



UNIVERSIDAD DEL BÍO-BÍO

Facultad de Educación y Humanidades

Departamento de Ciencias Sociales

Escuela de Psicología

**“ENSAYO CLINICO FASE 1, SOBRE LA SEGURIDAD DE
LA APLICACIÓN DE ONDAS BINAURALES EN ADULTOS
PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER.”**

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
PSICÓLOGO**

Autores:

Francisco Javier Campos Díaz
Matías Felipe Olivares Duarte

Profesor guía: Wladimir Godoy.

Chillán, Noviembre 2020.

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo realizar la primera fase del ensayo clínico para determinar los efectos adversos producidos por la administración de ondas binaurales en población adulta, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En el trabajo realizado en ratones por Martorell (2019), al aplicar ondas binaurales de forma visual, se observó que la carga amiloide se reducía en la corteza visual primaria, a la vez que se producían cambios morfológicos a nivel de microglía, siendo un prometedor tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, no se han empezado investigaciones en humanos, tampoco se han estudiado los efectos adversos que producen. Para este estudio, se enviaron 3 audios de ondas binaurales de 40 Hz. configuradas en rangos de frecuencia distintos a 30 adultos chilenos sanos, escogidos de forma aleatoria. El audio A, estaba configurado en rango de 100 - 140 Hz. el audio B, es de 200 - 240 Hz. y el audio C, es de 300 - 340 Hz. Se pidió que escucharan las ondas por 25 minutos cada una por única vez y que registraran lo que sentían. Además, tenían que clasificar los 3 audios del más agradable hasta el menos agradable. Los resultados indican que el audio A fue clasificado como el más agradable, seguido por el audio B y como el menos agradable fue el audio C. Además los síntomas más frecuentes en el audio A fueron tinnitus (30%) y cefalea (40%), en el audio B tinnitus (57%) y ansiedad (20%) y en el audio C tinnitus (53%) y ansiedad (27%). Como conclusión se establece que el audio más adecuado para un futuro tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer sería el audio A, por su agrado y porcentaje de síntomas, y siendo el menos recomendado el audio C.

Palabras clave: ondas binaurales, efectos adversos, tratamiento contra el Alzheimer.

ABSTRACT

The present research aims to carry out the first phase of the clinical trial to determine the adverse effects produced by the administration of binaural beats in the adult population, for the treatment of Alzheimer's disease. In the work carried out in mice by Martorell (2019), when applying binaural beats visually, it was observed that the amyloid load was reduced in the primary visual cortex, at the same time that morphological changes were produced at the microglia level, being a promising treatment for Alzheimer's disease; however, no human research has been started, nor have the adverse effects they produce been studied. For this study, 3 audios of 40 Hz binaural beats, configured in different frequency ranges, were sent to 30 healthy Chilean adults, chosen at random. Audio A, was configured in the range of 100 - 140 Hz. Audio B, is 200 - 240 Hz. And Audio C, is 300 - 340 Hz. They were asked to listen to the beats for 25 minutes each one by one just one time and record what they felt. In addition, they had to classify the 3 audios from the most pleasant to the least pleasant. The results indicate that audio A was classified as the most pleasant, followed by audio B and the least pleasant was audio C. Furthermore, the most frequent symptoms in audio A were tinnitus (30%) and headache (40%), in audio B tinnitus (57%) and anxiety (20%) and in audio C tinnitus (53%) and anxiety (27%). As a conclusion, it is established that the most appropriate audio for a future treatment against Alzheimer's disease would be audio A, according to the degree of comfort recorded and percentage of symptoms, and audio C being the least recommended.

Keywords: binaural beats, adverse effects, Alzheimer's treatment.

ÍNDICE

| | |
|---------------------------|----|
| I. Agradecimientos: | 5 |
| II. Introducción: | 7 |
| Objetivos: | 15 |
| III. Metodología: | 16 |
| Diseño: | 16 |
| Muestra: | 20 |
| IV. Resultados: | 21 |
| V. Conclusiones: | 28 |
| VI. Discusión: | 29 |
| VII. Referencias: | 31 |

AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a mi familia, por entregarme todo su cariño, cuidado y paciencia, sin ellos llegar a este punto de mi educación no sería posible. De la misma manera agradezco a mis profesores y profesoras, en especial nuestro guía de tesis, por su paciencia y consejos. Para terminar, quiero agradecer a mi amigo y compañero en este proyecto, Matías Olivares por estar trabajando conmigo en los días más nublados y las noches más oscuras.

Francisco Javier Campos Días

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Tatiana, que me contuvo y mostró apoyo cuando lo necesité. A mi padre, Oscar, de quien heredé la sed de seguir aprendiendo. A mi hermana, Camila, que siempre ha creído en mí, y que me inspira a siempre intentar cosas nuevas. A mis amigos Marcelo y Karina, con quienes pasé gratos momentos que no olvidaré. A mi amigo y compañero, Francisco, cuya paciencia y compañía agradezco enormemente. Y a Camila, la mujer más especial que conozco, que siempre me ha acompañado, nunca ha dejado de creer en mí y de quien nunca dejo de aprender. Muchas gracias a todos.

Matías Felipe Olivares Duarte

INTRODUCCIÓN

El fenómeno conocido como *brain entrainment* ocurre cuando estímulos audiovisuales con una frecuencia específica logran que el cerebro oscile en la misma frecuencia (Ala, Ahmadi-Pajouh, Nasrabadi, 2018). Las binaural beats, u *ondas binaurales*, son un método que permite realizar brain entrainment estimulando ambos oídos con 2 tonos cuyas frecuencias sean semejante. El resultado de dicha estimulación es que el cerebro percibe una tercera onda cuya frecuencia equivale a la diferencia que existe entre las 2 ondas ejercidas (Beauchene, Abaid, Moran, Diana, Leonessa, 2016).

Los Binaural Beats u ondas binaurales en español fueron descubiertos en 1839 por Heinrich Wilhelm Dove, sin embargo, no fue hasta 1973 en que Gerald Oster planteó la idea de utilizar ondas binaurales como herramientas de tratamiento médico (Moncibays, 2011).

El cerebro por sí mismo produce ondas electromagnéticas leves producto de la electricidad que producen las neuronas para su funcionamiento normal. En relación a esto, hay 2 componentes de estas ondas electromagnéticas que destacar: *frecuencia* y *amplitud*.

