



Facultad de Psicología

Trabajo de Fin de máster	La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo o con enfermedad de Alzheimer
Modalidad "Revisión bibliográfica"	
Autora del TFM	Laura Dorado Nogueiras

Máster en Psicogerontología

Año 2015

Resumen

El propósito del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre los efectos de la estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD) en las funciones cognitivas de personas con deterioro cognitivo ligero (DCL) o con enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo general era determinar la utilidad y el alcance de la ETCD, como técnica neuromoduladora, en la mejora o la reversión del deterioro en algunas funciones cognitivas, en personas diagnosticadas con DCL o EA. Para ello se realizó una revisión sistemática, siguiendo los criterios de la declaración PRISMA.

Tras una breve introducción en la que se justifica la relevancia de la temática a estudio y de la revisión a realizar, se detalla el proceso de búsqueda de los estudios más relevantes. De esa búsqueda se seleccionaron 10 estudios experimentales, así como 9 revisiones sistemáticas y otros 8 artículos, que fueron abordados para el análisis de sus resultados, su comparación y la discusión de los mismos. A partir de dicha revisión se extraen conclusiones sobre la utilidad y eficacia de la ETCD en la mejora y/o reversión de los déficits cognitivos en pacientes con DCL y con EA. Se completa el trabajo con una propuesta de intervención con ETCD en personas con enfermedad de Alzheimer en fase moderada, a realizar en un futuro próximo.

Se trata de un campo de investigación muy reciente y, por tanto, poco explorado, lo que ha supuesto algunas limitaciones a la hora de realizar la revisión y valorar las características más deseables para la propuesta de intervención. Sin embargo, gracias al creciente interés por el tema, se abren líneas de trabajo para el futuro que permitirán, en última instancia, aumentar las posibilidades de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave:

Estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD), envejecimiento, deterioro cognitivo ligero (DCL), enfermedad de Alzheimer (EA), función cognitiva.

Resumo

O propósito do presente traballo foi realizar unha revisión sistemática da literatura científica sobre os efectos da estimulación transcraneal por corrente directa (ETCD) nas funcións cognitivas de persoas con deterioro cognitivo lixeiro (DCL) ou con enfermidade de Alzheimer (EA). O obxectivo xeral era determina-la utilidade e o alcance da ETCD, como técnica neuromoduladora, na mellora ou reversión do deterioro nalgunhas funcións cognitivas, en persoas diagnosticadas con DCL ou EA. Para isto realizouse unha revisión sistemática, seguindo os criterios da declaración PRISMA.

Tras unha breve introdución na que se xustifica a relevancia da temática a estudo e da revisión a realizar, detállase o procedemento de búsqueda dos estudos máis relevantes. Desa búsqueda seleccionáronse 10 estudos experimentais, así como 9 revisións sistemáticas e outros 8 artigos, que foron abordados para a análise dos seus resultados, a súa comparación e a discusión dos mesmos. A partir de dita revisión extraéronse conclusións sobre a utilidade e eficacia da ETCD na mellora e/ou reversión dos déficits cognitivos en pacientes con DCL e con EA. Complétase o traballo cunha proposta de intervención con estimulación transcraneal por corrente directa en persoas con enfermidade de Alzheimer en fase moderada, a realizar nun futuro próximo.

Trátase dun campo de investigación moi recente e, polo tanto, pouco explorado, o que supuxo algunhas limitacións á hora de realiza-la revisión e valorar as características máis desexables para a proposta de intervención. Porén, grazas ao crecente interese polo tema, abríronse liñas de traballo para o futuro que permitirán, en última instancia, aumenta-las posibilidades de tratamento da enfermidade de Alzheimer.

Palabras chave:

Estimulación transcraneal por corrente directa (ETCD), avellentamento, deterioro cognitivo lixeiro (DCL), enfermidade de Alzheimer (EA), función cognitiva.

Abstract

The goal of this paper was to make a systematic review of scientific literature about effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive functions, both in mild cognitive impairment (MCI) people or Alzheimer's disease (AD) patients. Our objective was to determine the tDCS usefulness and scope, as neuromodulation technique, on the improvement or reversion of cognitive functioning in MCI or AD patients. With this end, a systematic literature review following the PRISMA's statement criteria was carried out.

After a short introduction in which we justify the relevance of the topic to study and review to be carried out, we describe the searching process of the most relevant studies considered. A total of 10 experimental studies, 9 systematic reviews and 8 other items were selected, which were addressed in the analysis, comparison and discussion of the results. As a result, some conclusions were extracted about the usefulness and effectiveness of the tDCS in the improvement and / or reversal of cognitive deficits in patients with MCI and AD. Finally, we include a proposal for intervention with tDCS in people with moderate Alzheimer's disease, to be carried out in the near future.

This is a very new and unexplored field of research, which has meant some limitations when performing the review and evaluates the most desirable characteristics for the intervention proposal. However, thanks to the growing interest in the subject, several future research will allow, ultimately, increase the chances of treating Alzheimer's disease.

Keywords:

Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS), aging, mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease (AD), cognitive function.

Índice

Resumen	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice	v
Introducción	1
1. Justificación.....	1
2. El descubrimiento de la EA.....	6
3. Factores causales, de riesgo y protectores de la EA.....	8
4. El tratamiento de la EA.....	10
5. La estimulación transcraneal por corriente eléctrica directa (ETCD).....	11
Revisión sistemática	17
Objetivos.....	17
Metodología.....	18
Resultados.....	21
Discusión: Resumen de la evidencia.....	38
Propuesta de programa de intervención	42
Conclusiones	46
Referencias bibliográficas	47
Índice de figuras	50
Índice de tablas	51

Introducción

1. Justificación.

En los últimos años se ha venido desarrollando una línea de investigación resultante del interés que genera la utilidad de la técnica de estimulación eléctrica transcraneal no invasiva en la reversión de los déficits cognitivos de personas con deterioro cognitivo ligero (DCL) o con enfermedad de Alzheimer (EA). En el presente trabajo se aborda esta temática con el doble objetivo de valorar la potencial eficacia de dicha técnica en la mejora o reversión de los déficits cognitivos, y de hacer una propuesta de intervención basada en la revisión de los hallazgos más significativos encontrados hasta el momento.

La EA es una enfermedad cerebral responsable, en la actualidad, de la mayor parte de las demencias, entre un 60 y un 80% (Alzheimer's Association, 2015). Se trata de una entidad clínico-patológica neurodegenerativa caracterizada clínicamente por el deterioro progresivo de múltiples funciones cognitivas, entre ellas la memoria, el lenguaje, la resolución de problemas y otras, que afectan a la ejecución de las actividades de la vida diaria (AVDs). Patológicamente, la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles hipocampo-neocorticales dañan las neuronas afectando a su funcionamiento normal.

Hans Spinnler plantea un modelo neuropsicológico de acercamiento a las demencias, especialmente a la de tipo Alzheimer, en el que establece tres secciones longitudinales en la historia natural de la enfermedad: las alteraciones de memoria, las de las funciones instrumentales y las de las funciones de “control” (Muñoz Céspedes & Tirapu Ustárroz, 2008). En la Figura 1 se detallan las regiones afectadas en la EA así como las funciones cognitivas asociadas a estos cambios cerebrales.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

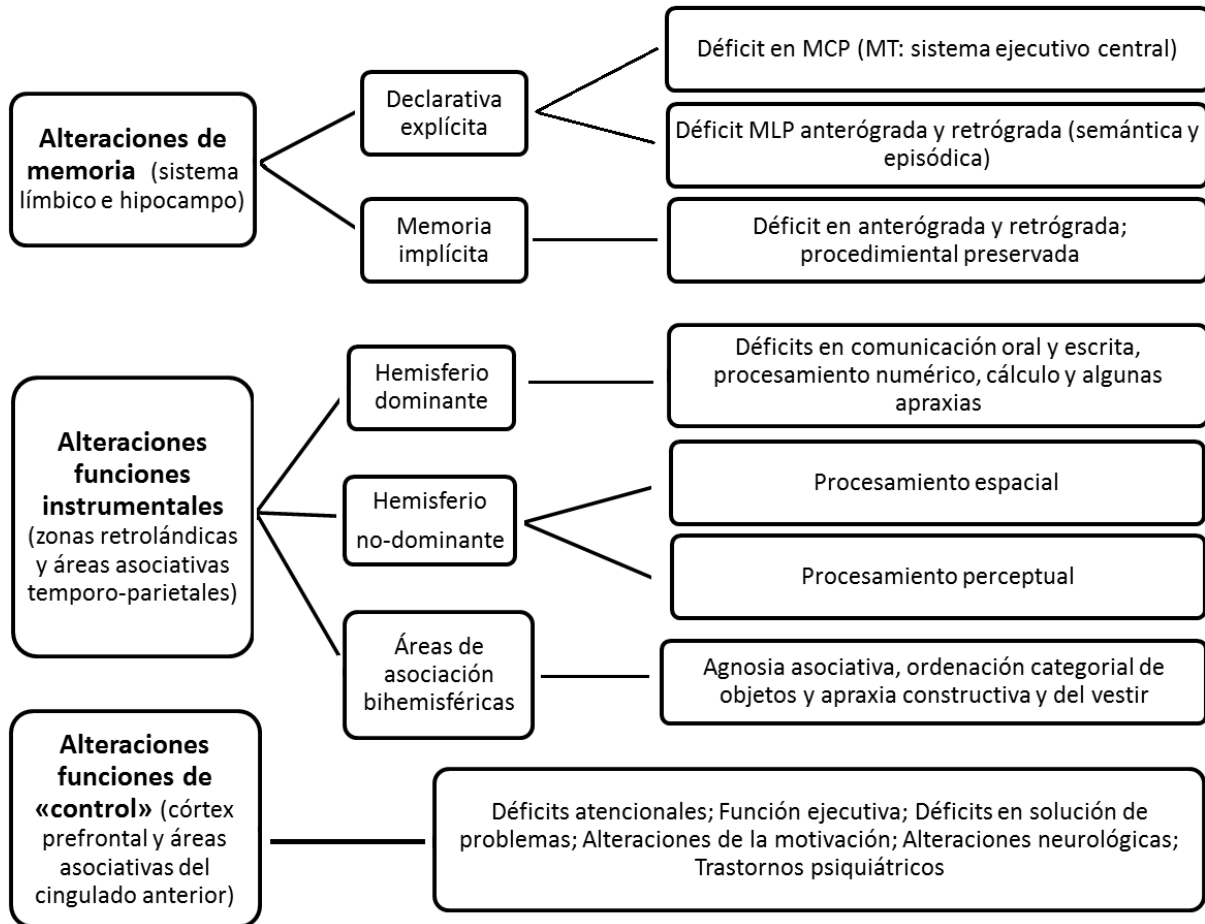


Figura 1. Esquema de las alteraciones cerebrales y los déficits cognitivos asociados. Basado en el modelo de Hans Spinnler (Muñoz Céspedes & Tirapu Ustárrroz, 2008).

Existe una gran variabilidad interpersonal en el ritmo de avance de los síntomas de deterioro ligero a moderado o a severo. El síntoma inicial más común es la afectación gradual de la habilidad de recordar nueva información (Alzheimer’s Association, 2015). Conforme la enfermedad avanza, las habilidades funcionales y cognitivas se deterioran. Las personas suelen necesitar ayuda en las AVDs, por ejemplo en el aseo, el vestido, la comida o el uso del baño, además pierden habilidades comunicativas, no reconocen a las personas de su entorno inmediato, y terminan por necesitar cuidado constante las 24 horas del día.

Para determinar si un individuo tiene demencia tipo Alzheimer los médicos se refieren a menudo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). La Laura Dorado Nogueiras

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

última edición del manual, DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), clasifica la demencia como un trastorno neurocognitivo. De este modo la demencia puede ser entendida como un trastorno cognitivo mayor o menor. Para diferenciar estas dos categorías, se deben tener en cuenta como criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo mayor: el deterioro significativo en la vida diaria interfiriendo en la independencia para la realización de AVDs. Sin embargo, para cumplir los criterios diagnósticos según el DSM-5 de trastorno cognitivo menor, la persona debe mostrar evidencia de deterioro cognitivo modesto o ligero, pero sin que éste interfiera en las actividades cotidianas, aunque sí supongan un esfuerzo cognitivo mayor.

Esta clasificación supuso un cambio importante con respecto a la que organizaba el DSM en su edición anterior (American Psychiatric Association, 2000), que no graduaba la magnitud de la interferencia funcional ni diferenciaba entre diagnóstico probable o posible. Frente a esto sí diferenciaba si era de inicio temprano o tardío, en función de la edad de diagnóstico, y si estaba acompañada de trastornos conductuales. Para comparar los criterios diagnósticos de ambas versiones del DSM, ver Tabla 1.

