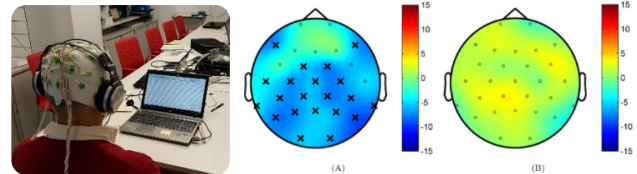


Figura 1. Diferencia relativa de la potencia en theta antes y después de escuchar: la estimulación activa (A) y la control (B)

A la vista de los resultados obtenidos en una única sesión se realizó un estudio longitudinal con una duración de seis meses (10). En este caso participaron 12 pacientes (edad 58.75 ± 10.71 , estadío H&Y 2.17 ± 0.75) y no hubo grupo control, ya que el objetivo era ver cómo evoluciona la respuesta ante el estímulo binaural a largo plazo. Los participantes escucharon la estimulación 10 minutos al día, 3 días por semana, durante 6 meses. La respuesta a la estimulación se evaluó al inicio del estudio (situación basal), y a la mitad y al final del mismo, mediante el registro del electroencefalograma y la realización de cuestionarios de calidad de vida (PDQ-39) y Wearing-off (WOQ-19).

Se analizó la potencia relativa de la banda theta antes, durante y después de la estimulación en las tres sesiones (S1-S3), centrando el análisis en la corteza motora. Según se muestra en la figura 2 los resultados obtenidos han confirmado la hipótesis inicial para la primera sesión, pero han mostrado un efecto de habituación que disminuye su eficiencia con el tiempo. Asimismo, se han detectado diferentes reacciones entre los individuos, algunos reaccionando como se esperaba desde el principio, mientras que otros reaccionarían de forma opuesta al principio, pero han mostrado después una tendencia hacia el resultado esperado. No obstante, la potencia en theta se redujo entre la primera y la última sesión para más de la mitad de los participantes, aunque con valores muy diferentes. También se observaron cambios sutiles en algunos ítems de las pruebas PD-CRS, PDQ-39 y WOQ-19.

A continuación se lanzó otro estudio longitudinal utilizando la misma estimulación pero centrado en evaluar los síntomas motores mediante relojes inteligentes y una aplicación móvil desarrollada específicamente dentro del proyecto TECA-PARK (11). Todos los participantes habían sido diagnosticados previamente con valores similares (2-3) en la escala de Hoehn y Yahr. Los pacientes de EP escucharon dos veces al día durante los tres meses una

estimulación acústica que podía ser experimental o control, asignándose esta estimulación de forma aleatoria. De esta forma, los participantes se dividieron en tres grupos: 6 escucharon la estimulación experimental (PD A), 8 escucharon la estimulación control (PD B) y 7 formaron un de control de sujetos sanos (HC) que no escuchó ninguna estimulación. La evaluación de síntomas consistía en que los participantes realizaran una serie de ocho ejercicios extraídos de las escalas de valoración clínica una vez la semana de forma supervisada mientras llevaban un reloj inteligente. A partir de las señales registradas mediante los sensores del reloj se desarrollaron tres indicadores para el seguimiento de síntomas motores (temblor en reposo, constancia de temblor, y bradiquinesia) mediante técnicas de inteligencia artificial, según se describirá en la sección 3.

Los resultados preliminares (12) de este estudio sobre un individuo de cada grupo experimental muestran la capacidad de los indicadores desarrollados para distinguir entre enfermos de Parkinson y sujetos de control, así como para realizar un seguimiento de la evolución de dichos síntomas. Sin embargo, la variabilidad de los indicadores a lo largo del tiempo no ha permitido analizar el posible efecto del tipo de estimulación. No obstante, en la actualidad se están analizando los datos del grupo completo y todo parece apuntar a un ligero efecto normalizador en el grupo experimental.

