



Facultad de Psicología

Trabajo de
fin de grado

Modalidad 2

**“Proyecto de investigación empírica y/o
desarrollo de un estudio piloto”**

Efectividad de la tACS
de frecuencia
combinada en la mejora
de la memoria en
población con deterioro
cognitivo

Autora del TFG

Elisabeth Godoy Anikyeyenko

Grado en Psicología

Año 2025

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Psicología

Agradecimientos

Si bien este trabajo de fin de grado tan solo supone un paso más dentro de los miles que he dado a lo largo de estos cinco años, representa al mismo tiempo el punto final de una etapa importante que no he transitado sola. Cuando dejé Mallorca para continuar mis “andanzas” por Santiago, no sabía lo mucho que echaría en falta la cotidianidad de las amistades de siempre, pero tampoco era consciente de la acogida tan grande que recibiría nada más llegar. Y aunque hace tres años no me habría considerado merecedora de tal suerte, a día de hoy reformulo mi discurso y expreso la inmensa gratitud de haber merecido encontrarme con todas esas personas que han hecho de mis momentos más difíciles (que no han sido pocos) más llevaderos y relativamente insignificantes al compararlos con todo lo que me llevo de esta experiencia. Por todas vosotras he resistido caer en la frustración y abandono de mi queridísimo síndrome del impostor.

Le agradezco también a mi tutor, Santiago, que desde el principio acogiera con tanta disposición mi petición de incorporarme “un poquito” al mundo de la investigación así como la tranquilidad que me ha transmitido durante todo este proceso, y a Susana por dejarme participar en el proyecto que establece las bases de este trabajo (y por su enorme paciencia, energía y toda la ayuda que me ha dispensado cuando más desubicada me he sentido en la elaboración de este informe).

Finalmente, gracias específicamente a Paula y Damián por ser mis mayores fuentes de apoyo emocional en los momentos en los que me he sentido más incomprendida, a Alex por aconsejarme y entenderme en todos los aspectos más “100ntíficos” de este trabajo, y a Anxo por “alentarme” (es más políticamente correcto que “forzarme”) a ir a la biblioteca no solo durante la elaboración de este TFG, sino desde que llegué a Santiago.

Índice

Índice.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción	6
Método	15
1 Participantes.....	15
2 Materiales y procedimiento	17
3. Análisis.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	28
Conclusión	34
Referencias bibliográficas	35
Índice de figuras.....	55
Índice de tablas.....	56
Anexos	57
Anexo 1	58
Anexo 2	63
Anexo 3	68
Anexo 4	70

Resumen

La demencia representa una creciente carga económica y social, por lo que es esencial desarrollar intervenciones efectivas para mejorar o prevenir sus síntomas. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común, en cuyo continuo se identifican estadios tempranos como el declive cognitivo subjetivo (DCS) y el deterioro cognitivo leve (DCL). La pérdida de memoria, un síntoma clave, se asocia con una actividad oscilatoria cerebral alterada, modificable mediante estimulación transcraneal por corriente alterna (tACS). El presente trabajo evaluó por primera vez la eficacia de la tACS en frecuencia combinada theta-gamma para mejorar el rendimiento en memoria en 30 participantes con DCS y DCL. Se aplicaron sesiones múltiples de tACS real y placebo junto con entrenamiento cognitivo computarizado, bajo un diseño intrasujetos de simple ciego contrabalanceado. Se hipotetizó un mejor desempeño en memoria tras la estimulación real y efectos moduladores de las variables de grupo diagnóstico, edad, escolaridad y sexo. Sin embargo, los resultados no mostraron diferencias significativas entre condiciones ni efectos de variables intersujeto. Estos hallazgos sugieren que la tACS theta-gamma no mejora la memoria en individuos con DCS y DCL, evidenciando la necesidad de protocolos de estimulación más efectivos en este grupo poblacional de cara a futuras investigaciones.

Palabras clave: declive cognitivo subjetivo (DCS), deterioro cognitivo leve (DCL), estimulación eléctrica por corriente alterna (tACS), tACS de frecuencia combinada, rendimiento de memoria

Número de palabras del trabajo: 7990

Abstract

Dementia constitutes an increasing economic and social burden, highlighting the need for effective interventions to mitigate or prevent its symptoms. Alzheimer disease is the most common form, with a continuum including early stages such as subjective cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI). Memory loss, a key symptom, is linked to altered brain oscillatory activity, which can be modulated by transcranial alternating current stimulation (tACS). The present study assessed for the first time the efficacy of theta-gamma cross-frequency tACS to improve memory performance in 30 participants with SCD and MCI. Multiple sessions of real and sham tACS combined with cognitive computerised training were applied, in a counterbalanced single-blind within-subjects design. It was hypothesised that memory performance would be enhanced in the real tACS condition compared to sham, and that there would be moderating effects from between-subject variables (diagnostic group, age, education and sex). However, results showed neither significant differences between stimulation conditions nor moderating effects from between-subject factors. These findings suggest theta-gamma tACS does not improve memory in individuals with SCD and MCI, underscoring the need for further research to develop more effective stimulation protocols for this specific population group.

Keywords: subjective cognitive decline (SCD), mild cognitive impairment (MCI), transcranial alternating current stimulation (tACS), cross-frequency tACS, memory performance

Introducción

El *Informe sobre la situación mundial de la respuesta de la salud pública a la demencia*, elaborado por la OMS en 2021, revela que 55,2 millones de personas en todo el mundo padecían demencia en 2019. Se estima, además, que habrá 78 millones de personas con demencia en 2030, y alrededor de 139 millones en 2050. Asimismo, el coste global ascendía en 2019 a 1,14 billones de euros, previstos a ascender a 1,5 billones de euros en 2050, si bien con el incremento de los costes en cuidados que se prevé, el coste se asume en 2,2 billones de euros. Dentro de los costes globales, se incluyen los que provienen del sistema sanitario (gastos de hospital, fármacos, diagnóstico, consultas), los costes de la infraestructura social (servicios comunitarios y cuidados institucionales continuos), y los costes de cuidado informal, siendo estos de especial relevancia al abarcar aproximadamente la mitad de los costes globales, así como por la gran demanda que recae sobre las familias y/o personas cuidadoras. Por ello, es especialmente importante la implementación de técnicas y modelos de intervención alternativos que sean capaces de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas y sus cuidadoras y disminuir la carga económica derivada de la enfermedad (OMS, 2021).

La forma más común de demencia es la debida a la enfermedad de Alzheimer (EA), un proceso patológico que se inicia varios años antes de que se presenten síntomas, a través de la aparición de los cambios neuropatológicos específicos de la enfermedad: placas neuríticas de beta amiloide, ovillos neurofibrilares por la fosforilación de la proteína tau y degeneración neuronal, cuya acumulación será la que en última instancia marcará el inicio y progresión de los síntomas clínicos (Jack et al., 2018; Jack et al., 2024). Entre dichos síntomas se incluirían la dimensión cognitiva, en la que existe un proceso continuo de pérdida de la capacidad cognitiva que va más allá de la amnesia, y la conductual, que abarcaría alteraciones emocionales y motivacionales, como la depresión, la ansiedad o la apatía (Jack et al., 2018).

Las etapas tempranas relacionadas con la EA se conocen como DCS o declive cognitivo subjetivo y DCL o deterioro cognitivo leve. El DCS se define por la experiencia subjetiva de la pérdida de capacidad cognitiva, aunque el rendimiento cognitivo y la funcionalidad no

Elisabeth Godoy Anikyeyenko

muestran signos objetivos de declive objetivo (Jessen et al., 2020). Específicamente, el primer criterio refiere la autopercepción de un declive persistente en la capacidad cognitiva, en comparación con un estado cognitivo previo normal, que no está relacionado con ningún evento agudo; el segundo criterio requiere de un rendimiento normal en tests cognitivos estandarizados utilizados para clasificar el DCL, adaptados a la edad, el sexo y la educación; el tercer criterio excluye la presencia de un trastorno psiquiátrico o neurológico (aparte de la EA), un trastorno médico, medicación o uso de sustancias (Jessen et al., 2014). El DCS, por tanto, supone una etapa crucial en la prevención y diagnóstico de la EA, ya que se ha demostrado que los individuos perciben un deterioro en su cognición hasta 5 años antes del inicio del DCL (Caselli et al., 2013).