La frecuencia en los fenómenos ondulatorios, tales como el sonido, las ondas electromagnéticas (como las de la radio o la luz), señales eléctricas u otras ondas, expresa el número de ciclos que se repite la onda por segundo (Greenfacts. 2009).

Amplitud se define como la distancia máxima que existe entre el punto más alto [cima] y el más bajo [valle] de una misma onda. En el caso de ondas cerebrales, se mide en micro-voltios (Aznar, 2012).

Dependiendo de en qué estado se encuentre una persona en un momento determinado, sea relajado, dormido, exaltado, etc; las ondas emitidas por el cerebro cambiarán acorde a tal estado, en función a las zonas del cerebro que

presentan mayor actividad, y al tipo de actividad que se está realizando (Lane, Kasian, Owens & Marsh, 1998).

Se reconoce la existencia de 5 tipos de ondas cerebrales (Ambudkar, Repe, Ali, Pandit y Ayesha, 2020):

- Ondas Delta: 0,5 a 4 Hz.
- Ondas Theta: 4 a 7 Hz.
- Ondas Alfa: 7 a 12 Hz.
- Ondas Beta: 12 a 39 Hz.
 - Ondas Beta Inferiores (Low Beta), Beta 1: 12 a 16 Hz.
 - Ondas Beta Superiores (High Beta), Beta 2 - 3: 16 a 39 Hz.
- Ondas Gamma: 40+ Hz.

Las ondas delta están presentes en estados de sueño profundo o de baja actividad cerebral. Cuando una persona está inconsciente estas ondas predominan en el cerebro, y también se relacionan a una pérdida de la consciencia corporal (Craig, Tran, Wijesuriya & Nguyen, 2012). Ondas de este tipo de alta amplitud y ritmo constante son predominantes en personas adultas con daño cerebral o desórdenes mentales.

Las ondas theta se relacionan a estados de meditación profunda, pensamiento creativo, aprendizaje intensivo. Entre las características de este estado se destacan la capacidad elevada de aprendizaje, la presencia más intensa de la fantasía, imaginación y pensamientos creativos (Aznar, 2012).

Una cantidad moderada de ondas theta es beneficiosa, ya que guarda relación con la creatividad, las emociones y la espontaneidad (Sciotto & Niripil, 2014).

El exceso de ondas theta trae consigo otros efectos perjudiciales para el bienestar de las personas, como pensamientos incompletos o confusos, es afectada la capacidad de toma de decisiones, impulsividad, baja en el tiempo de respuesta y reacción, etc (Craig, Tran, Wijesuriya & Nguyen, 2012).

Como aplicación secundaria de estas ondas, se destaca que permiten recuperar recuerdos de la memoria a largo plazo, emociones reprimidas o represivas y hay gente que indica que les ayuda a mejorar sus conexiones espirituales (Sciotto & Niripil, 2014).

Las ondas alfa se relacionan con estados de relajación agradable y poco profunda, pensamientos tranquilos, optimismo y sentimiento de conexión entre el cuerpo y la mente. Se activan naturalmente con el descanso óptico. Al cerrar los ojos, el cerebro produce ondas alfa con mayor intensidad. Un balance en la actividad del hemisferio cerebral derecho e izquierdo producen patrones normales de ondas alfa (Sciotto & Niripil, 2014). La concentración elevada de ondas alfa en la parte frontal del cerebro se relaciona con estados depresivos y trastornos de déficit atencional y con hiperactividad.

Cuando una persona se encuentra despierta o en estado de vigilia, la cantidad de ondas beta aumenta. Un efecto de esto es el contacto con la realidad y la focalización de los sentidos hacia el mundo exterior (Sciotto & Niripil, 2014).

En general, se entiende por ondas beta a aquellas ondas cerebrales dentro del rango de frecuencia de 12 a 39 Hz, que a su vez puede clasificarse en 2 categorías menores: ondas beta inferiores y ondas beta superiores (Ambudkar, Repe, Ali, Pandit y Ayesha; 2020).

Las ondas beta inferiores corresponden al rango de frecuencia entre 12 a 16 Hz. La actividad cerebral produce este tipo de ondas, especialmente actividades que requieran un grado moderado de esfuerzo mental por parte de la persona, como hacer cálculos y análisis. Es común encontrar con más frecuencia estas ondas en adultos que en niños (Sciotto & Niripil, 2014).

En el rango de los 17 a 39 Hz se encuentran las ondas beta superiores, relacionadas con estados de esfuerzo mental intensivos, o estados emocionales intensos de miedo, ansiedad, pensamientos excesivos, incluso el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y las adicciones (Sciotto & Niripil, 2014).

El cerebro produce naturalmente estas ondas para compensar un exceso de ondas theta, que como vimos, tienen un efecto antagónico.

En las frecuencias iguales o mayores a 40 Hz se encuentran las ondas gamma. Se asocian al aprendizaje y a la claridad mental, y se distribuyen equitativamente por todo el cerebro, sin diferencia entre niños y adultos.

La presencia de éstas en el cerebro favorece el procesamiento de la información declarativa, y puede beneficiar a personas con trastornos del aprendizaje y problemas de memoria, sean a corto o largo plazo (Sciotto & Niripil, 2014).

En lo que refiere al cerebro y las neuronas, la frecuencia se refiere a la cantidad de veces por segundo que una neurona se activa y activa a la(s) neurona(s) que le sigue(n) en la cadena, por su parte la amplitud es cantidad de neuronas que se activan en un determinado momento en una zona específica o en todo el cerebro, correspondiendo una alta amplitud a una mayor cantidad de neuronas, mientras que una baja amplitud se refiere a un bajo número de neuronas activas (Ambudkar, Repe, Ali, Pandit & Ayesha, 2020).

La *enfermedad de Alzheimer* es un trastorno neurológico de carácter progresivo en la cual las capacidades cognitivas de los sujetos se deterioran produciendo dificultades para tomar decisiones y realizar tareas cotidianas. Uno de sus síntomas más comunes es la pérdida de memoria la cual empeora con el tiempo trayendo consigo problemas perceptivos, en el lenguaje y emocionales (Romano, Nissen, Del huerto & Parquet, 2007).

Las manifestaciones de Alzheimer varían en cada individuo, sin embargo, Guajardo, Tijoux y Abusleme (2015), distinguen al menos 3 etapas de esta enfermedad. Las 3 etapas del Alzheimer son las siguientes:

1.- Primera fase o Alzheimer inicial o leve: Se caracteriza por una pérdida poco significativa de la memoria. Las personas en esta etapa sufren pérdidas ocasionales de su expresión oral lo que dificulta su relación social y por ello se produce un aumento de la irritabilidad en el carácter, ya que aún les es posible reconocer sus falencias intelectuales y se encuentran incapaces de superarlas.