Tabla 1. Comparativa de criterios diagnósticos para la EA del manual DSM en sus ediciones IV TR y V

Criterios diagnósticos EA según el DSM-IV TR		Criterios diagnósticos EA según el DSM-V	
<i>Demencia tipo Alzheimer</i>		<i>Trastorno neurocognitivo mayor tipo alzheimer</i>	<i>Trastorno neurocognitivo leve tipo alzheimer</i>
<p>A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. deterioro de la memoria (para aprender nueva información o recordar la aprendida previamente) 2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas: <ol style="list-style-type: none"> (a) afasia (b) apraxia (c) agnosia (d) alteración de la ejecución 		A. Cumplir criterios de trastorno neurocognitivo mayor	A. Cumplir criterios de trastorno neurocognitivo leve
B. Deterioro significativo de la actividad laboral o social con respecto al nivel previo de actividad.		B. Inicio insidioso y progresión gradual en, al menos, dos dominios cognitivos.	
C. Inicio gradual y deterioro cognoscitivo continuo.		<p>C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:</p> <p>Probable: Si aparece algo de lo siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencias de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en antecedentes familiares o pruebas genéticas. 2. Aparecen los tres siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Evidencias claras de declive de memoria y aprendizaje, y por lo menos otro dominio cognitivo. b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas. c. Sin evidencias de una etiología mixta. <p>Posible: No cumple criterios para probable</p>	
D. Los déficit cognoscitivos no se deben a: <ol style="list-style-type: none"> 1. otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos 2. enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia 3. enfermedades inducidas por sustancias 			
E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.			
F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I.			
<i>De inicio temprano:</i> 65 años o antes	<i>De inicio tardío:</i> después de los 65 años	D. No se explica mejor por enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, efectos de sustancias o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.	
Especificar: <ul style="list-style-type: none"> Con delirium Con ideas delirantes Con estado de ánimo depresivo No complicado 			

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Además de la clasificación del DSM también existe otro recurso para evaluar la EA. En el año 2011, el National Institute on Aging (NIA) y la Alzheimer's Association propusieron criterios revisados y directrices para el diagnóstico de la EA (Alzheimer's Association, 2015). La versión previa de esta publicación (McKhann et al., 1984) se basaba en el juicio clínico del médico sobre la causa de los síntomas del individuo, teniendo en cuenta los informes, del paciente y sus familiares, los resultados de pruebas cognitivas y las medidas neurológicas generales. La nueva versión incorpora dos cambios sustanciales:

1. Identifica tres estadios de la EA:

El estadio de EA preclínico, en el que los individuos presentan cambios cerebrales medibles, en el fluido cerebroespinal y/o biomarcadores, pero todavía no presentan evidencia de síntomas cognitivos. Este estadio puede manifestarse incluso 20 años antes de los primeros síntomas observables de la enfermedad.

El DCL debido a EA, en el que el individuo presenta cambios medios pero medibles en las habilidades de pensamiento, evidentes para el individuo y su entorno próximo, pero que no afectan a las AVDs.

Por último, la demencia debida a EA se caracteriza por un pérdida notable de memoria, pensamiento y síntomas comportamentales que deterioran las habilidades personales necesarias para las AVDs.

2. Incorpora las pruebas de biomarcadores, como indicadores de la presencia o ausencia de enfermedad, o del riesgo a desarrollarla. En los criterios de esta edición se incluyen dos categorías de biomarcadores: los que muestran el nivel de acumulación cerebral de beta-amiloide y los que muestran que las neuronas están lesionadas o en proceso de deterioro.

Se cree que muchos de los tratamientos futuros para ralentizar o detener la progresión de la EA serán más efectivos cuando se administren en las fases preclínica o DCL. En este sentido los biomarcadores son clave para identificar a los individuos en estas fases tempranas.

2. El descubrimiento de la EA.

La primera descripción científica de la EA fue presentada en el año 1906, por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer, bajo el título “*Sobre un proceso patológico peculiar grave de la corteza cerebral*” (Hopffgarten, 2014).

El caso al que se hacía referencia era el de Auguste D., una mujer que en 1901 ingresa en la Institución para Enfermos Mentales y Epilépticos de Frankfurt, a los 51 años, mostrando un delirio celotípico, acompañado de disminución de la memoria, deambulación, miedo ante la presencia de personas familiares y ocultamiento de objetos en lugares que luego no podía recordar. Ya en la Institución, se evidenció la desorientación temporo-espacial, el trastorno del lenguaje con problemas de comprensión y expresión oral, y la presencia de alucinaciones, conductas obsesivas y síntomas delirantes. A nivel funcional llegó a ser una enferma totalmente dependiente que en los últimos años de su vida adoptaba y mantenía una posición constante de tipo fetal (Dahm, 2010).

En 1906 Auguste D. fallece, al tiempo que Alzheimer colaboraba con Emil Kraepelin en Múnich. Alzheimer, intrigado porque el caso parecía no encajar con ningún diagnóstico de la época, solicitó examinar el cerebro de la paciente y realizó un estudio histopatológico (Dahm, 2010). En las muestras de tejido encontró una pronunciada atrofia en amplias regiones cerebrales, que respondía a la masiva mortandad de neuronas. Seccionó y tiñó partes para aumentar el relieve microscópico de la morfología cerebral y, de esta manera, constató la presencia de depósitos extracelulares de una sustancia gomosa que formaba placas por toda la corteza cerebral (actualmente denominadas placas seniles o placas amiloideas, formadas por acúmulos de péptidos beta-amiloides); así como ovillos neurofibrilares intraneuronales (agregados insolubles de proteína tau) (ver Figuras 2 y 3).

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.



Figura 2. Preparaciones originales de Alois Alzheimer que muestran las fases de formación de los ovillos neurofibrilares. Imagen adaptada de Dahm (2010).

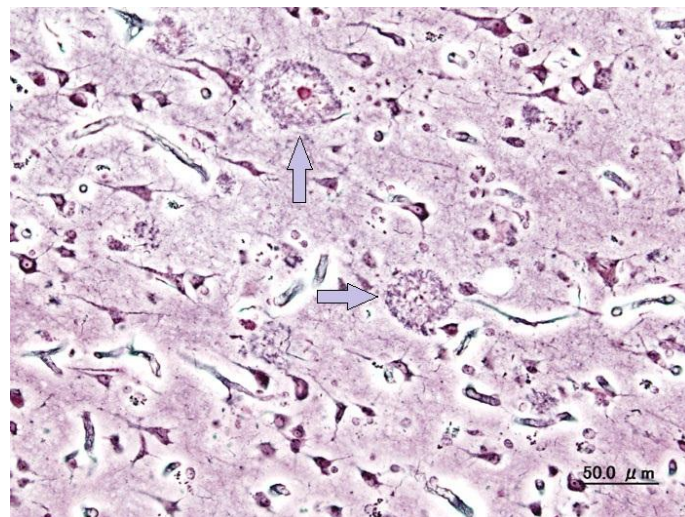


Figura 3. Corte de tejido neural teñido en el que se señalan las placas seniles. Imagen adaptada de Wikimedia.

Actualmente se cree que la acumulación de proteína beta-amiloide en placas en el exterior de las neuronas y la acumulación en forma de ovillos de la proteína tau dentro de las neuronas, son dos de los cambios cerebrales más severos que contribuyen al desarrollo de la EA. La presencia de estos componentes afecta a la comunicación neuronal, en el caso de las placas seniles provocando la muerte de neuronas, con lo que el número de sinapsis disminuye y la transferencia de información empieza a fallar. Por otra parte, los ovillos neurofibrilares de tau bloquean el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales dentro de las neuronas, contribuyendo también a la muerte celular.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Volviendo al caso de Auguste D., tanto el cuadro sintomatológico como las anomalías encontradas en su cerebro recordaban a la demencia senil, sin embargo existían dos diferencias importantes: en primer lugar la edad de Auguste D. era mucho menor que la de los individuos con este diagnóstico y, por otra parte, los cambios anatomopatológicos eran mucho más destacados.

Finalmente fue Kraepelin quien acuñó en 1910 el término Enfermedad de Alzheimer en la octava edición de su Manual de Psiquiatría (Hopffgarten, 2014).

Todavía hoy, más de 100 años después de la descripción original de Alois Alzheimer, el diagnóstico definitivo de la Enfermedad de Alzheimer (EA) sólo puede hacerse mediante el estudio histológico postmortem, dada la ausencia de marcadores biológicos específicos.

A pesar de que en el momento de su presentación a la comunidad científica, el caso de Auguste D. no despertara demasiado interés ni fuese objeto de debate, a día de hoy se considera un hecho histórico ya que responde a la primera descripción de una enfermedad que llega a afectar en la actualidad a cerca de 40 millones de personas en todo el mundo. Entre un 40% y un 80% de todos los casos de demencia son producidos por la EA, pudiendo acercarse la cifra al 90% teniendo en cuenta la existencia de formas “mixtas” con otras patologías, como la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, etc. (Yaguas et al., 2007). En España y en Galicia los datos más recientes indican que entre el 5.5 y el 10% de las personas mayores de 65 años padecen EA (Sociedade Galega de Xeriatría e Xerontoloxía, 2014; Yaguas et al., 2007).

3. Factores causales, de riesgo y protectores de la EA.

En cuanto a las causas de la EA a día de hoy son desconocidas, pero existen varios factores a tener en cuenta (Alzheimer’s Association, 2015). En torno al 1% de los casos de EA son resultado del cambio anormal en la secuencia de pares químicos de un gen específico. En este caso las mutaciones afectan al gen de la proteína precursora de amiloide (APP) y los genes para las proteínas presenilina 1 y 2. Quienes hereden las

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

mutaciones de estos genes tienen asegurado el desarrollo de la EA, en la mayor parte de los casos después de los 65 años, pero puede llegar a darse incluso antes de los 30.

Con la excepción de los casos raros de EA causados por mutaciones genéticas, los expertos creen que la EA, como otras enfermedades crónicas, se desarrolla como resultado de múltiples factores. Entre ellos, en la actualidad podemos hablar de:

- La edad. La mayor parte de pacientes con EA son diagnosticados después de los 65 años, aunque los menores de esa edad también pueden desarrollar la enfermedad, pero los casos son mucho más aislados. Es importante matizar que la EA es una patología, por lo que no constituye una parte del envejecimiento normal y, por ello, la edad por sí sola, no es causa suficiente de la enfermedad.
- La apolipoproteína E (APOE) se hereda de cada progenitor en una de las siguientes formas: en el gen $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ o $\epsilon 4$. La forma $\epsilon 3$ es la más común en los EEUU, le sigue la $\epsilon 4$ y por último $\epsilon 2$. Los individuos que portan la forma $\epsilon 4$ aumentan en uno el riesgo de desarrollar EA, frente a los que portan la forma $\epsilon 3$. Por otra parte, la forma $\epsilon 2$ puede reducir en uno el riesgo a desarrollar EA en comparación con los portadores de $\epsilon 3$. Además del riesgo a desarrollar la enfermedad, la forma $\epsilon 4$ también se ha relacionado con un inicio temprano de la misma.
- La historia familiar. A pesar de no ser una enfermedad hereditaria, los individuos cuyos padres o hermanos la hayan padecido tienen mayor probabilidad de desarrollar la EA frente a quien no tiene esa relación de primer grado. Este incremento del riesgo asociado con tener un historial familiar de EA no se explica totalmente por los factores genéticos comentados.
- Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular también están asociados con un mayor riesgo de demencia. Estos factores incluyen el tabaco, la obesidad en la edad adulta, la diabetes, la hipertensión y el colesterol. De la misma forma, los factores que protegen el corazón, como la actividad física o la dieta baja en grasas saturadas y rica en frutas y verduras, también protegen el cerebro y reducen el riesgo de desarrollar EA y otras demencias. Dada la naturaleza de los factores de riesgo, muchos de ellos pueden ser modificables, de ahí la importancia de instaurar hábitos de vida saludables.
- Educación. Algunos investigadores hablan de la educación formal como factor protector contra la EA y otras demencias debido a la llamada *reserva cognitiva*, con

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

la que se incrementan las conexiones entre neuronas permitiendo al cerebro compensar los cambios tempranos de la EA usando rutas alternativas de comunicación interneuronal para completar una tarea cognitiva.

- La reserva cognitiva, además del nivel educativo está constituida por otros factores, algunos autores se refieren a las ocupaciones mentalmente estimulantes, el mantenimiento de relaciones sociales y la actividad cognitiva. Todos estos componentes podrían relacionarse con una reducción del riesgo de desarrollar EA u otras demencias.
- Por último, el daño cerebral como consecuencia de un traumatismo aumenta el riesgo de desarrollar demencias. En el caso del daño moderado, el riesgo se duplicaría, mientras que si se trata de daño severo la probabilidad se multiplica por 4.5. La evidencia sugiere que repetidos traumatismos pueden promover enfermedades neurodegenerativas.

4. El tratamiento de la EA.

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la EA y las intervenciones más exitosas, incluidas las farmacológicas, pueden, en el mejor de los casos, retrasar la progresión en 6-12 meses para la mitad de los pacientes (Demirtas-Tatlidede, Vahabzadeh-Hagh & Pascual-Leone, 2013).

Algunos de los factores que dificultan el desarrollo de tratamientos efectivos para la EA incluyen el elevado coste de desarrollar un fármaco, el relativo largo plazo necesario para observar la progresión de la enfermedad, y la estructura cerebral, que es protegida por la barrera de sangre cerebral, que tan sólo algunos medicamentos pueden atravesar (Alzheimer's Association, 2015).

En cuanto a las terapias no farmacológicas, incluyen aproximaciones que no utilizan la medicación, por ejemplo la musicoterapia o la reminiscencia, y al igual que las anteriores, no han mostrado que alteren el curso de la EA. Se emplean para mantener o mejorar las funciones cognitivas, las habilidades para mantener el desempeño de las actividades de la vida diaria, mejorar la calidad de vida o reducir los síntomas comportamentales como la depresión, la apatía, problemas del sueño, agitación y

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

agresividad. En la actualidad es necesaria más investigación sobre las terapias no farmacológicas para evaluar su efectividad en estudios aleatorizados controlados.