El DCL representa un estado de transición entre el envejecimiento normal y la demencia (Petersen, 2004) en el que también existe una pérdida informada de las capacidades cognitivas, pero la diferencia radica en que ésta se confirma objetivamente a través de las baterías neuropsicológicas pertinentes; no obstante, a diferencia de la etapa de demencia debida a EA y a otras enfermedades, no supone una afectación en la independencia y funcionalidad de la persona (Petersen et al., 2014). El DCL adquirió su entidad diagnóstica cuando Petersen et al., desde la clínica Mayo, formularon los primeros criterios diagnósticos clínicos en 1999, referidos a continuación: 1) quejas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informante; 2) normalidad en las actividades de la vida diaria; 3) función cognitiva general normal; 4) deterioro objetivo de la memoria para el nivel educativo y la edad; 5) ausencia de demencia. Aunque en el momento presente existen tratamientos farmacológicos indicados para el DCL, ninguno de ellos resulta efectivo para frenar su progresión hacia la demencia (Cooper et al., 2013). En este sentido, los tratamientos existentes hoy en día, de corte mayoritariamente farmacológico, son costosos y de efectividad muy limitada, y las pautas formuladas por Petersen et al. (2018) señalan que no existe ninguna evidencia de alta calidad que apoye su eficacia. De ello se deriva la necesidad de adoptar intervenciones alternativas eficaces que se enfoquen en la reducción y/o prevención de las primeras manifestaciones de la enfermedad, que tienen lugar muchos años antes de que se presenten los síntomas, cuando la progresión aún es modificable (Sperling et al., 2013).

Específicamente, uno de los síntomas cognitivos más importantes que puede detectarse desde etapas tempranas del continuo es la pérdida de memoria, y suele afectar tanto a la memoria de trabajo (MT) como a la memoria declarativa episódica (ME) (Jahn, 2013). La MT

es el conjunto de sistemas necesarios para mantener y manipular la información mientras se ejecutan tareas cognitivas más complejas, como el razonamiento, la comprensión o el aprendizaje de nueva información (Baddeley, 2010). Así, es capaz de transformarla, reordenarla o secuenciarla, entre otras operaciones (Miller et al., 2018). Por otra parte, la ME, especialmente alterada en la EA, hace referencia al sistema de memoria encargado de la codificación de nuestras experiencias diarias, su almacenamiento y su posterior recuperación (o lo que comúnmente llamamos “recuerdo”), y que necesariamente implica “revivir mentalmente” la experiencia recuperada (Tulving, 2002; Tulving, 2005).

Tanto la ME como la MT, al igual que todos los procesos cognitivos, emergen a partir de la actividad cerebral, que puede medirse en forma de oscilaciones cerebrales. Estas nacen de la actividad eléctrica generada por la interacción entre redes neuronales, espontáneamente y en respuesta a estímulos, asociada a su vez a diversas funciones sensoriales y cognitivas a través de la coordinación temporal del disparo neuronal (Başar et al., 2000; Başar et al., 2001; Jensen et al., 2014). Cuando las neuronas forman agrupaciones, su actividad electromagnética tiene la propiedad intrínseca de oscilar, y estas oscilaciones que conforman pueden generar modulaciones rítmicas en la excitabilidad neuronal que afectan tanto a la probabilidad de disparo como a la sensibilidad del input sináptico, de modo que la sincronización de la actividad oscilatoria resultante permitiría una comunicación efectiva entre neuronas y redes neuronales, sirviendo de base a la cognición y a la conducta (mecanismo conocido como coherencia neuronal) (Fries, 2005; Schnitzler y Gross, 2005). Los parámetros más relevantes en su estudio son la frecuencia, la fase y la amplitud (Sauseng y Klimesch, 2008). La frecuencia, en el caso de las ondas cerebrales, se refiere al número de oscilaciones por segundo, medida en Hz. Existen diferentes bandas de frecuencia asociadas a diferentes funciones, siendo estas delta (0.5~3.5 Hz), asociada principalmente al sueño y a funciones autonómicas y motivacionales (Knyazev, 2012); theta (4~7.5Hz), implicada en el procesamiento de la memoria episódica (Klimesch et al., 2001) o en la codificación de información (Sederberg et al., 2003); alpha (8~13 Hz), implicada en la inhibición conductual y en otros procesos perceptivos, atencionales y de memoria (Palva y Palva, 2007); beta (13~30 Hz), asociada principalmente a actividad sensoriomotora (Kilavik et al., 2013) o atencional (Gola et al., 2013), y gamma (> 30Hz), implicada en la coordinación de diversas redes neuronales y en la correcta función sensorial y cognitiva (Başar, 2013), incluida la MT (Howard et al., 2003) y la ME (Osipova et al., 2006). La amplitud es la magnitud o altura de una oscilación en la señal, medida en voltios, y la fase

es un punto concreto en el ciclo periódico, pudiendo referirnos al pico o al valle de la onda (Cole y Voltek, 2017).

Se ha observado una reducción en la sincronización de la actividad eléctrica cerebral en diversas bandas de frecuencia tanto en modelos de ratones con Alzheimer como en pacientes con diferentes grados de deterioro cognitivo dentro del continuo de la EA. Dicha evidencia apunta a que se produce un aumento en la densidad espectral de las oscilaciones de baja frecuencia, esto es, en delta y theta (Jeong, 2004; König et al., 2005, Moretti et al., 2007), mientras que se produce una reducción y enlentecimiento en las de alta frecuencia, esto es, alpha, beta y gamma (Gillespie et al., 2016; Guillon et al., 2017; König et al., 2005; Mably et al., 2017; Stam et al., 2002; Verret et al., 2012). Este desajuste en las oscilaciones viene acompañado asimismo de una conectividad cerebral disfuncional entre redes de largo alcance, como la frontoparietal y frontotemporal (Babiloni et al., 2016). Además, los efectos de la alteración de la sincronización de las redes y de los ritmos oscilatorios que sirven de apoyo a la cognición pueden observarse décadas antes de que se manifiesten los signos y síntomas propios de la demencia debida a EA, prediciendo la evolución de la enfermedad (Palop, 2016). En este sentido, la actividad excitatoria alterada correlaciona con una mayor deposición de proteína tau, mientras que la actividad inhibitoria alterada correlaciona con una mayor deposición de A β (Rasaninghe et al., 2022). Por tanto, lograr la sincronización de las oscilaciones alteradas podría atenuar la patología asociada a la EA, disminuyendo los niveles de A β gracias a la reducción de la amiloidogénesis y de tau fosforilada al promover respuestas neuroprotectoras (Iaccarino et al., 2016).

Las oscilaciones cerebrales en diferentes bandas de frecuencias, por otra parte, no siempre se producen de manera independiente, sino que pueden interactuar unas con otras, y el resultado de dicha interacción da lugar a ciertos procesos o funciones cognitivas (Abubaker et al., 2021; Sotero, 2016). Es el caso de las bandas theta y gamma, que juntas conforman el emparejamiento de frecuencia combinada theta-gamma (*cross-frequency coupling* o CFC en inglés), por el cual la fase de las oscilaciones de baja frecuencia modula la amplitud de las oscilaciones de alta frecuencia, conformando el emparejamiento entre fase y amplitud (*phase-amplitude coupling* o PAC en inglés) (Buzsáki et al., 2012; Schack et al., 2002). Concretamente, el número de ciclos de gamma que anidan en el pico de un ciclo de theta se asocia típicamente al número de ítems que las personas pueden mantener en la memoria a corto plazo (en torno a 5 ítems) (Lisman e Idiart, 1995). Este emparejamiento entre theta y gamma

se considera el código utilizado para la organización de la información en el hipocampo y la transmisión de esta a regiones en la corteza prefrontal y los ganglios basales (Lisman y Jensen, 2013), y juega un papel relevante en los procesos de ME (Frieze et al., 2013; Vivekananda et al., 2021) y de MT (Axmacher et al., 2010; Reinhart y Nguyen, 2019; Sauseng et al., 2019). Como se mencionó previamente, ambos sistemas de memoria se hallan alterados en pacientes dentro del continuo de la EA, y los déficits de ambos, asociados a un decremento en el emparejamiento de theta-gamma, pueden indicar signos de progresión de DCL a demencia debida a EA (Brooks et al., 2020; Goodman et al., 2018; Kirova et al., 2015; Musaeus et al., 2020).