2.- Fase intermedia o moderada: En esta etapa ha ocurrido un progreso de la pérdida neuronal. El paciente comienza a sufrir fallos en la memoria de los hechos recientes, iniciándose una desorientación temporo-espacial significativa con pérdida de memoria a corto plazo. En esta fase de la enfermedad los pacientes mantienen su memoria a largo plazo. Aparecen también síntomas depresivos y aislamiento social.

3.- Tercera etapa o Alzheimer avanzado: El paciente ha perdido su contacto con el entorno siendo totalmente dependiente de los demás, ya que olvidan incluso las habilidades más básicas como son alimentación e higiene. Físicamente adoptan posturas que recuerdan al estado fetal, pierden la capacidad de movimiento y desplazamiento y el reflejo de deglución. Existe una desconexión total del entorno social puesto que generalmente olvidan incluso a sus familiares más cercanos.

Según la teoría de cascada del péptido beta-amiloide, la enfermedad de Alzheimer es producto del aumento de la proteína beta amiloide, incluyendo la formación de ovillos neurofibrilares, la hiperfosforilación de las proteínas tau la disfunción sináptica y la muerte neuronal, lo cual genera en las personas que lo padecen una disminución de las ondas gamma (Mata, Frechilla & del Río, 2010). También se ha registrado una disminución de las células gliales, en específico las microglías, cuyo funcionamiento se relaciona con la disminución de la citotoxicidad, permite la reparación de tejido nervioso dañado mediante la inflamación del tejido, mantienen la homeostasis junto al sistema inmune dentro del cerebro y se encargan de fagocitar elementos nocivos para el sistema, como células muertas, residuos, virus y bacterias (Nimmerjahn, Kirchhoff & Helmchen, 2005).

Es en este contexto que el trabajo realizado en ratones por Martorell, et al (2019) se vuelve relevante para esta investigación. Según estos autores, la aplicación de Brain Entrainment Vía Estimulación Sensorial, o GENUS por sus siglas en inglés, en ondas gamma de forma visual y auditiva en conjunto, produce

reducción de la carga amiloide y activación de microglías no solo en las zonas del cerebro que fueron directamente estimuladas, sino que también en la neocorteza. Al aplicar GENUS de forma visual, con luces programadas para parpadear a 40 Hz, se observó que la carga amiloide se reducía en la corteza visual primaria, a la vez que se producían cambios morfológicos a nivel microglía, como crecimiento somático y un incremento de la co-localización beta amiloide. Por su parte, al realizar GENUS por vía auditiva, emitiendo ondas sonoras de 40 Hz, se produjo una mejora en el rendimiento de tareas relacionadas al hipocampo, junto con la reducción de carga amiloide y un aumento de la respuesta fagocitaria en la corteza auditiva. También se produjo un aumento de astrocitos reactivos y una respuesta circulatoria en esta zona.

En otras investigaciones que se han realizado se explora la utilización de ondas binaurales en personas y se han encontrado diversos resultados, por ejemplo, la investigación realizada por Salas (2018) la cual concluye que la exposición a ruido blanco binaural con oscilaciones de 100 a 750 Hz contribuyeron con el rendimiento de la memoria visual de trabajo a corto plazo. Beauchene en 2016 explora los efectos de las ondas binaurales en la memoria de trabajo visoespacial, y Tani, et al. (2020) exploraron la posibilidad de utilizar ondas binaurales para reducir el uso de morfina después de una cirugía de reemplazo total de rodilla. De esta manera en los últimos años el estudio de las distintas aplicaciones de las ondas binaurales se ha convertido en un campo de interés para profesionales de las ciencias de la salud, presentándose como una herramienta que puede ser utilizada tanto por psicólogos como por otros especialistas para realizar tratamientos que produzcan cambios a nivel neuroquímico, sin hacer uso de fármacos, planteándose así, como una alternativa y/o complemento para el tratamiento farmacológico. Las ondas binaurales le plantean a la psicología la oportunidad de incursionar una nueva línea de procedimientos terapéuticos para ayudar a personas que padezcan enfermedades mentales como el Alzheimer u otras patologías relacionadas con el estado del

cerebro; sin embargo, no se puede negar que las oportunidades vienen junto a los riesgos, y si se desea incursionar en el uso de ondas binaurales para nuevos tratamientos, primero es necesario empezar por la fase clínica número 1, que es explorar los efectos adversos que dichas ondas pueden producir en las personas y así tener una mejor comprensión de los riesgos y beneficios que pueden traer para la salud del ser humano.

Con el fin de obtener una mayor comprensión de los posibles efectos secundarios producidos por las ondas binaurales y fomentar el desarrollo de una línea de tratamiento en la psicología que utilice estas ondas, la presente investigación se enmarca como un *ensayo clínico*, este tipo de investigación puede ser utilizado, entre otras cosas, para la evaluación, análisis y reporte de los efectos adversos producidos en la aplicación de algún tipo de tratamiento (Manterola & Otzen, 2015a). Este proceso es de vital importancia para decidir si existe un correcto equilibrio entre los potenciales riesgos y beneficios de una intervención, proceso esencial para decidir se es aceptable el tratamiento.

Manterola y Otzen, (2015a) dividen los ensayos clínicos en un total de IV fases las cuales son:

Fase I: En una primera instancia se busca responde a la pregunta ¿el tratamiento es seguro en humanos?, en esta primera etapa también se busca descubrir cuales dosis producen efectos adversos y describir la gravedad de estos. Estos estudios se caracterizan por tener un tamaño de muestra pequeño, de entre 15 y 50 participantes, es común la utilización de personas sanas y jóvenes, preferentemente hombres. Estas investigaciones buscan ser la base para que futuros trabajo exploren en profundidad los efectos del nuevo tratamiento.

Fase II: Durante esta fase se busca responde a la pregunta ¿funciona el tratamiento? La investigación parte utilizando las dosis determinadas en una investigación de fase I y procede a determinar si el tratamiento genera los resultados para el que fue creado, de manera paralela, también se delimita de manera más precisa las dosis óptimas para obtener resultados. Este tipo de

investigación requiere una muestra más grande que en la fase anterior, por lo general la muestra comprende entre 50 y 200 participantes.