Un abordaje terapéutico novedoso, complementario a la farmacología para la EA, es la estimulación electromagnética cerebral no invasiva, que en las últimas décadas ha generado gran interés ya que permite modular la excitabilidad y la plasticidad cortical. Esto se traduce en una habilidad por parte del sistema nervioso para reorganizar sus conexiones funcionales y estructuralmente, en respuesta a los cambios ambientales y adaptando, de esta manera, el circuito neuronal (Pilato et al., 2012)

5. La estimulación transcraneal por corriente eléctrica directa (ETCD).

Las técnicas más extendidas de estimulación cerebral no invasiva son la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación transcraneal por corriente eléctrica directa (ETCD) que han sido empleadas en la investigación neurocognitiva y cuya utilidad está siendo investigada actualmente, con prometedores resultados. A continuación se centra la descripción en la ETCD al tratarse de la temática de interés.

La ETCD es una técnica no invasiva que, mediante la aplicación de débiles corrientes eléctricas, permite inducir cambios en el potencial de membrana de las neuronas corticales, modular su excitabilidad y, consecuentemente, sus tasas de disparo, sin provocar potenciales de acción. En la actualidad está mostrando resultados prometedores al aplicarla en trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos, con lo que resulta interesante como reforzador de las funciones cognitivas en el tratamiento de la EA.

La aplicación de la ETCD surge de la combinación de dos corrientes eléctricas de baja intensidad (usualmente entre 0.5 y 2 mA) a través de electrodos de goma situados en el cuero cabelludo. En función de la polaridad de la corriente directa, se puede producir una despolarización de las membranas de las neuronas, o bien una hiperpolarización, posibilitando que las tasas de disparos de las neuronas se incrementen o decrezcan. Así, la ETCD anódica (ETCD-a) incrementa la excitabilidad cortical, mientras que la ETCD catódica (ETCD-c) la reduce (Flöel, 2014).

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

La duración de los efectos de la ETCD depende de la intensidad y duración de su aplicación. Algunos estudios sugieren que la repetición semanal de sesiones de ETCD puede incrementar la duración de sus efectos en los resultados conductuales (Boggio, Nunes, Rigonatti, Nitsche, Pascual-Leone & Fregni, 2007).

La “electricidad terapéutica” tiene unos orígenes antiguos, considerando que en la época de Hipócrates ya se utilizaban algunos animales, como por ejemplo el pez torpedo, en el tratamiento de algunas condiciones (Rostami et al., 2013). En el siglo XIX Galvani y Volta sentaron las bases del uso sistematizado de la electricidad con fines terapéuticos y a partir de entonces surgieron algunos estudios fundamentales en los que se desarrollaban métodos de aplicación de la estimulación cerebral.

Hitzig fue uno de los pioneros en utilizar la corriente continua para tratar la depresión. Junto con Fritsch, Hitzig demostró la correlación entre estimular diferentes áreas corticales y las distintas respuestas en el miembro contralateral.

Más tarde, Bishop y Erlanger condujeron un estudio sobre el efecto de la polaridad de las neuronas motoras, diferenciando los efectos de la ETCD anódica y catódica. En los años 60, Bindman descubrió que una corriente eléctrica de entre 0.1–0.5 μA podía producir un cambio suficiente en la excitabilidad neural en el córtex de ratas capaz de mantenerse por algunas horas tras el cese de la estimulación.

Más adelante, utilizando una muestra de gente sana, se encontró que la ETCD anódica incrementaba la alerta, el humor y la actividad motora, mientras que la ETCD catódica funcionaba con la apatía y la tranquilidad. Después de esto, se han seguido llevando a cabo más estudios para probar la eficacia del método, aunque el interés por la técnica no ha sido muy potente hasta la década de los 90. En la actualidad esta aproximación ofrece nuevas esperanzas de tratamiento, a la luz de los decepcionantes resultados de los estudios farmacológicos que muestran la falta de control sobre los síntomas de los pacientes que consumen psicotrópicos.

La ETCD ha demostrado ser una herramienta que mejora o facilita el aprendizaje (consolidación de aprendizaje implícito, aprendizaje de identificación de objetos ocultos en entornos naturales). Además estos efectos positivos se han extendido a otras funciones cognitivas, afectadas en las demencias, pero no directamente relacionadas con

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

la memoria. Es el caso del lenguaje (aprendizaje de nombres de objetos nuevos y ejecución en tareas de denominación), la capacidad visoespacial (aprendizaje de coordinación visomotora y búsqueda visual) y la atención y las funciones ejecutivas (FFEE), (tarea Stroop, tarea go/no-go, tareas de toma de decisiones y tareas de resolución de problemas verbales complejos). Estos efectos positivos sugieren su uso en patologías cerebrales. La ETCD puede incrementar el rendimiento en memoria, atención, habilidades visoespaciales, FFEE y lenguaje, con lo que es necesario investigar si esos efectos pueden ser transferibles a pacientes con EA (Boggio et al., 2011).

Además la ETCD cuenta con características que la hacen muy atractiva, como es el caso de su fácil utilización, ser una técnica no invasiva, fácil de utilizar, requiere poco tiempo por sesión, apenas produce incomodidad, es bien tolerada y barata.

El instrumental necesario para llevar a cabo una sesión de estimulación con ETCD es (Rostami et al., 2013):

- Dispositivo de ETCD. Se trata de un aparato eléctrico que funciona con pilas o batería y permite aplicar la cantidad necesaria de corriente eléctrica directa, de forma continua.
- Dos electrodos de goma conductora, recubiertos de esponja de celulosa, que constituyen el medio conductor por el que se aplica la corriente.
- Solución salina para empapar las esponjas de celulosa, por su carácter conductor permite un mayor contacto con la piel de la cabeza.
- Dos bandas elásticas para la cabeza. Se utilizan para sujetar los electrodos a la cabeza del sujeto.
- 2 Baterías de 9V, la fuente necesaria para generar la energía.
- Cables, situados entre el dispositivo y los electrodos, usados para guiar la energía eléctrica hasta los electrodos.
- Cinta de medición. Utilizada para determinar el lugar en el que se deben colocar los electrodos de estimulación.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

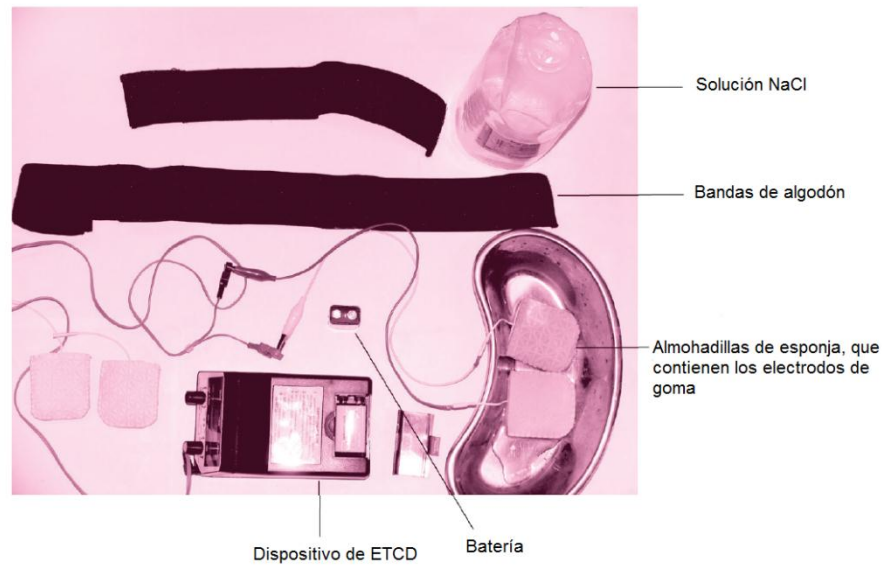


Figura 4. Elementos que constituyen un equipo de ETCD. Imagen adaptada de Rostami et al. (2013).

Para determinar la localización de los electrodos se ha establecido un sistema de referencia en el ámbito de la electroencefalografía: el sistema internacional 10-20, cuya distribución se representa en la Figura 5. Tomando como referencia la distancia entre Nasión e Inión, las localizaciones se distribuyen en porcentajes del 10 o 20% de esa distancia. Siguiendo una línea anteroposterior, se sitúan electrodos en puntos prefrontales (Fp), frontales (F), centrales (C), temporales (T), parietales (P) y occipitales (O). Además, estos puntos se distribuyen lateralmente, partiendo del centro hacia localizaciones distales. Los puntos se acompañan de una cifra: en el hemisferio izquierdo las cifras son impares, mientras que en el derecho son pares. De esta manera se establece una especie de mapa de coordenadas que permite situar, en el caso de la ETCD los electrodos anódico y catódico, en función del objetivo de estimulación.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

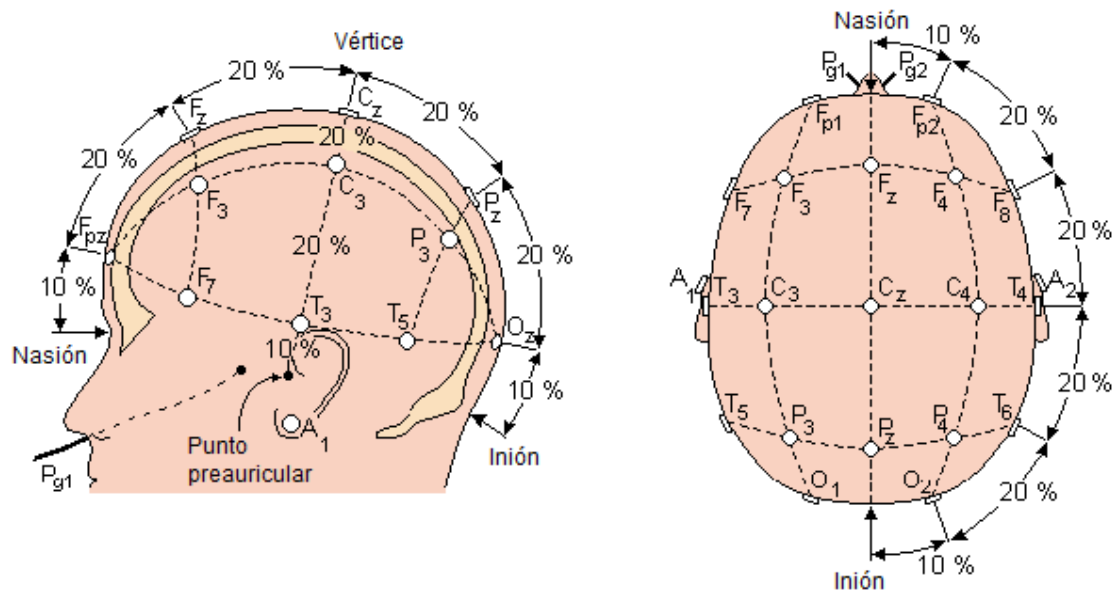


Figura 5. Sistema internacional 10-20 de colocación de electrodos. Los porcentajes indican la distancia proporcional con respecto a la distancia total entre Nasión e Inión. Imagen adaptada de Romo-Vázquez, Romo-Vázquez y Velez-Pérez (2012).

En cuanto a la metodología de aplicación de la ETCD, ésta varía en función del tamaño de los electrodos y su posición, la intensidad de la corriente, la duración de la estimulación, las sesiones por día y el intervalo entre sesiones (Díaz y Galdo, 2015). Se han elaborado diversos estudios para identificar la manera más adecuada de realizar la estimulación, y por norma general, el procedimiento que se sigue es el siguiente: se suele comenzar con una rampa creciente de intensidad de corriente de unos 30'' hasta alcanzar el nivel deseado para mantenerlo hasta el final de la sesión, que puede durar entre 10' y 20'. Para terminar se realiza una rampa de intensidad decreciente durante otros 30'' hasta finalizar la sesión.

Existe un tipo de estimulación conocida como subliminal en la que se incrementa la intensidad en intervalos de 0,1 mA hasta que el sujeto percibe un ligero hormigueo, con lo que se reduce la corriente en 0,3 mA y poco a poco se vuelve a aumentar. De esta manera se induce la mínima sensación de hormigueo posible. Este tipo de estimulación se suele utilizar en estudios en los que se quiere comparar el efecto de la ETCD con una estimulación placebo. En este tipo, tras la rampa creciente de estimulación, la corriente decrece hasta que cesa, de modo que los sujetos no pueden distinguir si están recibiendo estimulación o no.

Laura Dorado Nogueiras

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Por último, en cuanto a los aspectos de seguridad de la técnica, se ha demostrado que la utilización de estimulación de hasta 2 mA en una sesión de 20 minutos es segura. Los efectos adversos descritos pueden consistir en un ligero picor bajo los electrodos, fatiga, o dolor de cabeza, tanto durante la estimulación placebo como durante la real, y han sido observados tanto en sujetos sanos como en pacientes de diferentes trastornos neurológicos. Como criterios de exclusión para garantizar la seguridad del procedimiento se incluyen: los sujetos sometidos a neurocirugías recientes o con implantes metálicos en el cerebro; sujetos con piel sensible en el cuero cabelludo y riesgo de epilepsia. Además ciertos medicamentos, como los neurolépticos, antiepilépticos, antidepresivos, benzodiacepinas y L-Dopa, pueden modular los efectos de la ETCD, con lo que es especialmente importante tener en cuenta esta variable.

Además esta técnica sería combinable con otras intervenciones ya que la simplicidad de la aplicación y la sencillez del dispositivo lo facilitarían. A día de hoy no existen informes sobre efectos adversos severos al utilizar la ETCD y entre los efectos más comunes se incluyen un leve hormigueo, fatiga o un ligero picazón debajo de los electrodos (Elder & Taylor, 2014). La ETCD ha demostrado ser eficaz en la mejora de la memoria de reconocimiento en EA (Boggio, Khoury, Martins, Martins, de Macedo & Fregni, 2009; Boggio et al., 2012) y constituye una herramienta útil en la neurorehabilitación cognitiva de esta y otras patologías como la depresión, la enfermedad de Parkinson (EP) o los traumatismos.