Entendiendo por tanto la implicación de las oscilaciones cerebrales en la EA, su modificación es posible gracias a las técnicas de estimulación cerebral no invasiva (NIBS por sus siglas en inglés). De forma más reciente contamos con la estimulación eléctrica de baja intensidad (tES), que distribuye una corriente eléctrica por la corteza cerebral con el objetivo de modificar la función cerebral mediante la alteración de la excitabilidad neuronal. La idea que subyace a esta técnica es que la aplicación de corrientes débiles puede interactuar con el procesamiento neuronal, modificando la plasticidad neuronal y sincronizando redes cerebrales concretas gracias a lo cual se pueden observar cambios conductuales y establecer vínculos causales (Bestmann y Walsh, 2017; Reed y Kadosh, 2018). Se agrupa alrededor de varios métodos, siendo los más comunes la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), la estimulación transcraneal con ruido aleatorio (tRNS) y la estimulación transcraneal por corriente alterna (tACS) (Paulus et al., 2016). Aunque son similares en sus componentes básicos, los patrones de estimulación y, por tanto, sus efectos neuronales y conductuales, difieren (Reed y Kadosh, 2018).

Específicamente, la técnica que nos resulta de interés para el presente trabajo es la tACS. Esta envía corrientes eléctricas de forma alterna a regiones cerebrales relativamente específicas a través de electrodos en el cuero cabelludo, influyendo sobre las oscilaciones cerebrales en una frecuencia específica (Elyamanyi et al., 2021). Aunque los mecanismos precisos que subyacen a la acción de la tACS permanecen sin esclarecer, los estudios diferencian dos tipos de efectos de la tACS: los efectos *online*, que corresponden a los observables durante la estimulación, y los efectos *offline*, que corresponderían a aquellos efectos observados tras la estimulación (Elyamani et al., 2021; Vosskuhl et al., 2018).

En cuanto a los efectos online, la corriente penetra el cráneo y alcanza la región cerebral deseada, induciendo alteraciones en el potencial de membrana hacia la despolarización o hiperpolarización de forma oscilatoria, siguiendo una onda sinusoidal, en los cuerpos celulares y en las dendritas de las neuronas (Antal y Herrman, 2016). En este sentido, durante la primera mitad de la oscilación de la tACS, un electrodo sirve de ánodo y el otro de cátodo y la fuerza de la corriente aumenta y disminuye siguiendo media onda sinusoidal; durante la otra mitad del ciclo, el patrón se invierte, de modo que el ánodo es el cátodo y viceversa. Aunque la tACS genera un campo eléctrico demasiado débil para inducir potenciales de acción, puede influir en el tiempo de disparo neuronal al producir fluctuaciones rítmicas en los potenciales de membrana (Wischniewski et al., 2023). Así, la tACS es capaz de modular las oscilaciones endógenas de la corteza cerebral al alinearlas en fase y/o frecuencia con la fuerza exógena aplicada (Thut et al., 2011). Gracias a esto, es capaz de regular y mejorar la comunicación de las diversas redes neuronales, fenómeno conocido como arrastre o *entrainment* en inglés (Battleday et al., 2014; Helfrich et al., 2014). Este efecto podría amplificarse cuando el ritmo de la región cerebral diana estuviera implicado en una tarea (Nguyen et al., 2018) y la frecuencia y/o la fase de las oscilaciones endógena y exógena se alineasen. Se presume que la sincronización de las redes corticales afectadas, además, se obtiene de forma efectiva cuando la frecuencia de estimulación está emparejada con la frecuencia intrínseca de las redes corticales (Ali et al., 2013; Elyamani et al., 2021; Frölich y McCormick, 2010; Polanía et al., 2012) siguiendo el fenómeno de la lengua de Arnold (Huang et al., 2021), concepto que refiere que a mayor emparejamiento de la frecuencia entre las oscilaciones extrínseca e intrínseca, menor es la fuerza necesaria para generar el arrastre. Sin embargo, se han observado efectos favorables en frecuencias inferiores a la actividad oscilatoria interna (Aktürk et al., 2022; Wolinski et al., 2018), de modo que la investigación sobre la especificidad de la frecuencia de estimulación sigue siendo objeto de investigación.

Por otra parte, los efectos offline estarían asociados al fenómeno de plasticidad dependiente del tiempo de disparo, *spike-timing dependent plasticity* (STDP) en inglés, que implica al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Guerra et al., 2018; Schwab et al., 2021; Vossen et al., 2015; Wischniewski et al., 2019; Zaehle et al., 2010). La STDP es una forma de aprendizaje hebbiano inducida por correlaciones temporales entre los disparos de las neuronas pre y postsinápticas (Caporale y Dan, 2008; Dan y Poo, 2004; Markram et al., 1997; Markram et al., 2012). Como en otras formas de plasticidad sináptica, se cree que a ella subyace el almacenamiento de información y de ciertos aprendizajes, así como el desarrollo y

refinamiento de los circuitos neuronales durante el desarrollo cerebral. La fuerza sináptica aumenta cuando los disparos presinápticos tienen lugar antes de los disparos postsinápticos (potenciación a largo plazo o LTP); por otra parte, cuando los disparos postsinápticos ocurren antes que los presinápticos, las sinapsis se debilitan (depresión a largo plazo o LTD). Con ello, la tACS produciría cambios periódicos en la frecuencia de disparo de las redes neuronales diana, y con ello mejoraría o reduciría la magnitud de los ritmos oscilatorios fisiológicos continuos que supondrían los efectos observados más allá de la estimulación.

Otros factores que inciden en la efectividad de la técnica son las elecciones relativas a parámetros de la tACS (como la localización de electrodos, forma de la onda o dosis) y la influencia del estado cerebral, que determinarán los efectos cognitivos y conductuales en última instancia (Wischniewski et al., 2023). En este sentido cabe mencionar que las variables demográficas pueden jugar un papel importante, especialmente el diagnóstico, como ya se infiere de lo expuesto al principio de este trabajo, pero también la edad, la escolaridad o el sexo. El diagnóstico resulta importante ya que en estadios precoces del continuo el margen de mejora parece mejor que en aquellos más tardíos, tal y como demuestran Naro et al. (2016) en su estudio, en el que los pacientes con DCL que no avanzó hacia demencia mostraron resultados positivos después de la intervención con tACS en gamma, mientras que Diedrich et al. (2024) hallaron que quienes tenían un declive cognitivo pre-existente obtuvieron mayor beneficio con tACS en theta-gamma. Respecto a la edad, se ha observado que las personas mayores de menor edad se benefician más de la técnica que las personas mayores de edad más avanzada (Diedrich et al., 2024), probablemente debido a que los mecanismos de plasticidad neuronal a nivel local y de redes empeoran a medida que el cerebro envejece (Pascual-Leone, 2011).

La reserva cognitiva (RC), por otra parte, comprende aquellos procesos compensatorios en la función cerebral y el funcionamiento cognitivo relacionados con la actividad intelectual y otros factores ambientales que suponen un factor protector ante el declive cognitivo asociado a patología cerebral, como en la EA (Barulli y Stern, 2013). Los años de escolaridad constituyen un índice ampliamente utilizado para medir RC (Mungas et al., 2018). Específicamente, Krebs et al. (2020) hallaron que las personas con DCL y alto nivel educativo se benefician de la tDCS más que las que tienen DCL con menor nivel educativo, mientras que Sandrini et al. (2024) demostraron en adultos mayores que la RC era predictora de la mejora en el rendimiento en ME con tDCS, si bien la literatura con respecto a la relación entre la RC y los efectos de la tACS es escasa.

Finalmente, si bien el sexo es un factor relevante en la aplicación de tES, la investigación actual al respecto resulta insuficiente (Sreeraj y Venkatasubramanian, 2020). Existen diferencias estructurales y funcionales entre los cerebros masculinos y femeninos, que pueden conducir a efectos diferenciales de la técnica. Por ejemplo, se ha visto que las regiones cerebrales implicadas en tareas de MT son diferentes entre hombres y mujeres: los primeros mostrarían mayor activación de regiones parietales, mientras que las últimas mostrarían activación de áreas límbicas como la amígdala o el hipocampo (Hill et al., 2014). Por otra parte, los cromosomas sexuales y las hormonas afectan de forma diferencial en mujeres y hombres a la excitabilidad cortical y a la neuroplasticidad, claves en la estimulación cerebral (Sreeraj y Venkatasubramanian, 2020).