Fase III: La pregunta a responder en la tercera fase es ¿el tratamiento evaluado es más eficaz que lo que tenemos actualmente?, estos estudios requieren un gran número de participantes, oscilando cifras de entre 500 y 1000 sujetos. Estos estudios buscan determinar si la comparación seguridad eficacia supera a los tratamientos anteriormente creados para el mismo problema. Suelen ser estudios realizados con doble enmascaramientos.

Fase IV: La última fase está orientada a generar vigilancia del fármaco o tratamiento ya comercializado, entre sus objetivos se encuentran la búsqueda de efectos adversos extraños, es decir una rareza superior a 1/1000, descubrir nuevas aplicaciones del tratamiento, evaluar la eficacia del fármaco a largo plazo y analizar aspectos ignorados en fases anteriores de la investigación. La pregunta a responder en estos estudios es ¿existen otro/s usos o beneficios para el tratamiento?

En lo que respecta la investigación actual, esta se enmarca en la primera fase de los ensayos clínicos, la pregunta a responder en este estudio es: ¿Es segura la exposición de ondas binaurales en población adulta? Planteándose como objetivo el determinar la seguridad del uso de ondas binaurales de tipo sonoro en adultos. Los estudios realizados en ratones ya han demostrado que la exposición a ondas binaurales pueden ser un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, además es importante mencionar que en la actualidad existen empresas que comercializan herramientas que producen ondas binaurales con fines creativos y, como se mencionó anteriormente, ya existen estudios que han buscado la distintas aplicaciones de están ondas para los tratamientos psicológicos y hasta la fecha no se ha registrado que las ondas binaurales sean responsables de la muerte de ningún ser humano. De esta manera se plantea como pregunta de investigación, ¿son las ondas binaurales seguras para su uso en tratamientos de la enfermedad de Alzheimer? La hipótesis es que la

administración de ondas binaurales generaría efectos adversos de gravedad leve. Debido a que ya existen estudios con ondas binaurales donde no hay mortalidad asociada a su utilización que permiten evaluar los riesgos en un tratamiento, esta investigación plantea realizar una descripción de los efectos adversos producidos por las ondas binaurales para poder evaluar su frecuencia y gravedad y de esta forma poder determinar de manera confiable si los efectos adversos que producen las ondas binaurales son seguras para su uso en personas.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar si las ondas binaurales son seguras para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

ESPECÍFICOS

Primero: Caracterizar los efectos secundarios que producen las ondas binaurales en adultos.

Segundo: Describir la frecuencia de aparición de efectos secundarios que producen las ondas binaurales en adultos.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Como se indicó anteriormente el presente estudio se describe como un ensayo clínico, que es un diseño de investigación que representa una técnica para la evaluación de la efectividad y seguridad de un tratamiento (Manterola & Otzen 2015a). Es de tipo cuasi experimental, el cual se define como un estudio orientado a la valoración del impacto de una intervención en los sujetos sometidos a uno o más estímulos determinados por el investigador, pero no existe un grupo control (Manterola & Otzen, 2015b). Es un estudio controlado aleatorizado, dado que no se estableció una categorización previa de requisitos de selección de los participantes, salvo por la condición particular que no presentaran antecedentes de epilepsia o algún trastorno neurológico que pudiera gatillar episodios que pusieran en riesgo su salud al exponerse al tipo de estímulo utilizado en esta investigación (García, 2019). Por otra parte, el estudio también se considera de carácter descriptivo, el cual busca caracterizar un fenómeno o situación concreta indicando sus rasgos más peculiares o diferenciadores (Morales, 2012). Por su cronología el estudio es de tipo transversal el cual se define como una investigación observacional, individual, que mide una o más características o enfermedades (variables), en un momento dado (García et al, 2014).

Para generar las ondas binaurales, con una longitud de onda de rango gamma de 40 Hz, se utilizó el programa *Audacity* para crear tres audios distintos, el audio A, en frecuencia de 100-140 Hz; el audio B, en frecuencia de 200-240 Hz. y el audio C, con frecuencia de 300-340 Hz. La diferencia de frecuencias en esos rangos busca averiguar que sonidos son los más indicados para la utilización de ondas binaurales en futuros tratamientos, sean los más agudos o los más graves.

La duración de cada uno de los audios se estableció en 25 minutos, tanto la longitud de onda como la duración de los audios fueron decididas utilizando como referencia el estudio de Martorell et al. (2019), el cual indica que después de 25 minutos de exposición a ondas binaurales ocurre el brain entrainment, fenómeno

necesario para que las ondas binaurales de 40 Hz produzcan cambios morfológicos a nivel cerebral. Los participantes escucharon los 3 audios utilizando audífonos estéreo en un ambiente silencioso y limitando lo más posible los estímulos distractores, dejando como mínimo un lapso de 1 hora entre la exposición de cada audio. Una vez terminada la exposición a cada audio los voluntarios llenaron el cuestionario de auto reporte de efectos secundarios en el cual indicaron los efectos secundarios producidos por la exposición a las ondas binaurales. Finalizada la exposición de los audios se solicitó a los participantes que los clasificaran desde el más agradable al menos agradable y describieran los efectos producidos por cada onda.

Para analizar la gravedad de los efectos adversos presentados por los participantes, estos fueron clasificados utilizando los criterios planteados por el Manual Merck de Diagnóstico y Terapia, denominado en inglés *Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, abreviado como manual MSD, a menudo denominado simplemente manual de Merck, que es un libro de texto médico sobre enfermedades y tratamientos. Se publicó por primera vez en 1899, y actualmente se encuentra disponible en su 20ª edición (2020). El MSD divide los efectos adversos producidos por los tratamientos médico en las categorías; leve, moderado, grave y mortal las cuales se encuentran caracterizadas en la siguiente tabla (Merck Sharp & Dohme Corp (MSD), 2019).

Tabla 1.
Clasificación de reacciones adversas a los fármacos (RAF)

| Gravedad | Descripción | Ejemplo |
|----------|--|--|
| Leve | No es necesario ningún antídoto o tratamiento; hospitalización breve | Antihistamínicos (algunos): somnolencia Opiáceos: estreñimiento |
| Moderado | Es precisa una modificación del tratamiento (p. ej. Una modificación de la dosis, adición de otro fármaco) pero la interrupción de la administración del fármaco no es imprescindible; puede ser necesario prolongar la internación o instaurar un tratamiento específico. | Anticonceptivos hormonales: Trombosis venosa Medicamentos antiinflamatorios no esteroides: Hipertensión y Edema |
| Grave | La reacción al fármaco pone en peligro la vida del paciente y exige interrumpir la administración del fármaco e instaurar un tratamiento específico. | Inhibidores de la ECA: angioedema Fenotiazinas: ritmo cardíaco anormal |
| Mortal | Una reacción adversa al fármaco puede contribuir de manera directa o indirecta a la muerte del paciente. | Sobredosis de acetaminofeno: insuficiencia hepática Anticoagulantes: hemorragia |

Reacciones adversas a los fármacos - Farmacología clínica - Manual MSD versión para profesionales, (2018).