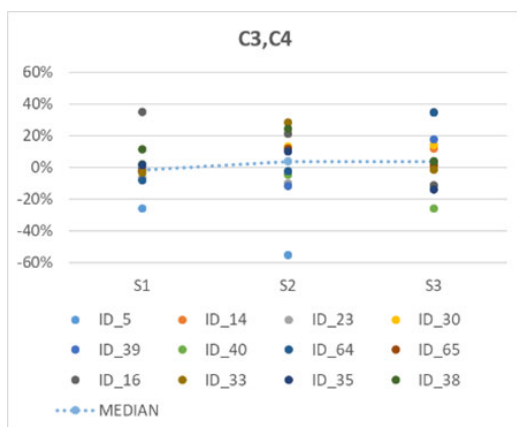


Figura 2. Relación post-estimulación versus pre-estimulación en cada sesión (S1, S2, S3) para cada participante (IDx) para los electrodos C3, C4.

2.3. Estudios preclínicos

Los resultados obtenidos en estos primeros estudios han puesto de manifiesto la necesidad de realizar estudios en modelos animales para poder optimizar los protocolos de estimulación y profundizar en los mecanismos que sustentan los cambios detectados. Este trabajo se está realizando en colaboración con el profesor Daniel González, director del Grupo de Tecnologías para Ciencias de la Salud del Centro

de Tecnología Biomédica de la UPM. Actualmente se está terminando de caracterizar un modelo de Parkinson basado en 6-hidroxidopamina (6-OHDA) a través de test funcionales, EEG y potenciales evocados auditivos, y en paralelo se han realizado los primeros estudios de estimulación con ratones sanos de la misma cepa para adaptar la metodología de los estudios, que lógicamente requieren algunos cambios tanto en la estimulación como en los métodos de evaluación.

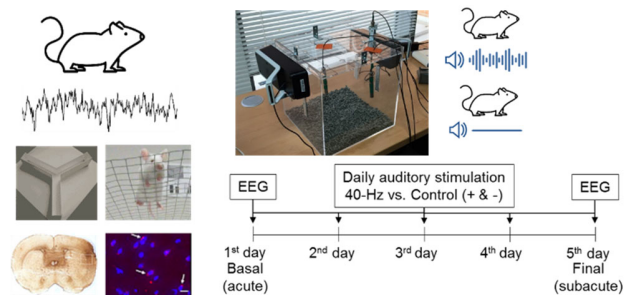


Figura 3. Esquema de trabajo en la línea preclínica sobre estimulación acústica.

3. MONITORIZACIÓN DE SÍNTOMAS MOTORES

La necesidad de disponer de métodos objetivos de evaluación en el ámbito de la Enfermedad de Parkinson ha propiciado la utilización de herramientas tecnológicas para simplificar la gestión de la enfermedad y para mejorar su seguimiento a largo plazo (13-16). Este tipo de herramientas tiene el potencial de mejorar la accesibilidad a la atención médica, al mismo tiempo que reducen los costes asociados a la atención médica y sirven para mejorar la accesibilidad de los pacientes a los centros médicos (17,18). Las tecnologías de salud móvil (m-health), como puede ser el caso de aplicaciones basadas en dispositivos vestibles y dispositivos inteligentes, representan una oportunidad para el desarrollo de herramientas clínicas que sirvan para la detección temprana, la monitorización remota y la medición objetiva de los síntomas a lo largo del tiempo (18-21).

Estas tecnologías disminuyen la carga para el paciente y suministrar información organizada sobre la evolución de los síntomas (22). Además, los datos recolectados mediante las tecnologías de salud móvil pueden facilitar la obtención de biomarcadores digitales para cuantificar de manera objetiva la progresión de los síntomas y evaluar los efectos del tratamiento o las intervenciones terapéuticas (23, 24).

En la línea de investigación de monitorización de síntomas motores, el Grupo de Investigación en Instrumentación y Acústica Aplicada ha trabajado en el desarrollo de tecnologías para reconocimiento de la actividad humana a través de diferentes proyectos [25, 26], cuyos

resultados [27-30] permitieron definir una metodología de monitorización de la actividad motora basada en la utilización de dispositivos wearables y técnicas de inteligencia artificial.