Teniendo todo esto en cuenta, la tACS resulta una herramienta con alto potencial para modificar las oscilaciones cerebrales alteradas en personas dentro del continuo de la EA, con el objetivo de mejorar los síntomas cognitivos y reducir la progresión de la enfermedad, como muestran los estudios hasta la fecha (Benussi et al., 2021; Benussi et al., 2022; Bréchet et al., 2021; Dhaynaut et al., 2022; Jones et al., 2023; Kehler et al., 2020; Kim et al., 2021; Moussavi et al., 2021; Naro et al., 2016; Sprugnoli et al., 2021; Varastegan et al., 2023). Específicamente, la tACS de frecuencia combinada theta-gamma se ha postulado como una forma menos explorada pero prometedora en la modificación de las oscilaciones cerebrales desde estudios como el de Alekseichuk et al. (2016), en el que su aplicación sobre la corteza prefrontal izquierda obtuvo mejores resultados en el rendimiento de memoria de trabajo que la tACS en theta en personas jóvenes. De igual manera, recientemente Diedrich et al. (2024a) realizaron una intervención con tACS en theta-gamma en población mayor, en la que mostraron un aumento en el rendimiento de la MT, con una mejora de la eficacia de la tACS a mayor carga cognitiva. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que hayan probado este tipo de estimulación para mejorar la MT o la ME en personas con DCS o DCL.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Por tanto, el objetivo general de este trabajo es el de verificar si es posible obtener una mejora en el rendimiento en tareas de memoria a través de la aplicación de tACS de frecuencia combinada en theta-gamma en unión con entrenamiento cognitivo computarizado (ECC), en una muestra de población con DCS y DCL.

Este objetivo se concreta en los siguientes objetivos específicos:

1. Comprobar si existe una mejora en el rendimiento de tareas de MT y ME al usar tACS theta-gamma.
2. Comprobar si los efectos del uso de tACS varían en función del diagnóstico (DCL vs. DCS).
3. Evaluar las diferencias entre grupos de edad en los efectos debidos a la tACS.
4. Analizar si los efectos de la tACS se ven modulados por el nivel de escolaridad de las y los participantes.
5. Comprobar si las mejoras previstas son distintas en hombres y en mujeres.

En base a los resultados de la literatura previa, se plantean las siguientes hipótesis:

H₁: La administración de la tACS resultará en un mayor rendimiento en memoria. Específicamente, el rendimiento será superior a placebo tanto en ME como en MT.

H₂: Dentro del grupo diagnóstico, se observará un mayor efecto tras el tratamiento con tACS en participantes con DCS que en los participantes con DCL.

H₃: Según el grupo de edad, los participantes menores (≤ 67) obtendrán mejor rendimiento debido a la tACS que los participantes de mayor edad (> 67).

H₄: Según el nivel de escolaridad, los participantes que cuenten con mayor número de años escolaridad (> 11) obtendrán mejor rendimiento debido a la tACS que los participantes con un menor número (≤ 11).

Asimismo, si bien actualmente no contamos con estudios específicos que determinen si existen diferencias entre sexos ante la administración de tEs, se tendrá en cuenta como factor intersujeto para determinar su relación con la efectividad o no del tratamiento.

Método

1 Participantes

La muestra se conformó a partir de una submuestra de participantes del estudio longitudinal del envejecimiento en Compostela CompAS (Juncos-Rabadán et al., 2015), así como reclutando a personas del grupo poblacional de interés en centros de salud y otros medios de difusión social. Con ello se obtuvo un total de 30 participantes (edad: 57 – 84, $M= 69,37$, $SD= 6,77$; 21 mujeres y 9 hombres).

Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión tenidos en cuenta a la hora de conformar la muestra fueron los siguientes:

- Tener una edad entre 50 y 90 años en el momento de firmar el consentimiento informado.
- Presentar los criterios para su clasificación como participantes con DCS o DCL (ver apartado siguiente).
- Ausencia de otros trastornos del sistema nervioso central.
- No haber sufrido accidentes cardiovasculares o haberse sometido a neurocirugía.
- No presentar diabetes tipo 2 incontrolada
- No presentar historia de alcoholismo y no consumir regularmente fármacos u otras sustancias que puedan afectar al sistema nervioso (ansiolíticos, neurolépticos, narcóticos, anticonvulsivos o sedantes hipnóticos).
- No cumplir los criterios de exclusión para la estimulación magnética o eléctrica transcraneal (historia de epilepsia, injertos metálicos en la cabeza – sin contar la boca –, marcapasos, prótesis electrónicas o cualquier tipo de bioestimulador, electrodos en el cerebro o en la espina dorsal, o encontrarse en periodo de gestación).
- Ser capaz de dar consentimiento informado.

- Ser capaz de ejecutar las tareas requeridas por el procedimiento experimental.
- No presentar problemas dermatológicos en las áreas en las que se posicionan los electrodos.

Todos los participantes emitieron consentimiento informado. El estudio, encuadrado en el proyecto financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Referencia: PID2022-143055OA-I00), se realizó acorde con las directrices de la Declaración de Helsinki y recibió informe favorable del Comité de Bioética de la USC (Referencia: USC 80/2023).

Instrumentos de diagnóstico

Las pruebas diagnósticas utilizadas fueron la CAMCOG o Cambridge Cognitive Examination, incluida dentro de la batería Cambridge Examination for Mental Disorders in the Elderly o CAMDEX (Roth et al., 1986; Roth, 1988); el TAVEC o Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (Benedet y Alexandre, 1998); el TMT o Trail Marking Test en sus versiones A (atención sostenida) y B (función ejecutiva) (Reitan, 1958); el test de denominación de Boston (Kaplan et al., 1983), y el QAM o Cuestionario de autoevaluación de la memoria (Van der Linden et al., 1989). Los criterios empleados para el diagnóstico de DCL fueron los de Petersen (Gauthier et al., 2006; Petersen, 2004; Winblad et al., 2004) mientras que los empleados para el diagnóstico de SCD pueden encontrarse en Pereiro et al. (2021).

Tabla 1

Valores promedio (M) y desviaciones estándar (SD) de las medidas demográficas

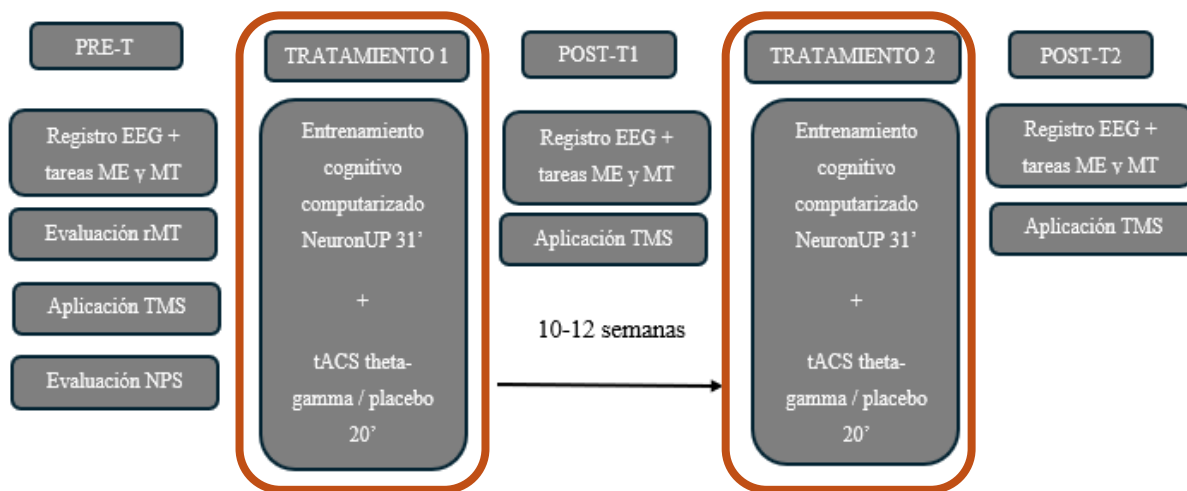
	N	Media	Desviación estándar
Edad	30	69,37	6,77
Sexo (femenino/masculino)	30	21/9	
Años de escolaridad	30	12,04	5,35
Diagnóstico (SCD/DCL)	30	23/7	

2 Materiales y Procedimiento

El procedimiento utilizado, que parte de un proyecto actualmente en curso, se divide en las partes detalladas en la Figura 1. El primer bloque consiste en la realización de una sesión pre-tratamiento (PRE-T), en la que se obtienen medidas de rendimiento de ME y MT mientras se registra la actividad eléctrica cerebral mediante electroencefalograma (EEG). Asimismo, se registra actividad de EEG durante un protocolo de estimulación magnética transcraneal (TMS), que permite obtener medidas sobre excitabilidad y conectividad corticales. A continuación, se realiza el tratamiento, que puede consistir en una condición en la que se aplica tACS real durante 8 sesiones en días consecutivos (excluyendo fines de semana) mientras se aplica ECC (con el programa NeuronUP), o bien en una condición idéntica en la que se aplica tACS placebo. Todos y todas las participantes se someterán a ambas condiciones (con una separación entre ellas de entre 6 y 12 semanas, y el orden contrabalanceado entre participantes). Así, se trata de un diseño intra-sujeto con simple ciego. Al finalizar cada tratamiento, se realiza una sesión post-tratamiento. Las medidas obtenidas en el POST-T, que son de TMS, EEG y conductuales, corresponden a las medidas offline de la técnica. En el presente trabajo tan solo nos centraremos en las medidas online de la técnica, derivadas de los resultados obtenidos durante el tratamiento 1 y 2 en el entrenamiento cognitivo computarizado (ECC) con placebo y tACS (resaltados en rojo en la Figura 1).