Revisión sistemática

En la revisión sistemática que se describe a continuación se pretende dar cuenta de los estudios que ponen en relación el uso de la ETCD en pacientes situados en el espectro que abarca desde el DCL, como fase prodrómica de la demencia, y la EA.

Objetivos

El objetivo general de la revisión sistemática es determinar la utilidad y el alcance de la ETCD, como técnica neuromoduladora, en la mejora o reversión del deterioro en algunas funciones cognitivas, en personas diagnosticadas con DCL y en personas con enfermedad de Alzheimer en sus primeros estadios.

Objetivos específicos:

- Comprobar el volumen de estudios dedicados al empleo de la ETCD en pacientes con DCL o demencia tipo Alzheimer y extraer las claves del conocimiento actual.
- Observar si los intereses y objetivos de los grupos de investigación convergen.
- Identificar el perfil típico de participantes que componen las muestras de estudio.
- Comparar si existe unidad en el tipo de selección de la muestra por parte de los distintos grupos de investigación.
- Determinar la influencia de la polaridad, posición y tamaño de los electrodos de estimulación y referencia en los resultados de la intervención.
- Identificar la intensidad de estimulación que ha mostrado los resultados más significativos.
- Establecer correspondencias entre las áreas estimuladas y las funciones cognitivas que aumentan su rendimiento.
- Establecer hipótesis acerca de los resultados diferenciales que presentan los grupos de investigación.
- Discutir las fortalezas, limitaciones y enfoques futuros del campo de interés.

Metodología

Criterios de elegibilidad

Se establecieron las siguientes características que deberían cumplir los estudios para ser tenidos en cuenta:

- Participantes con trastorno neurocognitivo de tipo Alzheimer, incluyendo las fases más incipientes, DCL o trastorno neurocognitivo menor, así como la EA o trastorno neurocognitivo mayor tipo Alzheimer y la comparación de éstos con grupo control.
- Intervención mediante ETCD o en combinación con otras técnicas.
- Comparaciones de la intervención/no intervención con ETCD intragrupo, intergrupo o intrasujeto.
- Descripción del diseño del estudio y seguimiento de los resultados.
- Idiomas de las publicaciones: inglés o español.

Búsqueda

La estrategia completa de búsqueda electrónica se efectuó en tres bases de datos: Medline, Psycinfo y Web of Science, que fueron consultadas de forma similar. Debido al escaso volumen de resultados, la búsqueda se hizo a texto completo y sin restricciones temporales a partir de los siguientes descriptores: *TDCS*, *transcranial direct current stimulation*, *mild cognitive impairment*, *Alzheimer*, *TES*, *TACS* y *TRNS*.

Finalmente, en la última actualización de la búsqueda, a 26/3/15, se emplearon las siguientes combinaciones de descriptores:

- (tDCS OR transcranial direct current stimulation) AND mild cognitive impairment
- (tDCS OR transcranial direct current stimulation) AND (Alzheimer OR Alzheimer disease)

Selección de los estudios

Una vez realizadas las búsquedas en las distintas bases de datos se identificaron 103 citas, de las que 37 fueron eliminadas ya que estaban duplicadas. Las restantes (66) se cribaron por título y resumen, descartando de la búsqueda posterior las referencias que no se correspondieran con la temática de interés. Las razones por las que se descartaron citas en este momento del proceso fueron las siguientes:

Por temas, se incluían trabajos que no hacían referencia a la temática de interés, sino:

- Técnica de estimulación magnética transcraneal (EMT) en población con EA.
- Variables genéticas en EA.
- EMT-r en pacientes afásicos.
- ETCD en pacientes afásicos (sin referencia a la EA).
- ETCD en población sana, jóvenes y mayores.
- ETCD en población mayor sana.
- Daño por traumatismo cerebral y coma.
- Población no específica.
- ETCD en estrés postraumático.
- Población clínica: esquizofrenia.
- Metanálisis: 'Non-Cp copper'.

Por formato, se incluían exposiciones temáticas sin carácter experimental:

- Póster referente a una cita ya incluida.
- Idiomas no comprensibles (coreano y noruego).
- Libro sobre generalidades de la EA.
- Discurso de conferencia.
- Editorial.
- Libro sobre los trastornos del lenguaje.
- Patentes no relacionadas con la temática de interés.

Una vez descartadas estas citas (39), el número de referencias descendió a 27 y fueron contempladas a texto completo permitiendo discriminar los estudios experimentales

La estimulación transcranial por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

(10), las revisiones sistemáticas (9) y los artículos pertenecientes a otras categorías (8). Cada una de estas categorías juega un papel diferente en esta revisión: los estudios experimentales constituyen la base de la revisión sistemática, siendo éstos los trabajos que serán comparados entre sí. Las revisiones sistemáticas permiten comparar el proceso de elaboración de la propia revisión con las previamente elaboradas y así establecer puntos de acuerdo o discrepancias. Por último, artículos pertenecientes a otras categorías sirven como base teórica y de apoyo para elaborar la parte introductoria y de integración de resultados.

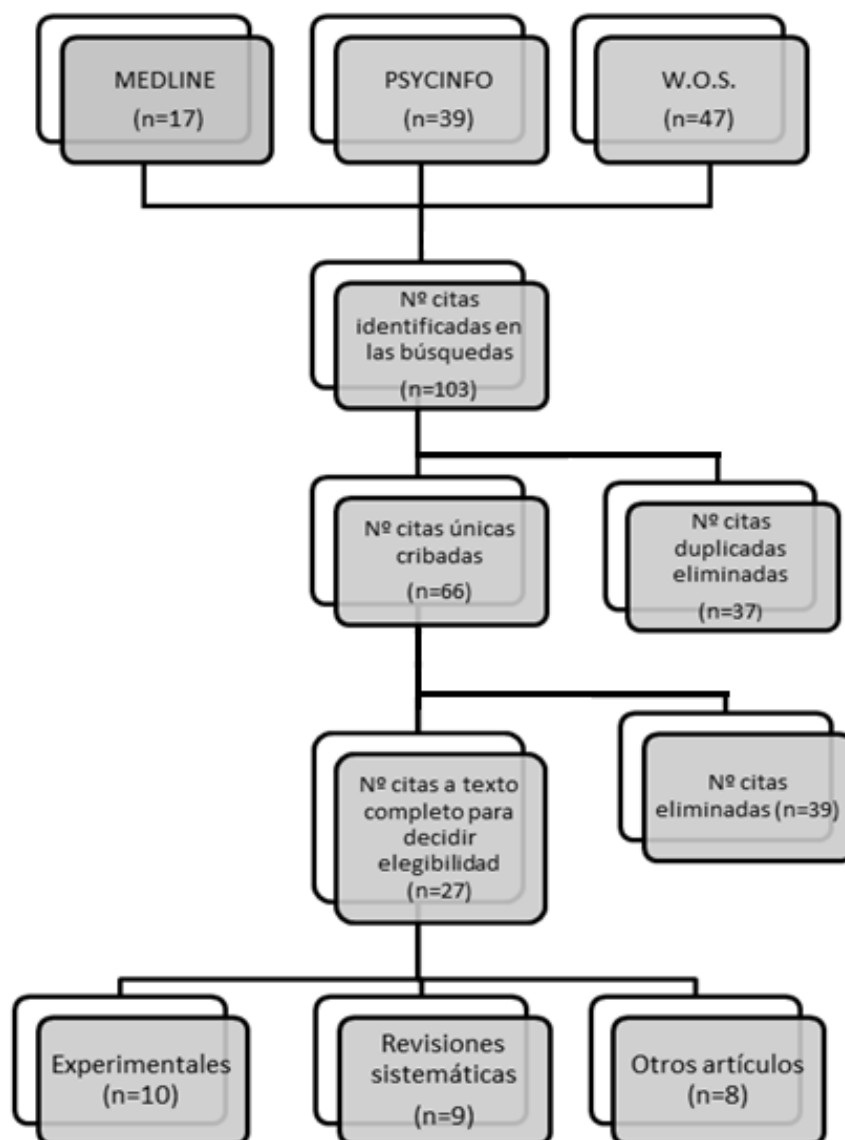


Figura 6. Diagrama de flujos del proceso selectivo de los estudios para la revisión sistemática.

Resultados

Los estudios empíricos publicados que relacionan la ETCD con el proceso patológico de la EA son muy recientes, siendo el más antiguo del año 2008. Se trata, por tanto, de un campo de investigación nuevo, que muestra evidencias prometedoras pero en el que todavía queda mucho por hacer.

La revisión sistemática ha dado cuenta de que los estudios elaborados hasta el momento se han centrado en investigar el funcionamiento cognitivo en general, y en particular en la memoria, la atención y el lenguaje, por ser los dominios generalmente más afectados en la EA, y, por otra parte, en síntomas neuropsiquiátricos también frecuentes en esta patología, como la apatía.

En cuanto a las áreas cerebrales estimuladas mediante esta técnica, la más investigada ha sido el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) izquierdo, que los investigadores han relacionado con el funcionamiento cognitivo general, la memoria episódica, la memoria como proceso de codificación y recuperación y la apatía. El córtex ténporo-parietal (CTP) y el córtex temporal (CT) han sido estimulados para evaluar su efecto en relación a la memoria episódica, mientras que el giro frontal inferior izquierdo se ha relacionado con la memoria semántica y el córtex prefrontal (CPF) con el lenguaje.

Se presentan, en forma de tablas sintéticas, las características más relevantes de los estudios experimentales y de revisión sistemática que fueron seleccionados. A continuación se describen los artículos incluidos en la revisión sistemática en función de características comunes, en concreto de las funciones cognitivas objeto de la intervención

Tabla 2. Estudios experimentales que ponen en relación la técnica de ETCD con el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Autores y año	Población de estudio y número de sujetos	Datos demográficos		Tipo de selección de la muestra	Proceso cognitivo estudiado	Medidas neuropsicológicas	Diseño del estudio				Resultados
		Edad	Sexo (%H)				Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición y tamaño del electrodo de referencia	Intensidad y duración	Nº sesiones	
Ferrucci et al. (2008)	EA probable n 10	75.2 ± 7.3	30	Aleatorizado controlado cruzado	Memoria episódica y atención visual	Tarea de reconocimiento de palabras (mod. Adas-cog) y tarea de atención visual	ETCD-a, ETCD-c y placebo, electrodos bilaterales en CTP	Músculo deltoides	1.5 mA, 15 min	3	↑ Memoria en reconocimiento de palabras tras ETCD-a y ↓ tras ETCD-c.
Boggio et al. (2009)	EA probable n 10	79.1 ± 8.8	40	Aleatorizado controlado cruzado	Memoria episódica, MT y At S	Tarea de Memoria de Reconocimiento Visual, Dígitos y Stroop.	ETCD-a y placebo en CPFDL izq. y córtex temporal izquierdo	Área supraorbital derecha	2 mA, 30 min	3	↑ Memoria visual de reconocimiento tras ETCD-a. Ausencia de efecto sobre MT y At S.
Cotelli et al. (2010)	EA n 14	----	----	Aleatorizado ciego	Denominación de acciones y objetos	Test para memoria, praxias, razonamiento, FFEE y lenguaje	ETCD y placebo en CPF	----	----	4 semanas	Posible efecto de la estimulación cerebral sobre CPF
Boggio et al. (2012)	EA probable	77.5 ± 6.9	50	Aleatorizado controlado	Memoria episódica,	MMSE, Adas-Cog, Tarea de Memoria de	ETCD-a vs placebo electrodos	Músculo deltoides	2 mA, 30 min	5	↑ Memoria visual de reconocimiento tras ETCD-a que

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

	n 15	80.6 ± 9.5	60.9	cruzado	MT y At S	Reconocimiento Visual y Tarea de Atención Visual	bilaterales en CTP				persiste 4 semanas
Cotelli et al. (2014)	EA leve o moderado n 36	76.6 ± 4.6	16.7	Aleatorizado doble ciego	Memoria asociativa, fases de codificación y recuperación	Tarea de Memoria asociación nombre-cara	ETCD-a sobre CPFDL izq. con EMIC Placebo sobre CPFDL izq. con EMIC ETCD-a sobre CPFDL izq. con EM	Músculo deltoideos derecho	2 mA, 25 min	10	↑ Memoria de asociación nombres y caras en los grupos que recibieron EMIC. No hay efecto significativo de la ETCD.
		74.7 ± 6.1	25								
		78.2 ± 5.2	16.7								
Khedr et al. (2014)	EA leve o moderado n 34	69.7 ±4.8	55.9	Aleatorizado doble ciego	Funciones cognitivas	MMSE, WAIS-III PE: P300, umbrales motores de reposo y activos y períodos de silencio cortical.	ETCD-a y ETCD-c y placebo en CPFDL izq.	ETCD-c	2 mA, 25 min	10	ETCD en CPFDL puede mejorar las funciones cognitivas y reducir la latencia de P300 pacientes con EA.
Meinzer et al. (2014)	DCL n 18	67.4 ± 7.3	61.1	Doble ciego cruzado controlado	Recuperación de memoria semántica	Tarea de recuperación semántica de la palabra. Resonancia magnética funcional	ETCD-a sobre el giro frontal inferior izquierdo vs placebo	Región supraorbital derecha	1 mA, 20 min	2	ETCD puede mejorar la disfunción cognitiva en DCL y revertir conexiones patológicas
	Mayores sanos n 18	69.6 ± 5.6	61.1								