En el año 2018 se aplicaron estas tecnologías en la monitorización de síntomas motores de la enfermedad de Parkinson en los proyectos TECA-PARK (2018-2020; CENIE, programa Interreg V-A España-Portugal POCTEP,) y Translating neuro-acoustic technologies into solutions for older people (2019-2020; Massachusetts Institute of Technology Global Seed Funds). En estos proyectos se desarrolló un sistema para la monitorización de la función motora en enfermos de Parkinson (MoniPar) basado en tecnología wearable con la participación de investigadores del AgeLab-MIT, Universidad de Minho y tres hospitales de España y Portugal. Dicho sistema se validó en un estudio clínico realizado con un grupo de 30 pacientes durante 6 meses con la colaboración de 5 asociaciones de Parkinson según se muestra en la siguiente figura.

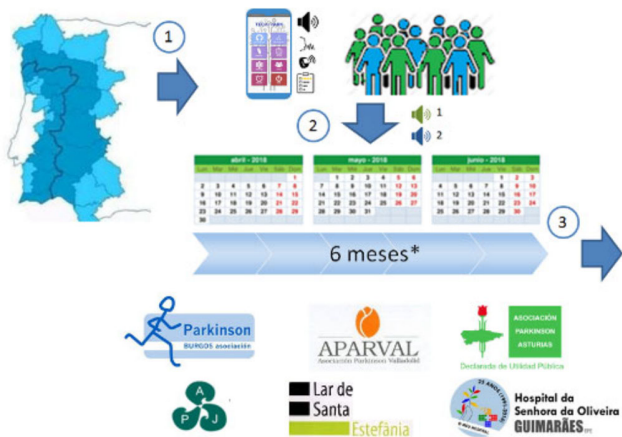


Figura 4. Esquema del estudio realizado en el proyecto Teca-Park.

El sistema actual consta de una App que guía al paciente en la realización de 8 ejercicios extraídos de la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), y un módulo software desarrollado para un reloj inteligente que permite extraer señales de acelerometría durante cada ejercicio para monitorizar la actividad motora. A partir de estas señales se han desarrollado varios marcadores digitales (temblor y bradicinesia) mediante técnicas de inteligencia artificial que han sido validados por los neurólogos, así como un detector de congelación de la marcha que mejoran los resultados alcanzados hasta el momento en el estado del arte [31-34]. En este contexto se ha desarrollado una tesis doctoral [35] y se han generado varios registros de software [36].

4. CONCLUSIONES

La actividad desarrollada hasta el momento y los resultados alcanzados confirman la oportunidad e interés de este tipo de

investigaciones y el elevado potencial de la ingeniería acústica para realizar aportaciones relevantes en relación con este tipo de patologías. Pero también han demostrado la necesidad de agrupar equipos multidisciplinares de suficiente masa crítica para poder abordar problemas complejos. En algunos casos, como los estudios de estimulación acústica, se hace necesaria una investigación básica que nos ayude a entender los mecanismos subyacentes que pueden estar interviniendo en los cambios observados y por tanto habrá que recorrer un camino más largo para poder traducir este conocimiento en potenciales herramientas clínicas. Sin embargo, en otros casos como la monitorización de síntomas motores, es posible realizar una investigación más aplicada que pueda contribuir a mejorar la gestión clínica de estas patologías a corto-medio plazo y por tanto contribuya en la calidad de vida de los afectados.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a los voluntarios que participan en estos estudios y sus familiares, así como a las asociaciones de pacientes y a los investigadores que colaboran en este programa, especialmente del Grupo de Tecnologías para Ciencias de la Salud de la UPM, del Centro de Neurociencia Cognitiva y Computacional de la Universidad Complutense de Madrid y de la Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas del Hospital Ramón y Cajal.