Figura 1

Esquema del diseño experimental en el que se enmarca la presente investigación.



PRE-T: sesión pre-tratamiento; EEG: electroencefalograma; ME: memoria episódica; MT: memoria de trabajo; rMT: umbral motor en reposo; TMS: estimulación magnética transcraneal; NPS: neuropsicológica; POST-T: sesión post-tratamiento

Parámetros de la estimulación

La estimulación se administró con el dispositivo Starstim 32 de Neuroelectrics® (Neuroelectrics Inc, Barcelona, España), operado por el software de la misma compañía (Neuroelectrics Instrument Controller 2 o NIC2). Se utilizaron 4 electrodos circulares de 2 cm de diámetro, en un montaje de 1x3, colocados sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) del hemisferio izquierdo según el sistema internacional 10-20 de posicionamiento de EEG: el target o zona de origen en AF3, y tres retornos en Fpz, FC1 y F7 (ver Figura 2). Los parámetros utilizados se escogieron a partir de los resultados obtenidos en el estudio de Alekseichuk et al. (2016). Por tanto, la estimulación se aplicó mediante una onda combinada, consistente en una onda constante a 6Hz (theta) de 1 mA de pico a pico, con ráfagas de 50 ms a 80Hz (gamma) de 0,6 mA anidadas en cada pico de theta (ver Figura 3). Durante el proceso de estimulación, se comprobó que las impedancias estuvieran siempre por debajo de 10kΩ.

La duración de las sesiones fue de 31 minutos, durante los cuales la persona está situada cómodamente en un entorno sin distracciones, con una tablet delante configurada con actividades de ECC, descritos en el apartado siguiente. El tratamiento con tACS comenzaba después de 10 minutos de EEC, lo que garantizaba que las redes de MT y ME habían sido

Elisabeth Godoy Anikyeyenko

activadas, con una duración de 21'. En ambas condiciones de estimulación (real y placebo) se aplicó una rampa de subida gradual de 30 segundos al inicio y otros 30 de bajada al finalizar, con la diferencia de que en el tratamiento con tACS placebo, no se produce estimulación entre las rampas. De esta forma las y los participantes no saben qué tratamiento están recibiendo.

Figura 2

Estructura de una sesión de estimulación

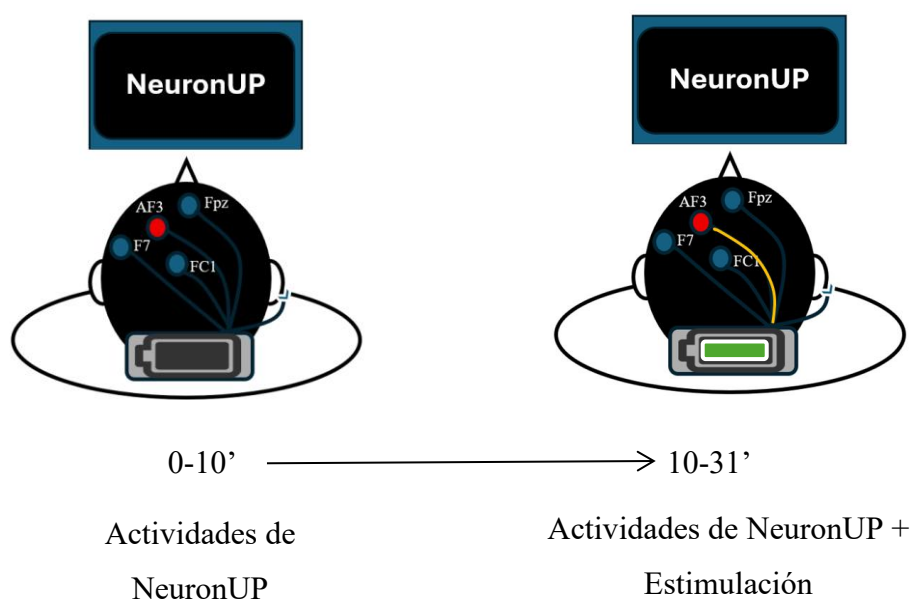
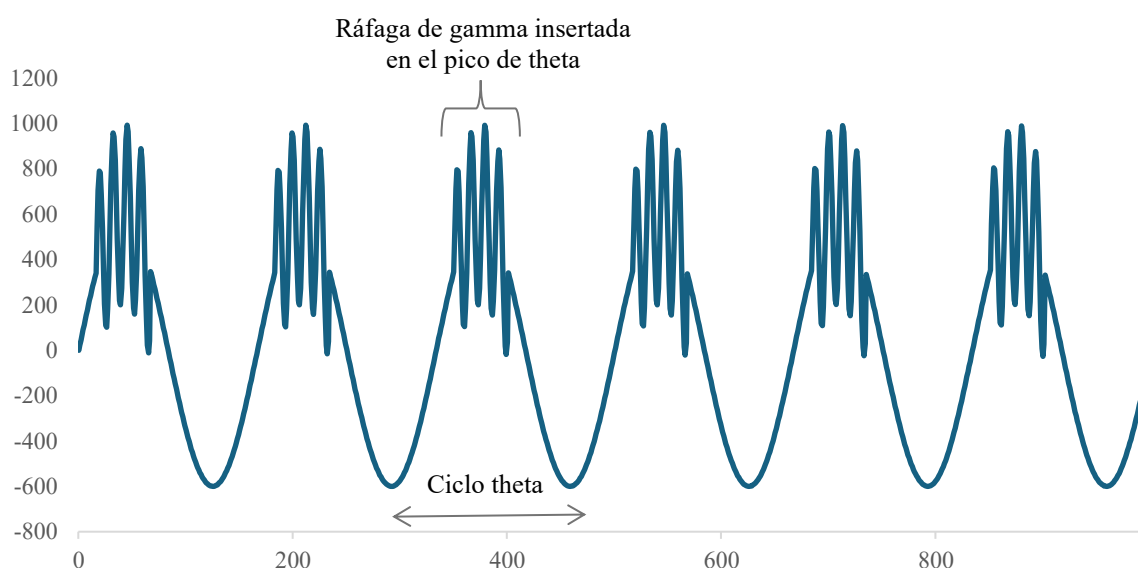


Figura 3

Forma de la onda del protocolo de tACS en frecuencia combinada



Ejercicios Cognitivos Computarizados: NeuronUP

Las actividades de entrenamiento cognitivo empleadas durante las sesiones, 10 en total, pertenecen a la plataforma de neurorehabilitación de NeuronUP © (de Piérola y Sastre, 2015), utilizada con éxito en otras intervenciones con tDCS (Cruz et al., 2018; Cruz et al., 2021). Estas se dividieron en dos subconjuntos en función del día de tratamiento en que se realizaban, de modo que los días 1,3,5 y 7 se completaban las primeras 5 actividades, y los días 2,4,6 y 8 las otras 5 (para ver la descripción de cada una de las actividades, ver Anexos 1 y 2). Las actividades seleccionadas aumentan su nivel de dificultad a medida que se realizan satisfactoriamente, pudiendo retroceder a un nivel anterior si la persona no alcanza el nivel deseado de precisión para un nivel de dificultad concreto. En cada una de las sesiones, además, la persona no empieza de cero, sino que continúa en el nivel de dificultad que alcanzó en la última sesión en la que realizó la actividad.

Las puntuaciones resultantes de la ejecución en cada actividad se denominan *scores*, que incluyen en una sola puntuación las variables de número de aciertos, número de errores, número de intentos y número de omisiones, así como el peso de cada actividad y su dificultad para cada función cognitiva entrenada (ver fórmula completa en Anexo 3, la información sobre

esta puntuación puede consultarse de forma ampliada en <https://neuronup.com/documentacion-scores-neuronup-beta/>).