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Penolazzi et al. (2014)	EA probable moderado n 1	60	100	Caso único, ciego, placebo controlado	Funciones cognitivas	Tarea de reconocimiento de palabra, de memoria de trabajo verbal, de fluidez fonética y de ejecución continua	ETCD-a y placebo en CPFDL izq. con entrenamiento en tareas cognitivas por ordenador	Región supraorbital derecha	2 mA, 20 min	10 diarias (2 semanas)	El entrenamiento y ETCD-a inducen efectos más estables en funcionamiento cognitivo frente al placebo
Suemoto et al. (2014)	EA moderado o probable con apatía n 40	79.4 ± 7.1	25	Ensayo clínico de grupo paralelo, doble ciego controlado	Apatía	Escala de Apatía de Starkstein Escala de Depresión de Cornell, INP, Escala de estrés del cuidador (INP) y ADAS-Cog,	ETCD-a en CPFDL izquierdo y ETCD-c en órbita derecha vs placebo	----	2 mA, 20 min	6	ETCD-a repetitivo en CPFDL izquierdo no fue efectivo para reducir la apatía de EA moderada
Yu et al. (2014)	Ratas inyectadas con <i>escopolamina</i> n 48	----	----	Asignados al azar	Comportamiento motor y nivel de acetilcolina	----	Sin tratamiento vs tratamiento con tacrina vs ETCD	----	0.1 mA, 20 min	40	ETCD tras inducción del DCL: efectos positivos en comportamiento, capacidad cognitiva, y cambio bioquímico

%H, porcentaje de hombres; EA, enfermedad de Alzheimer; n, muestra; mod., modificada; Adas-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive; ETCD-a, estimulación transcraneal por corriente directa anódica; ETCD-c, estimulación transcraneal por corriente directa catódica; CTP, córtex temporoparietal; mA, miliamperios; min, minutos; ↑, aumento significativo; ↓, descenso significativo; MT, memoria de trabajo; At S, atención selectiva; TR, tiempo de reacción; CPFDL, córtex prefrontal dorsolateral; FFEE; funciones ejecutivas; CPF, córtex prefrontal; EMIC, entrenamiento en memoria individualizado computarizado; EM, entrenamiento motor; PE, potenciales evocados; DCL, deterioro cognitivo ligero; INP, inventario neuropsiquiátrico

Tabla 3. Estudios de revisión que ponen en relación la técnica de ETCD con el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Autores y año	Objetivo de la revisión	Bases de datos empleadas (período de búsqueda)	Palabras clave	Nº citas para la síntesis cualitativa (temática)	Citas artículos ETCD en DCL o EA a los que hacen referencia	Resultados
Freitas et al. (2011)	Revisar los estudios que han aplicado estimulación no invasiva en EA.	Web of Science y Pubmed (hasta 30/11/2010)	'Alzheimer*' AND 'magnetic stimulation' OR 'direct current stimulation'	29 (24 aplicaciones diagnósticas de EMT en EA; 5 intervenciones terapéuticas EMT/ETCD en EA)	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009)	Las aplicaciones terapéuticas parecen mejorar las funciones cognitivas en EA pero, debido al escaso tamaño muestral, los resultados estarían en fase preliminar.
Cotelli et al. (2012)	Rehabilitación de la memoria en pacientes con DCL y EA mediante estimulación no invasiva	----	----	----	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009) Boggio et al. (2012)	Estas intervenciones parecen tener potencial para contribuir significativamente al cuidado de los pacientes con EA y DCL.
Hansen (2012)	Revisar los estudios clínicos de ETCD en demencia y ETCD en funciones cognitivas.	Pubmed (2004 - 12/2011)	'Alzheimer disease' AND 'tDCS', 'dementia' AND 'tDCS' y 'memory' AND 'tDCS'	33 (ETCD en trastornos demenciales)	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009) Boggio et al. (2012)	Los efectos de ETCD en EA tienen un efecto a largo plazo de como máximo un mes. La estimulación de múltiples áreas cerebrales debe ser desarrollada para superar los diversos déficits cognitivos asociados a la EA.
Pilato et al. (2012)	Describir las técnicas EMT/ETCD y discutir los mecanismos que pueden explicar sus efectos.	-----	-----	-----	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009)	Las aplicaciones de estas técnicas están en un estado muy incipiente de desarrollo y sus mecanismos y efectos no están plenamente explicados.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Demirtas-Tatlidede et al. (2013)	Revisar las evidencias de la estimulación no invasiva como potenciador cognitivo en trastornos neuropsiquiátricos.	Web of Science y PubMed (hasta 3/2012)	'rTMS', 'tDCS', 'TBS', 'depression', 'schizophrenia', 'Alzheimer', 'ADHD', 'ASD', 'asperger' and 'cognition', 'neuropsychological test', 'psychology'	----	Boggio et al. (2012)	Los efectos de ETCD de larga duración facilitan la plasticidad neuronal.
Elder y Taylor (2014)	Evaluar la utilidad clínica de EMT/ETCD en el tratamiento sintomático de EA, DVa, DCL, EP, DEP, DFT o DCL	PubMed (hasta 7/2/2014) y PsycINFO (1967-3ª semana 1/2014)	'Alzheimer*', 'dementia', 'frontotemporal dementia', 'vascular dementia', 'Parkinson*', 'Parkinson's disease with dementia', 'Lewy body*', 'cognitive impairment' AND 'magnetic stimulation' or 'current stimulation'	32 (18 en demencias y 14 en EP)	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009) Cotelli et al. (2010) Boggio et al. (2012) Suemoto et al. (2014)	La heterogeneidad metodológica hace necesaria la replicación de los estudios para probar su efectividad.
Flöel (2014)	Revisar el uso de ETCD en DCL, EA, trastornos del movimiento, epilepsia, y rehabilitación postraumática de déficits cognitivos y motores.	----	----	----	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009) Boggio et al. (2012)	Los parámetros más efectivos de ETCD no están claros todavía. Boggio et al. emplean 30 min 2mA pero el impacto en la excitabilidad cortical de pacientes con EA debe ser explorado.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Kuo et al. (2014)	Revisión del uso de ETCD en síntomas de dolor, tinnitus, depresión, adicción, esquizofrenia, ansiedad y demencia	----	----	----	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009) Boggio et al. (2012)	El número de estudios de los efectos de la ETCD en la demencia es limitado, especialmente con respecto a los efectos clínicos significativos a largo plazo y no se sabe nada acerca protocolos de estimulación óptima.
Nardone et al. (2015)	Revisión de los principales estudios que ponen en relieve los cambios en EA y DCL mediante técnicas de neuroestimulación.	MEDLINE (1966–11/2014) y EMBASE (1980–11/2014)	‘Alzheimer’s disease’, ‘mild cognitive impairment’, ‘high-frequency electromagnetic field’, ‘transcranial electromagnetic treatment’, ‘repetitive transcranial magnetic stimulation’, ‘transcranial direct current stimulation’, ‘deep brain stimulation’	22	Ferrucci et al. (2008) Boggio et al. (2009) Boggio et al. (2012) Cotelli et al. (2014)	La ETCD-a puede no tener siempre un efecto positivo añadido en un protocolo de rehabilitación de memoria.

ETCD, estimulación transcraneal por corriente directa; DCL, deterioro cognitivo ligero; EA, enfermedad de Alzheimer; EMT, estimulación magnética transcraneal; EP, enfermedad de Parkinson; DVa, demencia vascular; DCL, demencia de cuerpos de Lewy; DEP, demencia por enfermedad de Parkinson; DFT, demencia frontotemporal; min, minutos; mA, miliamperios

1. Estudio del funcionamiento cognitivo general.

Dos citas valoran de forma general el perfil neurocognitivo, son los estudios de Khedr et al. (2014) y Penolazzi et al. (2014).

El primer grupo de investigación llevó a cabo un estudio (Khedr et al., 2014) con el objetivo de examinar los efectos a largo plazo, después de un tratamiento de ETCD sobre el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) izquierdo, en una muestra de 34 pacientes de EA en fases leve o moderada. Todos los participantes cumplían la condición de haber estado a tratamiento con memantina al menos durante los últimos tres meses antes de comenzar la estimulación. Se evaluaron sus funciones cognitivas mediante pruebas estandarizadas: Mini-mental state examination (MMSE) y Wechsler adult intelligence subscales (WAIS-III) y se tomaron medidas neuropsicológicas mediante potenciales evocados (P300, umbrales motores de reposo y activos y períodos de silencio cortical).

Durante el registro de potenciales evocados los sujetos realizaron una tarea basada en el paradigma de discriminación auditiva. Se realizó una asignación aleatorizada de los sujetos a tres condiciones de tratamiento: ETCD-a, ETCD-c o placebo y el examinador no tenía conciencia del grado de demencia ni de la condición experimental correspondiente a cada sujeto. De esta forma se llevaron a cabo 10 sesiones de estimulación de 25 minutos cada una y con una intensidad de 2 mA. Durante el periodo en el que se llevó a cabo la estimulación, los pacientes continuaron tomando 10mg/día de memantina y continuaron con esa pauta dos meses más tras el fin de la ETCD.

Los autores encontraron que tras 10 sesiones de estimulación activa, frente al grupo que recibió placebo, se producía un aumento significativo de la puntuación en MMSE. Además se encontró que en estas dos condiciones se producía una reducción de la latencia de P300, que al estar relacionada con los procesos de atención y memoria, podría proporcionar información sobre las disfunciones cognitivas relacionadas con la edad. También se produce una reducción del tiempo de reacción (TR) en la tarea de discriminación auditiva, aunque en este caso sólo en el grupo que recibió ETCD-c.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Como limitaciones del estudio, los autores señalan el escaso tamaño muestral (n= 34), los efectos distorsionadores que pueden generar los síntomas depresivos de los participantes y que la evaluación mediante MMSE y WAIS-III no es específica para evaluar el funcionamiento del CPFDL.

El otro estudio sobre el funcionamiento cognitivo general es un estudio de caso único en el que un paciente de EA moderado se somete a una intervención combinada de ETCD y tareas de estimulación computarizadas (Penolazzi et al., 2014). Las medidas neuropsicológicas se obtienen antes del tratamiento, después de la fase de tratamiento y un mes después de haber terminado el tratamiento, e incluyen tests estandarizados (MMSE, Brief Neuropsychological Examination-2 y Cognitive Reserve Index Questionnaire) y pruebas de neuroimagen (imagen por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones).

La estimulación se llevó a cabo en tres fases: en la primera el sujeto realizó 1 sesión diaria, durante 10 días, en dos semanas, de tareas computarizadas con el objetivo de establecer la línea base y que incidían en aspectos generalmente afectados en la EA, como son la memoria y las FFEE. En concreto, las tareas que debía resolver el participante eran: reconocimiento de palabras, memoria de trabajo verbal, fluidez fonémica y ejecución continua (atención sostenida). Tras esto, el sujeto recibía otras 10 sesiones, distribuidas una al día durante dos semanas, de 20 minutos de ETCD, seguidas de tareas computarizadas. Por último, los participantes se sometían a una tercera fase similar a la primera, en la que sólo realizaba las tareas computarizadas. La ETCD incluía estimulación con el electrodo anódico sobre el CPFDL izquierdo y el electrodo catódico sobre el área supraorbital derecha. Dos meses después se repitió la misma estructura de programa de estimulación, salvo por el hecho de que en vez de recibir estimulación activa, en la fase en la que se combinaba la ETCD con la ejecución de las tareas computarizadas, lo que recibía el sujeto era placebo.

Lo que encontraron los autores fue una evidencia clara de que la combinación ETCD activa y entrenamiento en tareas computarizadas era más efectiva que la combinación placebo y entrenamiento en tareas computarizadas. La evidencia como terapia en EA no está clara, pero sugiere que repetidas sesiones de ETCD en combinación con tareas cognitivas son más efectivas que las tareas por sí solas en la ralentización del declive cognitivo del paciente de EA, por un período aproximado de 3 meses.

2. Estudio de la memoria episódica, de trabajo y atención selectiva.

Hasta hace poco los trabajos que relacionaban la ETCD y la EA se centraban, sobre todo, en estos aspectos: la memoria episódica, de trabajo y la atención selectiva. Por eso, la mayoría de los estudios de revisión incluyen las referencias a estos trabajos (ver Tabla 3).

El grupo de trabajo de Ferrucci et al. (2008) orientó su investigación a la estimulación de áreas temporoparietales (CTP), ya que se supone que en pacientes de EA están hipoactivadas. Seleccionaron una muestra de 10 sujetos diagnosticados como EA probable. Fueron evaluados con una tarea de reconocimiento de palabras, para obtener información sobre la memoria, y una tarea de atención visual, con el fin de saber si los efectos de la ETCD serían exclusivos para la memoria o también afectaría al arousal o la atención. Esta evaluación se efectuó antes y después de cada condición de estimulación. Cada paciente recibió tres condiciones de estimulación sobre el CTP, en orden aleatorio y contrabalanceado con el resto de participantes. La estimulación se llevó a cabo en tres sesiones de 15 minutos en las que los participantes recibieron 1,5 mA de ETCD-a, ETCD-c y placebo, respectivamente. Las tres sesiones se llevaron a cabo en intervalos de al menos una semana. Tras aplicar análisis de varianza de medidas repetidas, encontraron un aumento significativo de la ejecución en la tarea de reconocimiento de palabras tras recibir ETCD-a y, en sentido contrario, un descenso significativo de la ejecución en la misma tarea tras recibir ETCD-c. Con respecto a la tarea de atención visual, no hay evidencia significativa de influencia, aunque no se descarta cierto efecto de ETCD-a.