Por otra parte, se tabularon los resultados utilizando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25 y se realizaron procedimientos de estadística descriptiva. Concretamente se analizó la frecuencia en que se presentaron los efectos adversos buscando en que longitudes de ondas se presentaban con mayor regularidad.

Al momento de tabular los resultados se utilizaron términos de clasificación sintomatológica del manual CIE-11 para clasificar los efectos adversos de las ondas binaurales en un total de 7 categorías según sus características:

- Tinnitus
- Cefalea
- Mareos
- Síntomas ansiosos
- Relajación

-Escalofríos

-Ilusiones auditivas

Es importante destacar que durante la investigación se presentó un sujeto que describe haber sufrido lagrimeos, sin embargo, debido a que ningún otro participante presentó el mismo síntoma y el gran número de variables externas al experimento que pueden ser causantes de esta reacción (polvo en el ambiente, cansancio ocular, sueño, etc.) se desestimó dicho efecto adverso.

Con el objetivo de evaluar la validez metodológica de la investigación se decidió un instrumento desarrollado para evaluar la validez de los ensayos clínicos. El instrumento seleccionado fue la escala de validación de Ensayo Clínico de Jadad, et al. (1996), la cual tiene un rango de puntuación de 0 a 5 siendo menor de 3 puntos un trabajo de baja calidad (Manterola & Otzen, 2015b). Este instrumento fue seleccionado debido a su fácil aplicación y su respetable confiabilidad.

Tabla 2.
Escala de Validación de Ensayo Clínico de Jadad

| Ítems | Puntuación |
|--|------------|
| ¿Se describe el estudio como con asignación aleatoria?* | |
| ¿Se describe el estudio como con doble enmascaramiento?* | |
| ¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio?* | |
| ¿Es adecuado el método de asignación Aleatoria?* | |
| ¿Es adecuado el método de enmascaramiento?* | |
| TOTAL | |

* Sí = 1 punto / No = 0 punto

** Sí = 1 Punto / No = -1 punto

La presente investigación fue evaluada con un puntaje de 4, lo cual indica que la validez es aceptable, cumpliendo en describir el estudio con asignación aleatoria, junto con describir los abandonos y exclusiones del estudio, teniendo un adecuado método de asignación aleatoria y un adecuado método de enmascaramiento.

En lo que respecta al marco ético de la investigación se respetaron los 7 postulados que enmarcan la investigación de ensayos clínicos según Manterola y

Otzen (2015a), los cuales son: valor, validez científica, selección equitativa del sujeto, proporción favorable de riesgo-beneficio, evaluación independiente, consentimiento informado y respeto a los sujetos inscrito. El respeto de estos postulados es de vital importancia en los ensayos clínicos debido a que los sujetos que se presentan como voluntarios se están exponiendo a los riesgos que implican la exposición a nuevos tratamientos.

MUESTRA

La muestra consiste en 30 personas entre 18 de 64 años, 15 de sexo masculino y 15 de sexo femenino. La selección de los/las participantes se realizó a través de un muestreo no probabilístico por conveniencia, apelando a la accesibilidad de los/las participantes en el contexto de pandemia que se está viviendo nivel global, el tamaño de la muestra fue seleccionado considerando las indicaciones de Manterola & Otzen (2015a), quienes indican que los ensayos de clínicos en sus primeras etapas utilizan muestras de entre 15 a 50 sujetos, de esta manera con una muestra de 30 personas se cumplen de manera satisfactoria los requisitos planteados.

Como criterio de exclusión se descartaron los sujetos que sufren algún tipo de discapacidad auditiva, debido a la dificultad para administrar las ondas y los pacientes con epilepsia debido a que los estudios muestran riesgo de provocar una crisis de epilepsia con estimulación de luces estroboscópicas, o sonidos binaurales, que son las que se utilizan en tratamientos con ondas binaurales (Pozo, Pozo, Vega & Ledón, 2011).

Para asegurar un aumento de la validez de la investigación el trabajo se realizó a través de enmascaramiento simple en el cual a los/las voluntarios y voluntarias se les oculta información y se les entregó los audios A, B, y C sin saber a qué frecuencia correspondían, con el fin de saber que sienten y que evalúen los audios en base a cual consideran el “más agradable”, cual consideran “agradable” y cuál consideran el “menos agradable”.

RESULTADOS

En lo que respecta a los niveles de agrado que produjeron las distintas ondas los resultados fueron los siguientes:

Tabla 3.
Nivel de agrado con el audio A (100 - 140 Hz.)

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Más agradable | 20 | 66,7 | 66,7 | 66,7 |
| | Agradable | 5 | 16,7 | 16,7 | 83,3 |
| | Menos agradable | 5 | 16,7 | 16,7 | 100,0 |
| | Total | 30 | 100,0 | 100,0 | |

Resultados de la evaluación del nivel de agrado y desagrado expresado en frecuencia y porcentaje según la preferencia de los sujetos expuestos al audio A.

Tabla 4.
Nivel de agrado con el audio B (200 - 240 Hz.)

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Más agradable | 3 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| | Agradable | 21 | 70,0 | 70,0 | 80,0 |
| | Menos agradable | 6 | 20,0 | 20,0 | 100,0 |
| | Total | 30 | 100,0 | 100,0 | |

Resultados de la evaluación del nivel de agrado y desagrado expresado en frecuencia y porcentaje según la preferencia de los sujetos expuestos al audio B.

Tabla 5.
Nivel de agrado con el audio C (300 - 340 Hz.)

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Más agradable | 3 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| | Agradable | 21 | 70,0 | 70,0 | 80,0 |
| | Menos agradable | 6 | 20,0 | 20,0 | 100,0 |
| | Total | 30 | 100,0 | 100,0 | |

Resultados de la evaluación del nivel de agrado y desagrado expresado en frecuencia y porcentaje según la preferencia de los sujetos expuestos al audio C.