3 Análisis

Los datos obtenidos se analizaron mediante el paquete estadístico de IBM SPSS Statistics para Windows (versión 29.0.2.0). Las variables utilizadas fueron los *scores* proporcionados por NeuronUP para cada tipo de memoria (MT y ME) en las condiciones de tratamiento (real y placebo). Para obtener una única medida de evolución durante cada uno de los tratamientos, se obtuvieron las medidas de la 1ª y 7ª sesión (primera y última del primer subconjunto de actividades) y de la 2ª y 8ª sesión (primera y última del segundo subconjunto) para cada tipo de memoria. A continuación, se calculó la diferencia entre la 7ª y 1ª sesión y la 8ª y 2ª sesión en la score de cada dominio cognitivo por condición. Finalmente, se promedió el resultado de las restas anteriores. Así, se obtuvo una única puntuación para la ejecución de cada tipo de memoria (MT/ME) en cada condición de tratamiento (placebo/real), obteniendo cuatro variables: ME en condición real (ME_R), ME en condición placebo (ME_P), MT en condición real (MT_R) y MT en condición placebo (MT_P).

La prueba utilizada en primer lugar fue un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor (TRATAMIENTO) con 2 niveles (placebo y tACS real), aplicada sobre los resultados obtenidos para cada tipo de memoria: ME_P vs ME_R y MT_P vs MT_R. A continuación, se realizaron ANOVAs para cada tipo de memoria con un factor intrasujeto (TRATAMIENTO) para cada uno de los siguientes factores intersujeto por separado: grupo diagnóstico, grupo de edad, grupo de escolaridad y sexo (en total, 8 ANOVAs). Los estadísticos empleados fueron alfa a 0,05 para el nivel de significación; la eta al cuadrado (η_p^2) para la estimación del tamaño del efecto, y las pruebas *post hoc* de Bonferroni para las comparaciones por parejas.

Se verificó también el efecto de las sensaciones inducidas por la tACS comparando lo informado por los participantes en placebo y tratamiento real. Para ello, se promediaron las sensaciones informadas en tACS y placebo para cada participante, obteniendo dos variables (sensaciones_tACS y sensaciones_placebo), y después se realizó un ANOVA de un factor (TRATAMIENTO) para compararlas. Se reunieron también las respuestas sobre la discriminación del tipo de estimulación recibida (placebo/real) para descartar sesgos derivados de expectativas.

Resultados

Los resultados del ANOVA (TRATAMIENTO) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre placebo y tratamiento real ni para ME ni para MT, con un tamaño del efecto bajo en ambos casos (ver Tabla 7, Figura 4 y Anexo 4).

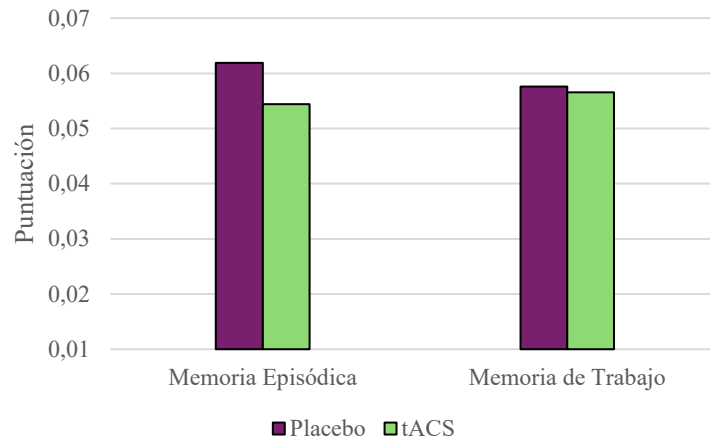
Tabla 2

Resultados de ANOVA para Tratamiento en ME y MT

	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
ME_P vs ME_R	1,671	0,206	0,054
MT_P vs MT_R	0,030	0,864	0,001

Figura 4

Puntuación media del avance en el rendimiento tras el ECC para cada tipo de memoria en función del tratamiento



Los resultados de los ANOVAs (TRATAMIENTO x GRUPO) realizados con el grupo diagnóstico, grupo de edad, grupo de escolaridad y grupo de sexo para cada tipo de memoria tampoco mostraron ningún efecto significativo de ninguno de los factores o de sus interacciones (ver Tablas 3 y 4, Figura 5 y Anexo 4).

Tabla 3

Resultados de ANOVA para Tratamiento x Factores Intersujeto en Memoria Episódica

	F	Sig	Eta parcial al cuadrado
Tratamiento	3,335	0,079	0,106
Grupo diagnóstico x Tratamiento	1,809	0,189	0,061
Tratamiento	1,807	0,190	0,061
Grupo de edad x Tratamiento	0,339	0,565	0,012
Tratamiento	1,661	0,208	0,056
Grupo de escolaridad x Tratamiento	0,821	0,373	0,028
Tratamiento	2,699	0,112	0,088
Sexo x Tratamiento	1,279	0,268	0,044

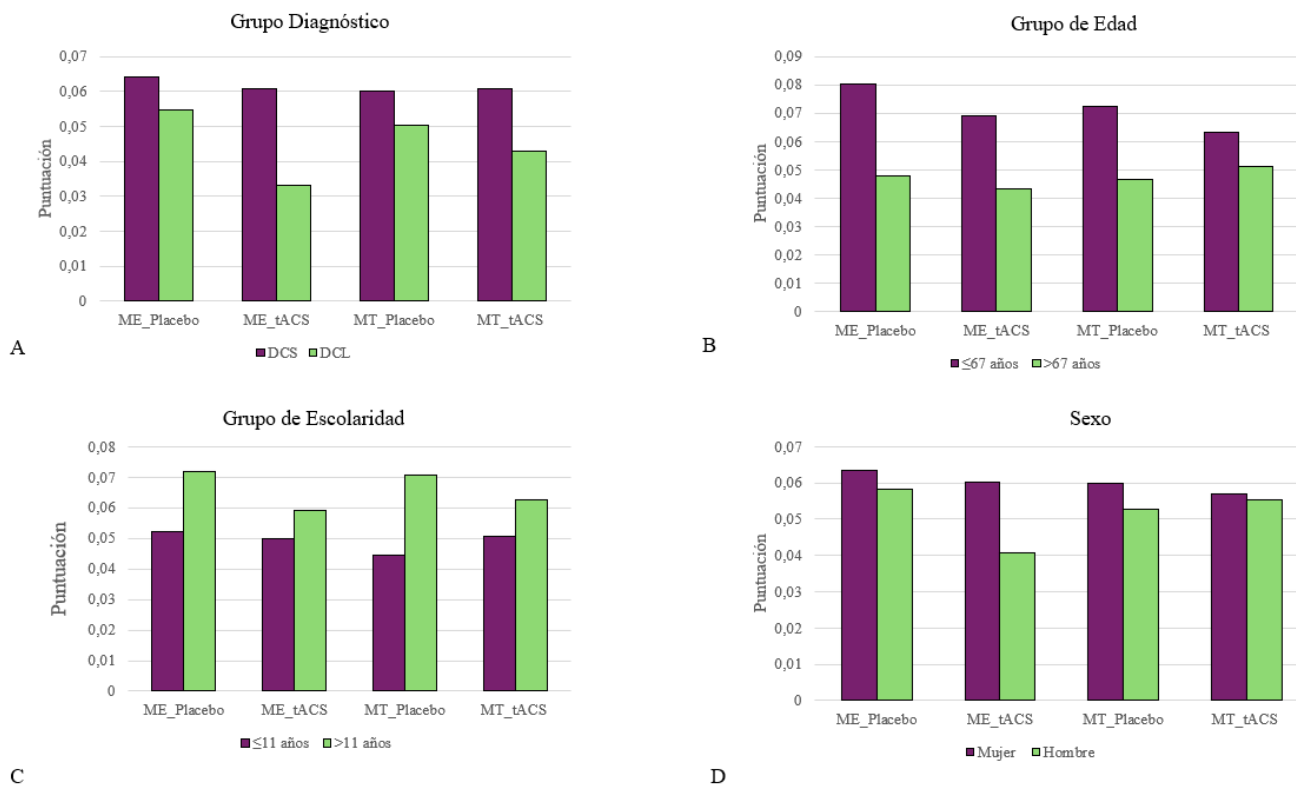
Tabla 4

Resultados de ANOVA para Tratamiento x Factores Intersujetos en Memoria de Trabajo

	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Tratamiento	0,182	0,673	0,006
Grupo diagnóstico x Tratamiento	0,279	0,601	0,010
Tratamiento	0,100	0,754	0,004
Grupo de edad x Tratamiento	1,175	0,288	0,040
Tratamiento	0,030	0,864	0,001
Grupo de escolaridad x Tratamiento	1,177	0,287	0,040
Tratamiento	000	0,992	000
Sexo x Tratamiento	0,132	0,719	0,005

Figura 5

Puntuación media del avance en el rendimiento tras el ECC, por cada factor intersujeto evaluado, para cada tipo de memoria en función del tratamiento



En lo que se refiere a las sensaciones producidas por la tACS, el ANOVA (TRATAMIENTO) no demostró diferencias significativas en las sensaciones referidas entre placebo y tACS ($F(29,1)= 1,169$, $p=0,308$, $\eta^2=0,115$), lo que indica que las y los participantes no reportaron sensaciones distintas durante o tras la tACS real frente a la placebo (ver Tabla 5). Finalmente, 21 participantes (70%) erraron al indicar qué tipo de tratamiento recibieron en la primera y segunda condición, 1 acertó (0,03%) y los 8 restantes (0,27%) contestaron que no sabían (ver Tabla 6). Por tanto, se evitó satisfactoriamente que supieran qué tratamiento recibieron, reduciendo el sesgo por expectativas.