Por otra parte, Boggio et al. (2009) investigaron el impacto de la ETCD-a sobre los dominios de la memoria declarativa más frecuentemente afectados en la EA: la memoria de reconocimiento, la memoria de trabajo y la atención selectiva. Aspectos relacionados con la corteza temporal, en concreto con la región entorrinal y el hipocampo, y la prefrontal. Para ello seleccionaron una muestra de 10 sujetos a los que aplicaron 3

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

sesiones de estimulación de 30 minutos, cada una de ellas incluía ETCD-a con una intensidad de 2 mA sobre el CPFDL izquierdo, o sobre el córtex temporal izquierdo (CT izq.); o bien placebo, en orden aleatorio contrabalanceado.

Durante las condiciones de estimulación, activa y placebo, los participantes debieron realizar las siguientes tareas: una de memoria de reconocimiento visual, tarea Stroop para evaluar atención selectiva y tarea de Dígitos para obtener información sobre memoria de trabajo a través del span. Un análisis de varianza de la ejecución de las distintas tareas mostró un efecto significativo de estimulación entre la condición de estimulación sobre CT izquierdo y la condición placebo; entre estimulación sobre CPFDL y placebo; pero no entre la estimulación de CT izq. y CPFDL. La memoria de reconocimiento aumentó significativamente tras ETCD-a en CPFDL y CT izq., lo que se refleja en la ejecución de la tarea de memoria declarativa. De esta forma, los autores hablan de una facilitación del área cerebral inducida por la acción de la estimulación anódica.

A la luz de estos resultados, Boggio et al. (2012) quisieron comprobar si, aplicando ETCD-a en sesiones diarias durante cinco días consecutivos sobre el córtex temporal (CT) bilateral, se podían prolongar los efectos de mejora de los pacientes de EA. Seleccionaron 15 participantes con ese diagnóstico que recibieron, en distintas sesiones y de forma aleatorizada, ETCD-a y placebo, con localización bilateral en el CT, mientras que el electrodo de referencia se situaba en el músculo deltoides derecho. Para la condición ETCD-a, los parámetros de estimulación fueron 2 mA durante 30 minutos. Utilizaron como medidas cognitivas el MMSE, subescala “Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive” (Adas-Cog), tarea de memoria de reconocimiento visual y tarea de atención visual. Obtuvieron sus medidas cognitivas en diferentes momentos del tratamiento: antes del inicio, tras el quinto día de estimulación, una semana después de terminar el tratamiento y tras cuatro semanas. Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas que mostró un aumento significativo de la memoria de reconocimiento visual tras ETCD-a en las condiciones descritas y que el efecto era persistente 4 semanas después del fin del tratamiento. No se encontraron cambios en las medidas de Adas-Cog, MMSE o la tarea de atención selectiva visual. Esta diferencia evidencia que el proceso de memoria de reconocimiento visual depende del CT, de ahí que mejore la ejecución tras ETCD-a en comparación que tras la condición placebo.

3. Estudio de la memoria semántica.

Meinzer et al. (2014) se interesaron por medir el impacto de la ETCD-a sobre el giro frontal inferior izquierdo en pacientes con DCL debido a la relación de esta localización con la recuperación semántica, afectada en EA, y ante la evidencia de que esta técnica arroja buenos resultados en población mayor sana. Con el fin de comparar los efectos intergrupos seleccionaron 18 pacientes con DCL y 18 adultos mayores sanos, que actuarían como controles. Fueron estudiados en el marco del “Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s disease test battery” (CERAD). Ambos grupos recibieron una sesión de ETCD-a (1 mA, 20 min) y otra de estimulación placebo, con un intervalo de una semana entre ellas para evitar efectos contaminadores, y se sometieron a resonancia magnética funcional para comprobar los mecanismos neurales subyacentes a los efectos de la estimulación durante la tarea de recuperación semántica.

Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas para interpretar los resultados. De la comparación en la ejecución de los participantes en el CERAD se extrajo que los pacientes con DCL obtenían puntuaciones más bajas en fluencia semántica, aprendizaje verbal e información visoespacial. La ETCD-a aumentó significativamente la ejecución en la recuperación semántica de palabras en DCL, no ocurrió lo mismo tras recibir placebo.

Las imágenes por resonancia magnética funcional mostraron una reducción de la actividad cerebral durante la ETCD-a en áreas frontales bilaterales, el giro temporal medial derecho, la parte izquierda de los ganglios basales, y el tálamo (ver Figura 7). No se produjo una reducción generalizada de la actividad cerebral.

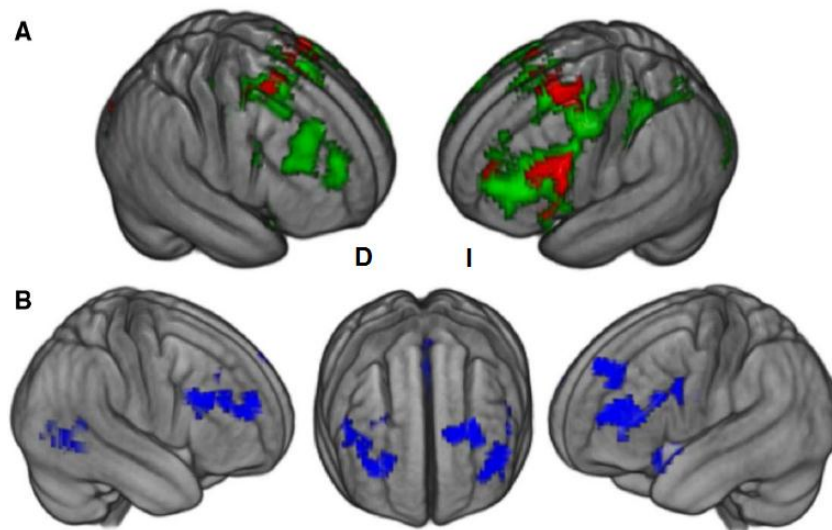


Figura 7. Actividad asociada a las dos condiciones de estimulación de los participantes con DCL. (A) Contraste entre la activación durante la estimulación placebo (verde) y la ETCD-a (rojo). (B) Áreas de actividad reducida en la condición placebo, al compararla con la condición ETCD-a. Imagen adaptada de Meinzer et al. (2014). D/I: hemisferio cerebral derecho e izquierdo. Imagen central vista frontal.

Por otra parte, al comparar la condición placebo de los pacientes con DCL y los mayores sanos, se observó un aumento de la conectividad en los pacientes, así como una mayor bilateralidad en el cerebelo, el giro fusiforme y temporal medio y superior y las regiones parietales izquierdas. Los participantes con DCL incrementaban la conectividad bilateral en la corteza frontal, medial y lateral, y sensoriomotora en la condición ETCD-a. Mientras que se reducía la conectividad en la parte derecha del cerebelo, el giro temporal superior derecho y medio izquierdo y la ínsula derecha (ver Figura 8).

Los autores concluyen que la ETCD-a aplicada sobre el giro frontal inferior izquierdo puede mejorar disfunciones cognitivas en DCL, como los déficits en la recuperación semántica y revertir sus efectos temporalmente.

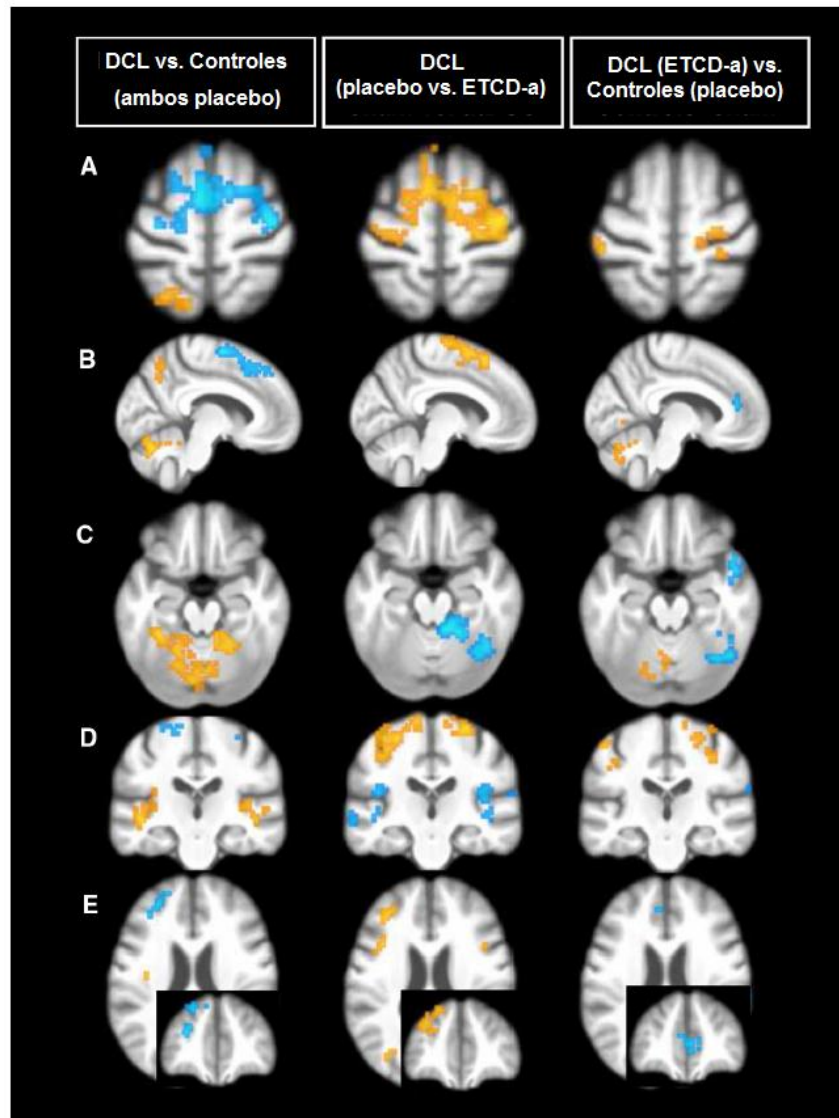


Figura 8. Resultado de las relaciones analizadas. En la columna de la izquierda se compara DCL y controles en condición placebo; en la central las condiciones placebo y ETCD-a para los participantes con DCL; en la columna derecha se compara la condición ETCD-a para grupo DCL y la placebo para grupo control. Las manchas naranjas indican áreas donde los pacientes exhiben valores mayores de conectividad que el grupo, mientras que las manchas azules indican regiones con valores más bajos para los pacientes. (A) Regiones bilaterales sensoriomotoras; (B) Áreas presuplementarias y suplementarias izquierdas; (C) cerebelo bilateral; (D) ínsula bilateral y corteza temporal superior; (E) giro frontal izquierdo. Imagen adaptada de Meinzer et al. (2014).

4. Estudio de la memoria como proceso: codificación y recuperación.

Cotelli et al. (2014) han investigado si un tratamiento combinado de ETCD sobre el CPFDL y entrenamiento en memoria individualizado computerizado (EMIC) podría mejorar la ejecución en tareas de memoria en la EA. Para realizar el estudio experimental, seleccionaron una muestra de 36 pacientes con EA leve o moderada, que fueron evaluados neuropsicológicamente con los siguientes instrumentos: MMSE, actividades de la vida diaria (AVDs), actividades instrumentales de la vida diaria (AIVDs), Inventario Neuropsiquiátrico, tarea de denominación de imágenes, Battery for Analysis of Aphasia Deficits (BADA), test de memoria conductual de Rivermead, test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey, copia de la Figura Compleja de Rey y Trail Making Test A y B. Además de ésta, la evaluación experimental incluyó una tarea de memoria de asociación nombre-cara, que abarca las fases de codificación y recuperación de la información. La evaluación neuropsicológica completa se realizó en tres momentos del tratamiento: antes de empezar la condición experimental, dos semanas después del inicio del tratamiento y seis meses después de que comenzase el tratamiento.

Dividieron la muestra en tres grupos: el primero recibió ETCD-a y EMIC, el segundo recibió estimulación placebo y EMIC y el tercer grupo recibió ETCD-a junto con entrenamiento motor en tarea de asociación nombre-cara. El EMIC consistió en una sesión diaria, durante 5 días a la semana y dos semanas de tratamiento, e incluía estrategias como el aprendizaje sin error, el desvanecimiento de claves, las claves mnemotécnicas visuales, el aprendizaje espaciado y el repaso, con lo que hacía énfasis en la codificación y recuperación de la información. El entrenamiento motor, por su parte, consistió en una secuencia estandarizada de ejercicios motores, supervisados por un fisioterapeuta, que incluían rehabilitación de la marcha y ejercicios de equilibrio y coordinación. También se pautaba a una sesión diaria durante los 10 días de tratamiento. Por último, la ETCD-a se implantó durante 10 sesiones, 25 minutos por sesión, sobre el

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

CPFDL izquierdo y con una intensidad de 2 mA. Para analizar los datos se efectuó un ANOVA univariante y modelo lineal mixto generalizado. Se encontró un aumento significativo únicamente en la ejecución de la tarea de asociación cara-nombre, selectivo para los estímulos entrenados tras el EMIC y con independencia del protocolo de ETCD recibido. Los participantes de los grupos entrenados con el EMIC mostraron ganancias en ejecución de la tarea con respecto al tercer grupo. No se observó, por tanto, ningún efecto significativo adicional de ETCD-a en la ejecución de la tarea de memoria.