Al poner en orden los audios utilizados en base a la preferencia de los participantes del estudio desde el más agradable al menos agradable, el orden final es el siguiente: el audio A (100–140 Hz.) lidera con un 66,7% de la muestra

clasificando este audio como muy agradable, y las clasificaciones de agradable y poco agradable compartiendo 16,7% de la muestra cada una; el audio B (200–240 Hz.) se encuentra en segundo lugar de preferencia donde un 10% de la muestra clasifica el audio como muy agradable, 70% de los casos lo clasifica como Agradable y un 20% de los entrevistados lo clasifica como poco agradable; finalmente el sonido C (300-340 Hz.) es clasificado por un 23,3% de los casos como muy agradable, solo un 13,3% lo clasifica como agradable y un 63,3% de los entrevistados ha clasificado este audio como poco agradable.

En lo que respecta a la descripción de los efectos secundarios las respuestas se dividieron en un total de 7 categorías presentándose los siguientes resultados:

Tabla 6.
Estadísticos para una muestra expuesta al audio A (100 - 140 Hz.)

| | N | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|----------------------|----|-------|-----------------|------------------------|
| Tinnitus. | 30 | ,30 | ,466 | ,085 |
| Cefalea. | 30 | ,40 | ,498 | ,091 |
| Mareos. | 30 | ,13 | ,346 | ,063 |
| Síntomas ansiosos. | 30 | ,20 | ,407 | ,074 |
| Relajación. | 30 | ,13 | ,346 | ,063 |
| Escalofríos. | 30 | ,10 | ,305 | ,056 |
| Ilusiones auditivas. | 30 | ,13 | ,346 | ,063 |

La tabla muestra los valores de la media, desviación típica y error típico obtenidos en SPSS para cada categoría de síntomas encontrados en el estudio, específicas al audio A.

La tabla muestra los síntomas que se presentaron más veces según los testimonios de los participantes durante su exposición al audio A. Según los datos expuestos, la tinnitus y la cefalea fueron los síntomas más comunes, con medias de 0,30 y 0,40, respectivamente, seguidos de cerca por los síntomas ansiosos (media de 0,20). Por el contrario, los síntomas mareos, relajación, ilusiones auditivas y escalofríos aparecieron una menor cantidad de veces entre los participantes, los 3 primeros compartiendo una media de 0,13, y los escalofríos con una media de 0,10. Basándonos en los parámetros establecidos por el error

típico, la tinnitus y la cefalea son los únicos síntomas que se encuentran dentro de estos parámetros con valores lo suficientemente significativos para ser considerados efectos adversos con alta probabilidad de aparición.

Tabla 7.
Estadísticos para una muestra expuesta al audio B (200 - 240 Hz.)

| | N | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|----------------------|----|-------|-----------------|------------------------|
| Tinnitus. | 30 | ,57 | ,504 | ,092 |
| Cefalea. | 30 | ,17 | ,379 | ,069 |
| Mareos. | 30 | ,10 | ,305 | ,056 |
| Síntomas ansiosos. | 30 | ,20 | ,407 | ,074 |
| Relajación. | 30 | ,03 | ,183 | ,033 |
| Escalofríos. | 30 | ,00 | ,000(a) | ,000 |
| Ilusiones auditivas. | 30 | ,07 | ,254 | ,046 |

(a) No puede calcularse T porque la desviación típica es 0, ya que no se reportó ese síntoma por ningún participante.

La tabla muestra los valores de la media, desviación típica y error típico obtenidos en SPSS para cada categoría de síntomas encontrados en el estudio, específicas al audio B.

En lo que respecta al audio B, los síntomas que en promedio se presentaron con mayor frecuencia son Tinnitus con una media de 0,57 y los síntomas ansiosos presentando una media de 0,20, seguido por cefalea (media de 0,17). Importante destacar que en este audio ningún sujeto presentó el síntoma de escalofríos, y la relajación apenas se encuentra presente, ya que el valor de su media es de 0,03. Según los parámetros establecidos por el error típico, el único síntoma que cumple los requisitos para que su prevalencia pueda ser considerada significativa es la tinnitus, estando los síntomas ansiosos cerca del parámetro, pero sin llegar a cumplir los requisitos.

Tabla 8.
Estadísticos para una muestra expuesta al audio C (300 - 340 Hz.)

| | N | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|----------------------|----|-------|--------------------|---------------------------|
| Tinnitus. | 30 | ,53 | ,507 | ,093 |
| Cefalea. | 30 | ,23 | ,430 | ,079 |
| Mareos. | 30 | ,17 | ,379 | ,069 |
| Síntomas ansiosos. | 30 | ,27 | ,450 | ,082 |
| Relajación. | 30 | ,10 | ,305 | ,056 |
| Escalofríos. | 30 | ,03 | ,183 | ,033 |
| Ilusiones auditivas. | 30 | ,03 | ,183 | ,033 |

La tabla muestra los valores de la media, desviación típica y error típico obtenidos en SPSS para cada categoría de síntomas encontrados en el estudio, específicas al audio C.

Al igual que en el audio B, en el audio C se ve que en promedio los síntomas con mayor prevalencia son la tinnitus, con una media de 0,53 y los síntomas ansiosos con una media de 0,27, seguidos nuevamente por cefalea, que presenta una media de 0,23. Se destaca una presencia más alta de relajación en comparación con el audio B (media de 0,10). En relación a los parámetros del error típico de la media, la tinnitus y los síntomas ansiosos fueron los únicos que cumplen los requisitos para que su presencia sea considerada significativa, con la cefalea estando cerca de cumplirlos también. El resto de síntomas no cumple con los requerimientos para ser considerados significativos.

De esta manera a pesar de que el audio A presenta una mayor prevalencia en el síntoma de cefalea la mayor parte de los sujetos lo considera como el más agradable, indicando también que es la frecuencia de onda que presenta mayor relajación en los sujetos. Existe la posibilidad de que estos resultados se expliquen debido que el promedio de tinnitus del audio A es el más bajo de todos, siendo este el síntoma que produce mayor malestar en los participantes.

Es importante destacar que la relajación no es una categoría de efectos adversos, por el contrario, son considerados efectos agradables para los participantes. Su presencia en los testimonios de los entrevistados nos permite además definir cuál

de los audios puede ser percibido como el más agradable, al presentar la mayor cantidad de manifestaciones de ese síntoma.