6. REFERENCIAS

1. OMS, Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre salud mental 2013-2020. s.l. : Ediciones de la OMS. ISBN 978 92 4 350602 9, 2013.
2. Technology-Enabled Care: Integrating Multidisciplinary Care in Parkinson's Disease Through Digital Technology. Luis-Martínez et al. 2020, *Frontiers in neurology*, págs. 11, 575975.
3. Home monitoring of motor fluctuations in Parkinson's disease patients. Borzi et al. 2019, *Journal of Reliable Intelligent Environments*, págs. 5, 145-162.
4. Cabestany et al. A. Parkinson's Disease Management Through ICT: The REMPARK Approach. Aalborg : Aalborg: River Publishers, 2017.
5. Nonpharmacological tratamientos para pacientes with Parkinson's disease. al, Bloem B. R. et. s.l. : Mov. Disord., vol. 30, no. 11, pp. 1504-1520, Sep. ., 2015.
6. Crespo, A. Bases para un diseño metodológico de estimulación binaural como terapia acústica en neurología. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Madrid. <https://doi.org/10.20868/UPM.thesis.35019>. 2015.
7. Gálvez, G. et al. Short-Term Efectos de Binaural Beats on EEG Power, Functional Connectivity, Cognition, Gait y Anxiety en Parkinson's Disease. : *Int. J. Neural Syst.*, vol. 28, no. 05, p. 1750055, 2018.
8. Temporal reversion of phonation instability in Parkinson's disease by neuroacoustical stimulation. . al, Gálvez-García G et. 11th International Workshop on Models and Analysis of Vocal Emissions for Biomedical Applications : s.n., 2019.