5. Estudio del lenguaje: la denominación.

Cotelli et al (2010) publicaron un estudio piloto centrado en evaluar las habilidades de denominación de acciones y objetos y su relación con el tratamiento mediante ETCD. Emplearon una muestra de 14 participantes con EA, que fueron distribuidos en dos grupos: el primero recibió 4 semanas de ETCD sobre el córtex prefrontal (CPF), mientras que el segundo recibió placebo las dos primeras semanas de tratamiento y ETCD las dos restantes. Las medidas cognitivas experimentales fueron extraídas del MMSE, la tarea experimental de denominación de acciones, el subtest BADA para análisis de déficits afásicos y el subtest de denominación de nombres del test de afasia de Aachener. Emplearon un análisis multivariante de medidas repetidas para interpretar los resultados comportamentales inducidos por el protocolo de ETCD. Se encontró que la ejecución era mayor en todas las dimensiones al final del tratamiento que antes de su inicio y que no existían cambios significativos entre el momento final del tratamiento y 12 semanas después.

6. Estudio de la apatía.

Además de las disfunciones cognitivas, la EA presenta síntomas neuropsiquiátricos, entre los cuales el más común es la apatía. La efectividad de los tratamientos

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

farmacológicos también es limitada a este respecto, por ello es necesario abordar las terapias no farmacológicas. El estudio de Suemoto et al. (2014) ensaya la aplicación de la ETCD en pacientes con EA moderada y síntomas de apatía. Para ello seleccionan una muestra de 40 pacientes que son asignados al azar a uno de los siguientes grupos: el primero recibía 6 sesiones de 20 min de ETCD-a sobre el CPFDL izquierdo y ETCD-c sobre la corteza orbital derecha, con una intensidad de 2 mA, el segundo grupo recibía placebo. Tomaron como medidas de evaluación: la Escala de Apatía, el Inventario Neuropsiquiátrico, la carga del cuidador, en relación con los síntomas psiquiátricos, el ADAS-Cog, la Escala Cornell para la Depresión en Demencias y la presencia de efectos adversos relacionados con la ETCD. Se efectuó un análisis de covarianza de medidas repetidas para modelos mixtos que evidenció la ausencia de significación de la diferencia entre los pacientes que recibieron ETCD y placebo y, de la misma forma, en las medidas secundarias: síntomas depresivos, síntomas neuropsiquiátricos, carga del cuidador, funcionamiento cognitivo general y subítems de la ADAS-Cog. Como conclusión, la ETCD-a sobre el CPFDL izquierdo parece no ser efectiva para reducir la apatía en pacientes con EA moderada.

7. Estudio en animales.

Yu, Park y Sim (2014), buscaron obtener datos básicos sobre las mejoras observables inducidas por la administración de ETCD en el sistema nervioso. Utilizaron un grupo de 48 ratas a las que inyectaron escopolamina para inducir deterioro cognitivo tipo EA. Las dividieron en tres grupos, a los que aplicaron distintas condiciones de tratamiento: el primero no recibió ningún tratamiento, para actuar de grupo control, el segundo grupo recibió tacrina, un inhibidor de la colinesterasa y el tercer grupo recibió 40 sesiones de 20 minutos de ETCD a 0.1 mA. Para realizar la evaluación bioquímica de la acetilcolina practicaron la eutanasia a 8 miembros de cada grupo. La medida que toman como referencia es el tiempo que les lleva a las ratas iniciar el movimiento y llegar a la comida. El análisis de medidas post hoc evidenció una diferencia significativa en el tiempo les llevaba a las ratas en función del grupo al que pertenecieran. Mientras que a los pocos días de tratamiento las que mostraban el menor tiempo eran las ratas del

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

segundo grupo, fue a partir del día 21 cuando las que habían recibido la ETCD realizaban la acción en el menor tiempo registrado. De esta manera, la aplicación de la ETCD tras la inducción de deterioro cognitivo con escopolamina en ratas, mostró efectos positivos a nivel comportamental, en cuanto a la restructuración de funciones cognitivas y en cambios bioquímicos.

Discusión: Resumen de la evidencia

A continuación se sintetizan los resultados de los estudios revisados con el fin de señalar las similitudes y discrepancias entre ellos.

El estudio de Khedr et al. (2014) mostró el aumento significativo de las puntuaciones en el MMSE en pacientes con EA leve o moderada tras la aplicación de ETCD-a y ETCD-c sobre el CPFDL izquierdo, junto con una reducción en la latencia de P300. En comparación con este estudio, Penolazzi et al. (2014) encontraron que la intervención combinada de ETCD-a sobre el CPFDL izquierdo y ETCD-c sobre el área supraorbital derecha junto con entrenamiento mediante tareas computarizadas, era más efectivo en la ralentización del deterioro cognitivo de un paciente de EA en fase moderada. Ambos estudios comparten parámetros de estimulación ya que los dos utilizan una intensidad de corriente de 2 mA realizan la estimulación en diez sesiones. Aunque existen diferencias metodológicas y no se pueda generalizar la conclusión ya que únicamente se dispone de dos estudios para comparar, parece que la ETCD-a sobre el CPFDL izquierdo tiene efectos positivos en la mejora del funcionamiento cognitivo de pacientes con EA leve o moderada.

Por otra parte, ha habido un mayor número de estudios cuyo objetivo se centraba en el estudio de la memoria, aunque dentro de esta función se han centrado en aspectos específicos. Esto, sumado a las diferencias en los parámetros de evaluación y estimulación, vuelve a dificultar la extracción de conclusiones precisas. Son tres los trabajos que evalúan la memoria episódica, la memoria de trabajo y la atención sostenida en pacientes con EA probable y los tres muestran un aumento de la memoria de reconocimiento tras recibir ETCD, a pesar de que difieren metodológicamente. El de

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Ferrucci et al. (2008), que empleaba una intensidad de 1,5 mA en 3 sesiones de 15 minutos, evidenció un aumento significativo en el reconocimiento de palabras tras recibir ETCD-a sobre el CTP y, en el sentido opuesto, un descenso significativo tras recibir ETCD-c. Boggio et al. (2009) encontraron que la memoria visual de reconocimiento aumentaba significativamente tras recibir ETCD-a, en este caso 3 sesiones de 30 minutos con una intensidad de 2 mA, sobre el CPFDL y CT izquierdo. Por último, Boggio et al. (2012) también encontraron el aumento significativo en la memoria de reconocimiento tras recibir ETCD-a, 5 sesiones de 30 minutos con una intensidad de 2 mA, esta vez sobre el CT bilateral y manteniéndose tras 4 semanas tras el tratamiento.

Sólo un grupo de autores, Meinzer et al. (2014), se centró en el estudio de la memoria semántica de los pacientes con DCL, empleando 2 sesiones de 20 minutos con una estimulación de 1 mA. Encontraron que la ETCD-a sobre el giro frontal inferior izquierdo aumentaba su recuperación semántica.

En cuanto a la memoria como proceso de codificación y recuperación de la información, Cotelli et al. (2014) mostraron una ausencia de efecto en los pacientes con EA tras 10 sesiones de ETCD-a de 25 minutos con una intensidad de 2 mA, sobre el CPFDL en la ejecución de la tarea de memoria. Por su parte, el efecto del entrenamiento computarizado en memoria sí fue positivo. Una hipótesis de la discrepancia en el resultado de este estudio en comparación con los anteriores que también estimulaban la memoria puede ser que en este caso la tarea de asociación nombre-cara mide la memoria asociativa a través de las fases de codificación y recuerdo. Es posible que esta función cognitiva no dependa del CPFDL ya que estudios la relacionan con la amígdala, el cerebelo o el estriado (Marrón, Roig, Sánchez-Cubillo, Miranda & Morales, 2013).

Tan sólo un estudio ha investigado la relación entre la ETCD y el lenguaje de los pacientes con EA y ha sido el de Cotelli et al. (2010). Se trata de un estudio piloto que muestra que tras recibir ETCD sobre el CPF se produce un aumento en la ejecución de tareas de denominación de acciones y objetos.

Otra aplicación de la ETCD sobre el CPFDL ha sido la estudiada sobre la apatía (Suemoto et al., 2014) en pacientes con EA moderada o probable y apatía. Sin embargo, en este caso los autores no encontraron evidencia significativa de la diferencia entre

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

recibir estimulación activa o placebo. En este estudio se emplearon como parámetros de estimulación 6 sesiones de 20 minutos con una intensidad de corriente de 2 mA. Sería interesante comprobar si esta ausencia de efecto se debe a la parámetros de la estimulación para lo que habría que replicar el estudio sobre otras áreas implicadas en la apatía o variar la intensidad y duración de la estimulación.

El hallazgo en investigación animal de Yu et al. (2014) de los efectos positivos en comportamiento, funcionamiento cognitivo y cambios bioquímicos en las ratas a las que habían aplicado ETCD tras la inducción de deterioro cognitivo con escopolamina, aunque difícilmente extrapolable a la investigación con humanos, da cuenta de los efectos positivos de la técnica en EA. En este caso se habían aplicado 40 sesiones de ETCD de 20 minutos cada una, con una intensidad de 0,1 mA.

Conclusiones de la revisión realizada:

1. El perfil general de participantes de los estudios es el de pacientes con EA probable, en fases leves o moderadas.
2. Las funciones cognitivas sobre las que se han investigado han sido: la atención selectiva, la memoria de trabajo, la memoria episódica y semántica y el componente de denominación del lenguaje.
3. Las áreas sobre las que se ha aplicado la estimulación anódica han sido: el córtex prefrontal (CPF), el córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL), el córtex temporo-parietal (CTP) y el giro frontal inferior izquierdo. Por su parte, los electrodos de referencia se han localizado en el músculo deltoides o en la región supraorbital derecha.
4. El número de sesiones en cada estudio oscila entre las 2 y las 10 y tienen una duración de entre 15 y 30 minutos.
5. La amplitud de corriente es, por lo general, de 2 mA.
6. Los estudios que han evaluado el funcionamiento cognitivo general de pacientes con EA moderado, empleando 10 sesiones de ETCD sobre el CPF DL izquierdo con una intensidad de 2 mA, mostraron una ralentización efectiva del deterioro cognitivo.
7. Se ha encontrado un aumento de la memoria de reconocimiento en pacientes con EA probable tras recibir ETCD, aunque los parámetros de estimulación difieren de unos estudios a otros.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

8. La ETCD sobre el giro frontal inferior izquierdo ha aumentado la recuperación semántica en los participantes con DCL.
9. El único estudio centrado en el proceso de codificación y recuperación de la información en pacientes con EA muestra ausencia de efecto significativo al aplicar ETCD sobre el CPFDL izquierdo.
10. La ETCD sobre el CPF ha mostrado un aumento en la ejecución de tarea de denominación.
11. El único estudio centrado en la reversión de la apatía de pacientes con EA muestra ausencia de efecto significativo al aplicar ETCD sobre el CPFDL izquierdo.
12. El único estudio de experimentación animal, en el que se induce deterioro cognitivo a ratas con escopolamina, muestra efectos positivos en el comportamiento, el funcionamiento cognitivo y cambios bioquímicos.

A la luz de estos resultados queda patente la gran limitación de este campo de estudio y es que, debido a la recencia de su interés y siendo este cada vez mayor, queda todavía mucho por hacer en la replicación de estudios que permitan extraer conclusiones concretas de la aplicación de la técnica de ETCD en el tratamiento de los síntomas neuropsicológicos del continuo de EA. En este sentido, se propone a continuación el diseño de un estudio experimental que recoge las principales ideas de los estudios revisados para continuar la investigación en el contexto más próximo.

Propuesta de programa de intervención

El objetivo de este programa de intervención es el de comprobar los efectos de la ETCD sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes de EA en fases moderadas.

La ETCD se aplicará sobre el CPFDL en base a los datos que muestran que esta estimulación puede mejorar distintos procesos cognitivos, como la memoria de trabajo, el reconocimiento, la fluidez fonética y las funciones ejecutivas (Penolazzi et al., 2014), aspectos que se ven precozmente afectados en la EA (Muñoz Céspedes & Tirapu Ustárroz, 2008).

Participantes. Se seleccionarán 40 pacientes (Suemoto et al., 2014) con diagnóstico de EA probable (o trastorno neurocognitivo mayor tipo Alzheimer) en fase moderada (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014). La razón para no incluir participantes de fases precoces es que con ello se introducirían variables extrañas más difícilmente controlables. Por ejemplo, se puede creer que un DCL precede a una evolución de EA y finalmente derivar en otra patología, mantenerse en ese estadio o remitir. Los participantes serían seleccionados de Centros de Día de la comunidad autónoma de Galicia y deberían cumplir como criterios para participar en el estudio los siguientes: haber recibido un diagnóstico positivo de demencia tipo Alzheimer según los criterios que establecen el National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (Alzheimer's Association, 2015), obtener una puntuación en el MMSE de entre 15 y 25 puntos, no sufrir otros trastornos neuropsiquiátricos y mantener una pauta de medicación estable durante al menos los últimos 3 meses. Se tendrá en cuenta que en el muestreo no existan sesgos por sexo, edad o nivel educativo. Este estudio seguirá las normas nacionales de ética y deontología en investigación y para participar en él, los pacientes y/o sus cuidadores deberán proporcionar su consentimiento informado.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Protocolo experimental. Se pretende investigar los efectos de la ETCD-a aplicada en 10 sesiones, a razón de una sesión por día durante 2 semanas, sobre el CPFDL izquierdo. Para ello se dividirá aleatoriamente la muestra de participantes en dos grupos, manteniendo la homogeneidad de ambos en cuanto a edad, género, nivel educativo y rendimiento en las pruebas de función cognitiva: el grupo experimental (G1) recibirá las diez sesiones de estimulación activa, ETCD-a, mientras que el grupo control (G2) recibirá estimulación placebo. Ni los examinadores ni los participantes tendrán constancia del tipo de estimulación que recibirán hasta una vez terminada la fase experimental. Las medidas de las funciones cognitivas serán tomadas en cuatro momentos diferentes del estudio: antes de comenzar las sesiones de ETCD, al finalizar las 10 sesiones, una semana después y un mes después de acabar el tratamiento.