Tabla 5

Resultados de ANOVA en sensaciones por tratamiento

	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Sensaciones_placebo vs sensaciones_real	1,169	0,308	0,115

Tabla 6

Frecuencias en la comprobación del ciego

	Frecuencia	Porcentaje
Aciertos	1	0,03%
Errores	21	70%
No saben	8	0,27%
Total	30	100%

Discusión

En el presente trabajo, la administración de tACS de frecuencia combinada theta-gamma junto a ECC no ha demostrado ser efectiva en la mejora del rendimiento en memoria en participantes dentro del continuo de la EA (DCS y DCL). Igualmente, no se ha observado ningún efecto de los factores intersujeto analizados (grupo diagnóstico, edad, escolaridad y sexo) sobre el tratamiento. Una primera explicación a estos resultados puede ser la escasa muestra disponible para el presente estudio, de modo que la potencia estadística no fuese suficiente para detectar efectos positivos. Sin embargo, y aunque no podemos descartar la contribución de este problema en los resultados, los tamaños de efecto que se han encontrado no permiten aseverar que aumentar la muestra diese lugar a efectos significativos.

A pesar de que esta ausencia de diferencias significativas parece contradictoria ante el número de investigaciones que sí que demuestran efectos positivos de la técnica, la gran variabilidad metodológica presente en esta línea de investigación en la literatura parece ser una de las explicaciones con mayor peso, con lo cual la comparabilidad entre resultados también se dificulta. A modo de ejemplo, en cuanto a los parámetros de estimulación, la mayoría parecen centrarse en la banda gamma, especialmente a 40Hz, frecuencia ampliamente explorada dentro del continuo de la EA y que ha demostrado resultados conductuales y/o neurofisiológicos positivos (De Paolis et al., 2024; Manippa et al., 2023; Nissim et al., 2023). A estos estudios se suman los que estimularon en theta a 6Hz en personas mayores sanas (Antonenko et al., 2016) y dentro del continuo de la EA (Cid-Fernández et al., 2023; Jones et al., 2023; Varastegan et al., 2023), así como en frecuencias individualizadas (Reinhart y Nguyen, 2019). Las regiones cerebrales estimuladas en estas bandas de frecuencia en cada uno de estos estudios también difieren entre sí, desde la CPFDL izquierda, el lóbulo parietal inferior (LPI) izquierdo y el precúneo o los lóbulos temporales, así como los sistemas de memoria objetivo (MT o ME).

Ante esta falta de consenso, existen estudios que establecen una conexión entre el tipo de memoria que se pretende mejorar, las regiones o redes asociadas a ese tipo de memoria y la

actividad oscilatoria implicada en esas regiones o redes. Concretamente, Grover et al. (2022) observaron, en pacientes mayores de entre 65 y 88 años, mejoras selectivas en MT y en ME asociadas a la intervención sobre el LPI y la CPFDL a 4Hz y 60Hz, respectivamente. Cuando se invirtió el patrón de estimulación (4Hz en CPFDL y 60Hz en LPI), no se produjeron las mismas mejoras. Los autores demuestran, por tanto, que distintos protocolos de modulación neuronal afectan a diferentes funciones de memoria a pesar de la literatura que documenta una implicación tanto de theta como de gamma en las funciones de la MT y de ME. Esto podría haber incidido en los resultados ya que la estimulación sobre la CPFDL en frecuencia combinada podría no haber sido la más adecuada para mejorar MT o ME si efectivamente presentan sustratos neurales diferenciados que requiriesen de protocolos de estimulación más específicos y claramente diferenciados.

Otro apunte en la misma línea implica la estimulación en la banda theta. Aumentar la duración del ciclo de theta, según el código theta-gamma propuesto por Lisman y Jensen (2013), podría mejorar la MT al permitir un mayor número de ondas gamma anidar en sus picos. Así lo corroboran Wolinski et al. (2018) al observar que una estimulación theta a 4Hz mejoraba la capacidad de memoria visoespacial, mientras que a 7Hz la empeoraba. En el presente trabajo, la frecuencia empleada en theta fue de 6Hz, de modo que una frecuencia inferior podría haber resultado más efectiva en la mejora tanto de MT como de ME. En este sentido, es posible que con tan solo aumentar la duración de la onda de theta se mejoren los mecanismos de funcionamiento del código theta-gamma, y que no sea necesario aplicar un patrón de frecuencia combinada mediante tACS para observar efectos beneficiosos en la combinación de bandas. De hecho, de Lara et al. (2018), al aplicar tACS theta-gamma en población joven, no obtienen diferencias de rendimiento entre el tratamiento placebo y el real en memoria a largo plazo al estimular el córtex temporal cuando las ráfagas de gamma anidan en picos de theta como sí obtienen Alekseichuk et al. (2016) en MT, lo que de nuevo pone de manifiesto la disponibilidad de resultados contradictorios. Una explicación que aportan los autores refiere que las oscilaciones cerebrales son transitorias por naturaleza, y el emparejamiento fase-amplitud fluctúa en una ventana de tiempo limitada, mientras que la tACS se aplica de forma continua y prolongada durante un tiempo fijo. En consecuencia, es posible que la aplicación de protocolos de estimulación que reflejasen dichos patrones de funcionamiento neuronal resultase más adecuada.

Por otra parte, hasta la fecha, no existen estudios que utilicen tACS de frecuencia combinada en theta-gamma en individuos dentro del continuo de la EA. Solo Diedrich et al. (2024) lo han usado en adultos mayores sanos, encontrando mejoras en MT y en aprendizaje visuomotor no-declarativo con parámetros similares a este estudio: 80 Hz gamma y 6 Hz theta sobre la CPFDL, en sesiones múltiples de 20' (2024a; 2024b, respectivamente). La discrepancia con los resultados presentes podría deberse al tipo de tarea usada para evaluar memoria. En el caso de Diedrich et al. (2024a), utilizan la *n-back*, típicamente utilizada en diversos estudios de tACS como prueba para medir MT (Owen et al., 2005), por la cual los participantes deben evaluar si un estímulo actual corresponde al mismo estímulo presentado *n* ensayos atrás. En cambio, el presente trabajo emplea un cómputo complejo de parámetros que se aúnan en una sola medida, la *score* de NeuronUP, que podría no ser lo suficientemente sensible para detectar cambios conductuales sutiles debidos a la técnica. De hecho, Debnath et al., (2025) muestran diferencias matizadas en la efectividad de la tACS para una misma prueba de memoria, obteniendo mejoras en tiempo de reacción, pero no en precisión, y Jones et al. (2023) registran mejoras en habilidades más discretas de control cognitivo, pero no en MT, que podrían indicar que las actividades se centraban en dominios que no favorecían la activación de mecanismos de MT. Además, el constructo de MT no es unitario: incluye componentes como el visoespacial, verbal o de manipulación de objetos, vinculados a distintas redes cerebrales (Ren et al., 2019; Pollmann y Cramon, 2000). Esto implica que la tACS podría no afectar por igual a todos ellos, como muestran Jones et al. (2019) al observar que la MT espacial empeoraba respecto a la MT de objetos.

Además, estudios como el de Khan et al. (2023) y Abellaneda-Pérez et al. (2019) muestran cambios en la conectividad funcional del cerebro tras la aplicación de tACS en ausencia de efectos a nivel conductual. Khan et al. (2023) hallaron cambios en la conectividad de la red frontoparietal con el precúneo y la corteza cingulada posterior y la occipital; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento de MT entre el grupo tACS y placebo. Abellaneda-Pérez et al. (2019) por otra parte, observaron una disminución de la conectividad funcional de la red por defecto, sin traducirse en resultados apreciables a nivel conductual en MT. Además, en su estudio, Sprugnoli et al. (2021) encuentran un aumento tanto de la perfusión cerebral de los lóbulos temporales como de la banda gamma en población con demencia debida a EA, en ausencia de efectos conductuales significativos. Esto podría significar que la tACS puede tener un impacto a nivel neurofisiológico sin que ello se equipare

necesariamente a un efecto a nivel conductual, pudiendo existir otros factores que interactúan entre ambos niveles.