9. Neuroacoustical Stimulation of Parkinson's Disease Patients: A Case Study. al, Gálvez-García G et. s.l. : IWINAC 2019. Lecture Notes in Computer Science., 2019.
10. First Longitudinal Study Using Binaural Beats on Parkinson Disease. al, González D et. 06, s.l. : International Journal of Neural Systems, 2023, Vol. 33. 2350027.
11. Tecnologías Capacitadoras para la Asistencia, Seguimiento y Rehabilitación de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. <http://www.i2a2.upm.es/tecapark/>. [En línea]
12. Monitoring Motor Symptoms in Parkinson's Disease Under Long Term Acoustic Stimulation. Sigcha et al. s.l. : Springer, 2022. Artificial Intelligence in Neuroscience: Affective Analysis and Health Applications. IWINAC 2022. Lecture Notes in Computer Science, vol 13258.
13. Godinho C, Domingos J, Cunha G, et al. A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil* 2016. DOI: 10.1186/s12984-016-0136-7.
14. Prasad R, Babu S, Siddaiah N, et al. A review on techniques for diagnosing and monitoring patients with parkinson's disease. *J Biosens Bioelectron* 2016.
15. Sánchez-Ferro Á, Elshehabi M, Godinho C, et al. New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review. *Mov Disord* 2016. DOI: 10.1002/mds.26723.
16. Luis-Martínez R, Monje MHG, Antonini A, et al. Technology-Enabled Care: Integrating Multidisciplinary Care in Parkinson's Disease Through Digital Technology. *Front Neurol* 2020. DOI: 10.3389/fneur.2020.575975.
17. Borzi L, Varrecchia M, Olmo G, et al. Home monitoring of motor fluctuations in Parkinson's disease patients. *J Reliable Intell Environ* 2019. DOI: 10.1007/s40860-019-00086-x.
18. Del Din S, Kirck C, Yarnall AJ, et al. Body-Worn Sensors for Remote Monitoring of Parkinson's Disease Motor Symptoms: Vision, State of the Art, and Challenges Ahead. *J Parkinsons Dis* 2021. DOI: 10.3233/JPD-202471 [doi].
19. Linares-Del Rey M, Vela-Desojo L and Cano-de LC. Aplicaciones móviles en la enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática. *Neurología* 2019. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.03.006.
20. Rovini E, Maremmani C and Cavallo F. How Wearable Sensors Can Support Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Front Neurosci* 2017. DOI: 10.3389/fnins.2017.00555.
21. Sigcha L, Borzi L, Amato F, et al. Deep learning and wearable sensors for the diagnosis and monitoring of Parkinson's disease: A systematic review. *Expert Syst Appl* 2023.
22. Pahwa R, Bergquist F, Horne M, et al. Objective measurement in Parkinson's disease: a descriptive analysis of Parkinson's symptom scores from a large population of patients across the world using the Personal KinetiGraph. *J Clin Mov Disord* 2020. DOI: 10.1186/s40734-020-00087-6.
23. Bent B, Wang K, Grzesiak E, et al. The digital biomarker discovery pipeline: An open-source software platform for the development of digital biomarkers using mHealth and wearables data. *J Clin Transl Sci* 2020. DOI: 10.1017/cts.2020.511 [doi].
24. Mahadevan N, Demanuele C, Zhang H, et al. Development of digital biomarkers for resting tremor and bradykinesia using a wrist-worn wearable device. *NPJ Digit Med* 2020. DOI: 10.1038/s41746-019-0217-7.
25. Desarrollo de soluciones basadas en el uso de tecnología wearable para la detección y prevención de los riesgos de la exposición a vibraciones mecánicas y caídas. *Fundación Prevent* 2017.
26. Monitoreado en tiempo real de actividades humanas para la gestión de riesgos laborales mediante el uso de tecnología wearable e inteligencia artificial, un estudio piloto en entornos industriales. *Fundación Prevent* 2020.
27. Sigcha, L., et. al. Occupational Risk Prevention through Smartwatches: Precision and Uncertainty Effects of the Built-In Accelerometer. *Sensors* 2018, 18, 3805.
28. I. Pavón, et. al. Wearable technology usefulness for occupational risk prevention: smartwatches for hand - arm vibration exposure assessment. *International Symposium on Occupational Safety and Hygiene SHO-17. Guimarães (Portugal)*. Abril 2017.
29. I. Pavón, et. al. Wearable technology for occupational risk assessment: potential avenues for applications. *International Symposium on Occupational Safety and Hygiene. SHO-17. SHO-17. Guimarães (Portugal)*. Marzo 2018.
30. I. Pavón, et. al. Identificación automática del uso de herramientas vibratorias manuales mediante smartwatches comerciales y técnicas de machine learning. *ORP Conference*. Madrid. Junio, 2019.
31. Sigcha, L.; Pavón, I.; Costa, N.; Costa, S.; Gago, M.; Arezes, P.; López, J.M.; De Arcas, G. Automatic Resting Tremor Assessment in Parkinson's Disease Using Smartwatches and Multitask Convolutional Neural Networks. *Sensors* 2021, 21, 291.
32. Sigcha, L.; Costa, N.; Pavón, I.; Costa, S.; Arezes, P.; López, J.M.; De Arcas, G. Deep Learning Approaches for Detecting Freezing of Gait in Parkinson's Disease Patients through On-Body Acceleration Sensors. *Sensors* 2020, 20, 1895.
33. Sigcha, L.; Domínguez, B.; Borzi, L.; Costa, N.; Costa, S.; Arezes, P.; López, J.M.; De Arcas, G.; Pavón, I. Bradykinesia Detection in Parkinson's Disease Using Smartwatches' Inertial Sensors and Deep Learning Methods. *Electronics* 2022, 11, 3879. <https://doi.org/10.3390/electronics11233879>
34. Luis Sigcha, Luigi Borzi, Ignacio Pavón, Nelson Costa, Susana Costa, Pedro Arezes, Juan Manuel López, Guillermo De Arcas, Improvement of Performance in Freezing of Gait detection in Parkinson's Disease using Transformer networks and a single waist-worn triaxial accelerometer, *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, Volume 116, 2022.
35. Sigcha Guachamin, Luis Francisco (2021). Detección automática de síntomas motores asociados a la enfermedad de Parkinson mediante relojes y teléfonos móviles inteligentes aplicando técnicas de inteligencia artificial. Tesis (Doctoral), E.T.S.I. Industriales (UPM). <https://doi.org/10.20868/UPM.thesis.68904>
36. FallDTR. Núm. solicitud: M-003717-21. Número de asiento registral: 16 / 2021 / 7725. Universidad Politécnica de Madrid. 27/05/2021.
37. 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
38. 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.
39. 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.