ETCD. Todos los pacientes recibirán durante dos semanas 1 sesión diaria de ETCD de 20 minutos. La estimulación se llevará a cabo con un equipo específico de estimulación eléctrica por corriente continua, conectado a dos electrodos de goma conductora, que estarían recubiertos de esponja de celulosa. Uno de los electrodos, el electrodo anódico, se localizaría sobre el CPFDL izquierdo, cuya ubicación en el sistema internacional 10-20 correspondería a F3. Por otra parte, se situaría el electrodo catódico a modo de referencia en una posición extracefálica, concretamente en el músculo deltoideo derecho (Cotelli et al., 2014), ya que al aumentar la distancia entre los electrodos se consigue una mejora en la conducción del flujo de corriente y en la profundidad de la densidad de corriente (Utz, Dimova, Oppenländer & Kerkhoff, 2010). La ETCD-a comenzaría con una rampa ascendente de intensidad de corriente, de 30 segundos, hasta alcanzar una intensidad de 2 mA y terminaría de la misma manera, con una rampa descendente de otros 30 segundos hasta cesar la estimulación. Para la estimulación placebo los electrodos se colocan en la misma disposición y se comienza la sesión con una rampa de intensidad creciente, al igual que en el caso de la ETCD-a, para a continuación disminuir, gradualmente y en pocos segundos, hasta su cese (Díaz & Galdo, 2015).

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Medidas neuropsicológicas. Psicólogos experimentados emplearán distintas herramientas de evaluación cognitiva para obtener información del rendimiento en tareas vinculadas al CPFDL. Para evaluar la memoria de trabajo se utilizará el subtest Dígitos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV); para el reconocimiento el subtest de memoria del test de cribado de 7 minutos (7M); para la fluidez fonética el test de fluidez verbal (PMR) y para evaluar FFEE la forma B el Test del Trazo, Trail Making Test (TMT). Tanto el grupo experimental como el grupo control se someterán a evaluación en cuatro momentos diferentes del tratamiento: para establecer como línea base antes de comenzar la primera sesión de estimulación, tras las 10 sesiones, una semana después de terminar el tratamiento y un mes después.

Análisis de datos. A partir de las puntuaciones obtenidas en los distintos instrumentos y en los distintos momentos de su evaluación, se hará un análisis de varianza de medidas repetidas (Boggio et al., 2012). De esta forma se pretende comprobar si existe un efecto de la intervención con estimulación activa versus placebo y si ese efecto persiste una semana después y un mes después de haber terminado las sesiones de estimulación.

Resultados. Sería esperable que la ejecución mejorara tras la ETCD-a en comparación con la estimulación placebo ya que las funciones evaluadas estarían implicadas con el CPFDL que es el área estimulada. Comparando las puntuaciones del grupo experimental (G1) y el grupo control (G2), se espera que:

- Entre la medida pre-tratamiento del G1 y la del G2 no se esperan encontrar diferencias significativas ya que se trata de grupos homogéneos.
- Después de las 10 sesiones de ETCD se espera que el G1 aumente su ejecución respecto a al G2 por haber recibido la estimulación activa.
- Una semana después de haber finalizado la estimulación se espera que el G1 mantenga el nivel de rendimiento y, consecuentemente, su diferencia respecto al G2.
- Un mes después de haber finalizado la estimulación se espera que el G1 mantenga las diferencias respecto al G2.
- Entre la medida pre-tratamiento y la de tras finalizar las 10 sesiones del G1 exista un aumento en la ejecución por el efecto positivo de la ETCD-a.

La estimulación transcraneal por corriente directa en personas con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

- Entre la medida pre-tratamiento y la de tras finalizar las 10 sesiones del G2 no se esperan diferencias significativas ya que el efecto de la estimulación placebo no debería resultar en una mejora en el rendimiento.
- La comparación de la medida tras las 10 sesiones y la de una semana después del G1 permite observar si se mantienen los efectos positivos de la ETCD-a.
- La comparación de la medida tras las 10 sesiones y la de una semana después del G2 no se espera que muestre diferencias significativas ya que el efecto de la estimulación placebo no debería dar lugar a una mejora en el rendimiento.
- La comparación de la medida una semana después del tratamiento y un mes después del G1 permite observar si se mantienen los efectos de ETCD-a a largo plazo.
- La comparación de la medida una semana después del tratamiento y un mes después del G2 no se espera que muestre diferencias significativas ya que el efecto de la estimulación placebo no elicitaría una mejora en el rendimiento.

Limitaciones del diseño. Al plantear la evaluación de las funciones cognitivas de interés en cuatro momentos distintos y en un período de tiempo tan corto, en torno a dos meses desde la primera a la última, se puede producir un sesgo debido al efecto de aprendizaje del material o bien la fatiga de los participantes. Aun así, parece la solución con menos desventajas debido a que no existen pruebas breves, baremadas y con formas paralelas que aporten al menos la misma información. Si para eliminar esos sesgos se han de emplear tareas de elaboración propia o adaptaciones de otras ya existentes, se puede correr el riesgo de introducir más variables extrañas en el estudio. Por tanto, la elección se haría con el objetivo de obtener unos datos lo más sistemáticos posibles. Se trata de un diseño simple pero necesario, que serviría para sentar las bases de futuras investigaciones en las que, por ejemplo, se comparase el efecto de la ETCD en personas con EA en combinación con otras formas de intervención como la rehabilitación neuropsicológica.

Conclusiones

La revisión sistemática realizada ha aportado evidencias interesantes sobre los efectos de la estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD) en el funcionamiento cerebral y cognitivo de los pacientes con deterioro cognitivo ligero o con enfermedad de Alzheimer.

Los prometedores resultados invitan a profundizar en el estudio y aplicaciones de la técnica con el fin de ofrecer a los pacientes de enfermedad de Alzheimer nuevas posibilidades de tratamiento, con el fin último de ralentizar el declive de las funciones cognitivas y mantener su calidad de vida.

Es por ello que planteamos una propuesta de programa de intervención mediante ETCD para poner a prueba la eficacia de esta técnica en la mejora de las funciones cognitivas en una muestra seleccionada de personas con EA.

Referencias bibliográficas

- Alzheimer's Association (2015). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11 Issue 3, 332–384. doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.003
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). Neurocognitive disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
- Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative neurology and neuroscience*, 25(2), 123-129.
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., de Macedo, E. C. and Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 80, 444–447. doi: 10.1136/jnnp.2007.141853
- Boggio, P. S., Valasek, C. A., Campanhã, C., Giglio, A. C. A., Baptista, N. I., Lapenta, O. M. & Fregni, F. (2011). Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychological rehabilitation*, 21(5), 703-716. doi: 10.1080/09602011.2011.617943
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., ... & Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain stimulation*, 5(3), 223-230. doi: 10.1016/j.brs.2011.06.006
- Cotelli, M., Manenti, R., Rosini, S., Brambilla, M., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2010). Brain stimulation in alzheimer disease. *Neuropsychological Trends*, 8, 57-60.
- Cotelli, M., Manenti, R., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2012). Non-pharmacological intervention for memory decline. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 1-17. doi: 10.3389/fnhum.2012.00046
- Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., . . . Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 1-9. doi: 10.3389/fnagi.2014.00038
- Dahm, R. (2010). Descubrimiento de la enfermedad de Alzheimer. *Mente y Cerebro*, 44, 9-17.

- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M. & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, 64, 566-578. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.020
- Díaz, F. & Galdo-Alvarez, S. (2015). La estimulación transcraneal por corriente eléctrica directa. En J.J. García Meilán (Coord.). Guía práctica de terapias estimulativas en el Alzheimer. Madrid: Síntesis.
- Elder, G. J. & Taylor, J. P. (2014). Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimer's research & therapy*, 6 (74), 1-11.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., . . . Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493-498. doi: 10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3
- Flöel, A. (2014). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage*, 85, 934-947. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.098
- Freitas C., Mondragón-Llorca, H., & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Experimental gerontology*, 46(8), 611-627. doi:10.1016/j.exger.2011.04.001
- Hansen, N. (2012). Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease and memory loss. *Front. Psychiatry*, 3, (48), 1-8. doi: 10.3389/fpsy.2012.00048
- Hopffgarten, A.V. (2014). El hallazgo de Alzheimer. *Mente y Cerebro*, 68, 91-94.
- Khedr, E. M., El Gamal, N. F., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M. . . . Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 275. doi:10.3389/fnagi.2014.00275
- Kuo, M., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, 85, 948-960. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.117
- Marrón, E. M., Roig, D. A., Sánchez-Cubillo, I., Miranda, R., & Morales, J. A. P. (2013). Bases neuroanatómicas del aprendizaje y la memoria. En *Fundamentos del aprendizaje y del lenguaje* (pp. 63-94). Barcelona: UOC. Recuperado de: http://www.researchgate.net/publication/257269199_Bases_neuroanatmicas_del_aprendizaje_y_la_memoria
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, EM. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA. *Neurology*, 34(7), 939-44.
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.159

- Muñoz Céspedes J. M. & Tirapu Ustárroz, J. (2008). Etiología. En *Rehabilitación neuropsicológica*, 37-66. Madrid: Síntesis.
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., ... & Golaszewski, S. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 1-5. doi:10.1155/2012/687909
- Nardone, R., Höller, Y., Tezzon, F., Christova, M., Schwenker, K., Golaszewski, S., . . . Brigo, F. (2015). Neurostimulation in alzheimer's disease: From basic research to clinical applications. *Neurological Sciences*, 1-12. doi: 10.1007/s10072-015-2120-6
- Penolazzi, B., Bergamaschi, S., Pastore, M., Villani, D., Sartori, G., & Mondini, S. (2014). Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. *Neuropsychological rehabilitation*, (ahead-of-print), 1-19. doi: 10.1080/09602011.2014.977301
- Pilato, F., Profice, P., Ranieri, F., Capone, F., Di Iorio, R., Florio, L. & Di Lazzaro, V. (2012). Synaptic plasticity in neurodegenerative diseases evaluated and modulated by in vivo neurophysiological techniques. *Molecular neurobiology*, 46(3), 563-571. doi: 10.1007/s12035-012-8302-9
- Romo-Vázquez, Romo-Vázquez & Velez-Pérez (2012). De la ingeniería biomédica al aula de matemáticas. *Recibe*, 1, 1-16.
- Rostami, M., Golesorkhi, M., & Ekhtiari, H. (2013). Methodological dimensions of transcranial brain stimulation with the electrical current in human. *Basic and Clinical Neuroscience*, 4(3), 8-26.
- Sociedade Galega de Xeriatría e Xerontoloxía, (2014). XXVI Congreso Internacional de Geriatría y Gerontología. Extraído de: <http://sgxx.org/docs/documentacion/XXVI-Congreso-libro-de-ponencias.pdf>
- Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E., Lopes, L., Leite, R. E. P., Sales, M. C., . . . Fregni, F. (2014). Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimulation*, 7(2), 308-313. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.003
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K. & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology – A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48, 2789-2810. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002
- Yaguas, J.J. et al. (2007). Modelo de atención a las personas con enfermedad de Alzheimer. Madrid: IMSERSO. Extraído de: <http://www.dependencia.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/21011alzheim.pdf>
- Yu, S. H., Park, S. D., & Sim, K. C. (2014). The Effect of tDCS on Cognition and Neurologic Recovery of Rats with Alzheimer's Disease. *Journal of physical therapy science*, 26(2), 247.

Índice de figuras

- Figura 1.** Esquema de las alteraciones cerebrales y los déficits cognitivos asociados. Basado en el modelo de Hans Spinnler (Muñoz Céspedes & Tirapu Ustárroz, 2008).
..... (pág. 2).
- Figura 2.** Preparaciones originales de Alois Alzheimer que muestran las fases de formación de los ovillos neurofibrilares. Imagen adaptada de Dahm (2010)... (pág. 7).
- Figura 3.** Corte de tejido neural teñido en el que se señalan las placas seniles. Imagen adaptada de Wikimedia..... (pág. 7).
- Figura 4.** Elementos que constituyen un equipo de ETCD. Imagen adaptada de Rostami et al. (2013)..... (pág. 14).
- Figura 5.** Sistema internacional 10-20 de colocación de electrodos. Los porcentajes indican la distancia proporcional con respecto a la distancia total entre Nasión e Inión. Imagen adaptada de Romo-Vázquez, Romo-Vázquez y Velez-Pérez (2012)... (pág. 15).
- Figura 6.** Diagrama de flujos del proceso selectivo de los estudios para la revisión sistemática..... (pág. 20).
- Figura 7.** Actividad asociada a las dos condiciones de estimulación de los participantes con DCL. (A) Contraste entre la activación durante la estimulación placebo (verde) y la ETCD-a (rojo). (B) Áreas de actividad reducida en la condición placebo, al compararla con la condición ETCD-a. Imagen adaptada de Meinzer et al. (2014)..... (pág. 33).
- Figura 8.** Resultado de las relaciones analizadas. Columna izquierda: DCL y controles en condición placebo; central: condiciones placebo y ETCD-a del grupo DCL; derecha: condición ETCD-a para grupo DCL y placebo para grupo control. Imagen adaptada de Meinzer et al. (2014)..... (pág. 34).

Índice de tablas

Tabla 1. Comparativa de criterios diagnósticos para la EA del manual DSM en sus ediciones IV TR y V..... (Pág. 4).

Tabla 2. Estudios experimentales que ponen en relación la técnica de ETCD con el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer..... (Pág. 22).

Tabla 3. Estudios de revisión que ponen en relación la técnica de ETCD con el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer..... (Pág. 25).