Tabla 9.
Prueba T para una muestra expuesta al audio A (100 - 140 Hz.)

| | Valor de prueba = 0.05 | | | | | |
|----------------------|------------------------|----------|------------------|----------|----------------------------|----------|
| | t | | Sig. (bilateral) | | 95% Intervalo de confianza | |
| | Inferior | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Superior |
| Tinnitus | 2,938 | 29 | ,006 | ,250 | ,08 | ,42 |
| Cefalea | 3,847 | 29 | ,001 | ,350 | ,16 | ,54 |
| Mareos | 1,320 | 29 | ,197 | ,083 | -,05 | ,21 |
| Síntomas ansiosos | 2,019 | 29 | ,053 | ,150 | ,00 | ,30 |
| Relajación | 1,320 | 29 | ,197 | ,083 | -,05 | ,21 |
| Escalofríos | ,898 | 29 | ,377 | ,050 | -,06 | ,16 |
| Ilusiones auditivas. | 1,320 | 29 | ,197 | ,083 | -,05 | ,21 |

La tabla muestra los valores de t student, diferencia de medias e intervalo de confianza obtenidos en SPSS para cada categoría de síntomas encontrados en el estudio, específicas al audio A.

Todos los síntomas están en rangos normales al valor asignado, siendo los síntomas de tinnitus, cefalea, mareos, síntomas ansiosos, relajación, escalofríos e ilusiones auditivas, síntomas típicos que pueden aparecer debido a la exposición de las ondas en rango 100 - 140 Hz.

Tabla 10.
Prueba T para una muestra expuesta al audio B (200 - 240 Hz.)

| | Valor de prueba = 0.05 | | | | | |
|----------------------|------------------------|----------|------------------|----------|----------------------------|----------|
| | t | | Sig. (bilateral) | | 95% Intervalo de confianza | |
| | Inferior | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Superior |
| Tinnitus | 5,615 | 29 | ,000 | ,517 | ,33 | ,70 |
| Cefalea | 1,686 | 29 | ,103 | ,117 | -,02 | ,26 |
| Mareos | ,898 | 29 | ,377 | ,050 | -,06 | ,16 |
| Síntomas ansiosos | 2,019 | 29 | ,053 | ,150 | ,00 | ,30 |
| Relajación | -,500 | 29 | ,621 | -,017 | -,08 | ,05 |
| Escalofríos | ,360 | 29 | ,722 | ,017 | -,08 | ,11 |
| Ilusiones auditivas. | 5,615 | 29 | ,000 | ,517 | ,33 | ,70 |

La tabla muestra los valores de t student, diferencia de medias e intervalo de confianza obtenidos en SPSS para cada categoría de síntomas encontrados en el estudio, específicas al audio B.

Los síntomas que están en rangos normales al valor asignado, son tinnitus, cefalea, mareos, síntomas ansiosos y las ilusiones auditivas son síntomas típicos que pueden aparecer debido a la exposición de las ondas en rango 200 - 240 Hz. Pero relajación, está en el límite del valor asignado a la prueba, pudiendo ser síntomas aislados que no tengan nada que ver con la administración o pueden ser síntomas que se asocien a la exposición de las ondas pero de muy baja frecuencia.

Tabla 11.
Prueba T para una muestra expuesta al audio C (300 - 340 Hz.)

| | Valor de prueba = 0.05 | | | | | |
|-------------------------|------------------------|----------|---------------------|----------------------|-------------------------------|----------|
| | t | gl | Sig. (bilateral) | Diferencia medias | 95% Intervalo de confianza | |
| | Inferior | Superior | Inferior | Superior | Inferior | Superior |
| Tinnitus | 5,217 | 29 | ,000 | ,483 | ,29 | ,67 |
| Cefalea | 2,334 | 29 | ,027 | ,183 | ,02 | ,34 |
| Mareos | 1,686 | 29 | ,103 | ,117 | -,02 | ,26 |
| Síntomas ansiosos | 2,638 | 29 | ,013 | ,217 | ,05 | ,38 |
| Relajación | ,898 | 29 | ,377 | ,050 | -,06 | ,16 |
| Escalofríos | -,500 | 29 | ,621 | -,017 | -,08 | ,05 |
| Ilusiones auditivas. | -,500 | 29 | ,621 | -,017 | -,08 | ,05 |

La tabla muestra los valores de t student, diferencia de medias e intervalo de confianza obtenidos en SPSS para cada categoría de síntomas encontrados en el estudio, específicas al audio C.

Los síntomas que están en rangos normales al valor asignado, son tinnitus, cefalea, mareos, síntomas ansiosos y relajación; siendo síntomas típicos que pueden aparecer debido a la exposición de las ondas en rango 300 - 340 Hz. Pero los escalofríos y las ilusiones auditivas están en el límite del valor asignado a la prueba, pudiendo ser síntomas aislados que no tengan nada que ver con la administración o pueden ser síntomas que se asocien a la exposición de las ondas pero de muy baja frecuencia.

CONCLUSIÓN

En base a la información obtenida, se puede concluir que la utilización de ondas binaurales de tipo sonoro es una estrategia segura para utilizarse en seres humanos en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer.

Según el criterio de gravedad de los síntomas, utilizando como guía para la clasificación de los efectos adversos el Manual MSD, los síntomas adversos de gravedad leve no representan ningún peligro para los sujetos y no se requiere la suspensión o modificación del tratamiento, dejando en esta categoría a los síntomas de tinnitus, cefalea y escalofríos, ya que cumplen con los requisitos mencionados. Por su parte los síntomas en las categorías de mareos, síntomas ansiosos e ilusiones auditivas se encuentran clasificados como de gravedad moderada, debido a que, a pesar de no poner en riesgo la seguridad de la vida del paciente, pueden generar problemas en la vida cotidiana y en caso de presentarse se recomendará una modificación en el tratamiento, sin que sea necesaria su suspensión. La relajación se toma como un síntoma favorable para el tratamiento y para mejorar la adherencia, siendo asociada mayormente a las frecuencias de baja intensidad.

También se puede concluir que las ondas binaurales en el rango de frecuencia de 100 - 140 Hz., son percibidas como las más agradables por un 66,7% de los sujetos. En función a esto, ésta onda tiene la mayor probabilidad de generar efectos adversos leves y tolerables, y de generar un efecto positivo, la relajación, a los sujetos que participen en futuras etapas del ensayo clínico.

DISCUSIÓN

Las ondas binaurales han sido utilizadas con distintos fines en los últimos años, desde una actividad recreativa hasta objeto de interés científico, pasando por la situación planteada en esta investigación, sobre si su uso es recomendado en tratamientos médicos. Si bien hasta ahora ha habido registros de sus efectos positivos, no se puede dejar de lado la posibilidad de aparición de efectos adversos que sean contraindicados al tratamiento y los resultados esperados de éste.

Los resultados de este estudio indican que las ondas binaurales producen efectos adversos de intensidad leve, presentándose de manera infrecuente efectos adversos de intensidad moderada. Es importante recalcar que a pesar de que el grado de severidad de los efectos adversos puede ser considerada como baja, la prevalencia de estos efectos es alta presentándose al menos un efecto en la mayoría de los voluntarios, lo que significa que en futuras investigaciones hay que tener en cuenta esto al momento de planear y realizar tratamientos que utilicen esta tecnología.

Respecto a las limitaciones de este trabajo podemos decir que, debido a que solo se evaluaron los efectos adversos producidos por las ondas binaurales en un momento específico del tiempo, se desconoce si existen o no efectos adversos producidos por la exposición prolongada en el tiempo a estas ondas. Otra limitación del estudio se encuentra en su método de enmascaramiento el cual es de carácter simple, es decir, los sujetos que participan del estudio desconocen el estímulo al cual están siendo expuestos, sin embargo, los investigadores si saben que es lo que están administrando. Para aumentar la confiabilidad y evitar sesgos por parte del equipo de investigación, en futuras etapas del ensayo se vuelve relevante realizar un proceso de doble enmascaramiento o doble ciego.

También es necesario indicar que este ensayo corresponde a la primera de cuatro etapas de los ensayos clínicos, abriendo la necesidad de realizar nuevos

trabajos correspondientes a las fases siguientes para completar el proceso de este tipo de investigación.

En ese sentido este estudio sirve como una base con la cual se podrá realizar la segunda etapa de los ensayos clínicos la cual tiene como objetivo descubrir si las ondas binaurales producen los efectos deseados a largo plazo para crear un posible tratamiento a la enfermedad de Alzheimer, evaluando la eficacia de esta técnica con sujetos que presenten dicha enfermedad. Si los resultados de dicha investigación demuestran ser positivos, las ondas binaurales se podrían convertir en una técnica de tratamiento especialmente útil para las primeras etapas del Alzheimer.

REFERENCIAS

- Ala, T., Ahmadi-Pajouh, M., & Nasrabadi, A. (2018). Cumulative effects of theta binaural beats on brain power and functional connectivity. *Biomedical Signal Processing and Control*. 42.
- Ambudkar, B., Repe, M., Ali, S. A., Pandit, V., & Ayesha, M. (2020). State of Mind Analysis using Brainwaves. In 2020 12th International Conference on Computational Intelligence and Communication Networks (CICN). IEEE
- Aznar C., J. A., A. C. (2012). LAS ONDAS CEREBRALES. Psicología de la percepción visual Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona.
- Beauchene, C., Abaid, N., Moran, R., Diana, R.A & Leonessa, A. (2016). El efecto de los latidos binaurales sobre la memoria de trabajo visuoespacial y la conectividad cortical. *PLoS One*. 11 (11).
- Craig, A., Tran, Y., Wijesuriya, N & Nguyen, H. (2012). Regional brain wave activity changes associated with fatigue. *Psychophysiology*. 49(4).
- García, J. A., López, J. C., Jiménez, F., Ramírez, Y., Lino, L. & Reding, A. (2014). Metodología de la investigación bioestadística y bioinformática en ciencias médicas y de la salud. Vol Edición, 2.
- García, M. (2019). Resumen de Investigación: Estudios Controlados. The National Rehabilitation Information Center (NARIC).

- Guajardo, G., Tijoux M.e., Abusleme M.t. (ed) (2015). La construcción social de las demencias en las personas mayores de la Región Metropolitana, Chile. Santiago de Chile: SENAMA, FLACSO Chile, Instituto Chileno de terapia Familiar.
- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D., Gavaghan, D. & McQuay, H. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials.* 17(1)
- Lane, J., Kasian, S., Owens, J., & Marsh, G. (1998). Binaural auditory beats affect vigilance performance and mood. *Physiology & behavior.* 63(2)
- Manual MSD versión para profesionales. (2018). Reacciones Adversas A Los Fármacos - Farmacología Clínica - Manual MSD Versión Para Profesionales. [Tabla].
- Manterola, C. & Otzen, T. (2015a). Estudios experimentales 1ª parte. El ensayo clínico. *Int. J. Morphol.* 33(1).
- Manterola, C. & Otzen, T. (2015b). Experimental Studies 2nd Part: Quasi-experimental Studies. *International Journal of Morphology.* 33(1).
- Martorell, A., Paulson, A., Suk, H., Abdurrob, F., Drummond, G., Guan, W. & Mangena, V. (2019). Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell.* 177(2).
- Mata, A., Frechilla, D. & del Río, J. (2010). Perspectivas sobre la hipótesis de la cascada del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología.* 50(11)

- Merck Sharp & Dohme Corp (MSD). (2019). Acerca de los Manuales MSD. Manual MSD versión para profesionales.
- Moncibays, Y. (2011). Sonido binaural: evolución histórica y nuevas perspectivas con los paisajes sonoros.
- Morales, F. (2012). Conozca 3 tipos de investigación: Descriptiva, Exploratoria y Explicativa.
- Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., & Helmchen, F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 308(5726)
- Pozo, D., Pozo, A., Vega, A. & Martín, G. (2011). Epilepsia fotosensible. *Revista Cubana de Pediatría*. 83(3)
- Rojas, S., Valencia, A. & Barrera, M. (2019). Efecto placebo y estimulación sonora binaural de ondas beta y theta en el rendimiento de una tarea de memoria de trabajo. *Rev.CES Psico*. 13(1)
- Romano, M., Nissen, MD., Del Huerto, N. & Parquet, C. (2007). Enfermedad de Alzheimer. *Revista de posgrado de la vía cátedra de medicina*. 75
- Salas, C. (2018). El Impacto del Ruido Blanco Binaural Con Oscilaciones de 100 a 750 Hz en la Memoria de Trabajo Visual a Corto Plazo y la Reactividad de Ondas Cerebrales Alfa y Beta.

Sciotto, E. & Niripil, E. (2014). Ondas cerebrales, conciencia y cognición.

Tani, A., Vagheggini, G., Moretti, F., Del Colombo, V., Lehle, J., Campana, S. & Tomaiuolo, F. (2020). Binaural Beats Reduce Postoperative Morphine Consumption in Older adults After Total Knee Replacement Surgery. *Alternative therapies in health and medicine.*