Si bien debido a la falta de consenso metodológico en la literatura se deben explorar todos los resultados obtenidos, no se debe olvidar que el presente trabajo se enfoca en un grupo poblacional concreto en un continuo en el que además existen claras diferenciaciones. El proceso de envejecimiento conlleva cambios estructurales, como la atrofia cortical y el aumento del volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR), afectando a la conductividad cerebral (Sowell et al., 2004). Las simulaciones con tES indican que la densidad de la corriente disminuye a medida que aumenta la edad y la atrofia cerebral en personas mayores (Indahlastari et al., 2020) y en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Frisoni et al., 2010). Por ejemplo, la ampliación de los surcos y fisuras consecuencia de la atrofia son determinantes ya que la corriente tiende a dirigirse a la profundidad del surco, disminuyendo considerablemente su distribución (Mahdavi et al., 2018). En suma, los resultados obtenidos en muestras de adultos jóvenes no son directamente transferibles a dichos grupos poblacionales (Diedrich et al., 2024), y aunque los estudios con población envejecida arrojan valor, siguen existiendo claras diferencias entre los cambios propios del envejecimiento normal y aquellos relacionados con procesos patológicos como en la EA.

Considerando por otra parte las variables demográficas analizadas, la ausencia de interacciones significativas se puede explicar por varios motivos. En cuanto al grupo diagnóstico, estudios como el de Naro et al. (2016) o Benussi et al. (2022) demuestran que estadios moderados de la EA son más proclives a la mejora de la ME por tACS que estadios más avanzados. Un aumento de la muestra de mayores con DCL sería por tanto deseable para establecer comparaciones proporcionales entre ambos grupos, ya que la muestra tan solo contaba con 7 sujetos. El grupo de edad tampoco mostró mejoras significativas para los mayores más jóvenes como sí hicieron Diedrich et al. (2024b). Sin embargo, existen resultados contradictorios con la mayor mejora del rendimiento en personas mayores de edad avanzada de otros estudios (Klink et al., 2020), de modo que es posible que existan interacciones entre el grupo de edad y la variabilidad metodológica tanto de la técnica como de los dominios cognitivos medidos. Un mayor número de años de escolaridad, por otra parte, podría no aumentar el rendimiento de memoria necesariamente, ya que de hecho existen algunos estudios que demuestran que individuos con una peor función cognitiva de línea base tienden a mejorar más que los que tienen mejor función cognitiva (Grover et al., 2022; Krebs et al., 2021). De

hecho, Krebs et al. (2020) reparan en que, a igual daño neuropatológico, los pacientes con EA con mayor nivel educativo rinden peor en ME que los de menor nivel educativo cuando se les administra tDCS, por lo que hipotetizan que aquellos que tienen un alto nivel educativo han agotado toda compensación posible y, por tanto, el daño es demasiado severo como para permitir efectos de la estimulación. Finalmente, aunque las diferencias entre sexos se deban al efecto de las características neuroanatómicas, funcionales y hormonales sobre la corriente eléctrica generada, todavía queda determinar si controlándolas debidamente se observan efectos conductuales diferenciales (Zanto et al., 2021). Otros estudios tampoco han encontrado efectos aislados de cada una de estas variables sobre la efectividad de la tACS (Krebs et al., 2023), aunque sí que observaron efectos en sus interacciones. No obstante, cuando aumenta el número de interacciones entre factores, también lo hace el número de subgrupos, por lo que se requiere un tamaño muestral suficientemente grande para obtener resultados representativos. Sin embargo, este no es el caso en el presente estudio, como ya se ha señalado previamente.

Otra cuestión que merece la pena considerar es el sesgo de publicación. Grover et al. (2023), en su metaanálisis sobre la efectividad de la tACS, identifican un posible sesgo de publicación, señalando una prevalencia de estudios con resultados positivos no registrados previamente. Esto resalta la necesidad de más ensayos controlados aleatorizados con procedimientos rigurosos como el pre-registro de hipótesis y el reporte de resultados nulos o negativos. De forma similar, Chuderski y Chinta (2024) hallaron en su metaanálisis que el tamaño del efecto real en 42 estudios de tACS era $<0,1$ SD. Especialmente, notaron que los estudios de 2014 a 2020 poseían un tamaño del efecto alto, mientras que los de 2021 a 2023 no eran significativos, lo que sugiere que los estudios iniciales pudieron tener baja potencia estadística y que los posteriores representan una imagen más fiable de la técnica.

En cuanto a limitaciones, tenemos en primer lugar la individualización de la frecuencia de la estimulación y el modelado del campo eléctrico, ausentes en el trabajo. Estudios como el de Reinhart y Nguyen (2019) muestran que el rendimiento de MT en población mayor solo mejora cuando la frecuencia está adaptada al nivel endógeno del pico de theta de cada participante, y no cuando la tACS se aplica uniformemente, y Zanto et al. (2021) observan un rendimiento superior en participantes cuyos picos de theta endógenos se aproximan a la frecuencia de estimulación. Por tanto, adaptar este parámetro individualmente podría ser más útil para contrastar la efectividad de la técnica en investigaciones futuras. Por otra parte, al no incluir imágenes de resonancia magnética (RM) estructural de cada participante, no es posible

saber si la corriente de estimulación alcanzó la región de interés. En el campo eléctrico que se genera al aplicar la estimulación influyen la geometría y profundidad de los surcos y giros cerebrales, el volumen del LCR, el grosor del cráneo, la distancia de las capas corticales a los electrodos, su tamaño y el posible desvío de estos durante la estimulación (Miranda et al., 2013). En este sentido, las diferencias anatómicas interindividuales influyen en la capacidad de la corriente para alcanzar las zonas deseadas, por lo que individualizar el modelado eléctrico mediante RM estructural o modelado computacional podría mejorar la precisión con que se define la región y la dosis de estimulación (Kasanov et al., 2024; Zanto et al., 2021).

Un aumento del tamaño de la muestra, que tan solo cuenta con 30 participantes, podría ser conveniente para obtener resultados más concluyentes, sobre todo con la inclusión de un número mayor de participantes con DCL dada la baja cantidad (7) en comparación con sujetos con DCS (23), así como de un mayor número de hombres, que solo constituyen el 30% de la muestra (9). El uso de medidas estandarizadas y ampliamente utilizadas para cada uno de los tipos de memoria objetivo o una mayor focalización de las regiones que se desean estimular en función del tipo de memoria de las que son sustrato podría aportar mayor especificidad de resultados, así como realizar comparaciones entre diferentes regiones de estimulación para una misma muestra, con el fin de comprobar si existen efectos diferenciales por el tipo de región estimulada.

Conclusión

En el presente estudio no se han encontrado evidencias de que la intervención mediante tACS sea efectiva para mejorar el rendimiento en tareas de ME y MT en personas con DCS y DCL. De los hallazgos de ese trabajo se evidencia la necesidad de fomentar el consenso metodológico mediante la implementación de protocolos de tACS optimizados e individualizados. Ello es clave tanto para favorecer la interpretabilidad de los resultados como para verificar la eficacia de la técnica. En este sentido, una mayor comprensión sobre los sustratos neurales que subyacen a diferentes funciones cognitivas resulta indispensable en el diseño de protocolos efectivos. Asimismo, a pesar de la gran heterogeneidad de resultados, los efectos beneficiosos observados dentro del continuo de la EA en otros estudios indican que la investigación dedicada a este grupo poblacional resulta fundamental dado su potencial valor terapéutico.

Referencias bibliográficas

- Abellana-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Perellón-Alfonso, R., Bargalló, N., Kuo, M., Pascual-Leone, A., Nitsche, M. A., & Bartrés-Faz, D. (2020). Differential tDCS and tACS Effects on Working Memory-Related Neural Activity and Resting-State Connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, volume 13 - 2019 <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2019.01440>
- Abubaker, M., Al Qasem, W., & Kvašňák, E. (2021). Working Memory and Cross-Frequency Coupling of Neuronal Oscillations. *Frontiers in Psychology*, 12 <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.756661>
- Aktürk, T., de Graaf, T. A., Güntekin, B., Hanoğlu, L., & Sack, A. T. (2022). Enhancing memory capacity by experimentally slowing theta frequency oscillations using combined EEG-tACS. *Scientific Reports*, 12(1), 14199. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18665-z>
- Alekseichuk, I., Turi, Z., Amador de Lara, G., Antal, A., & Paulus, W. (2016). Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Current Biology*, 26(12), 1513–1521. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.035>
- Ali, M. M., Sellers, K. K., & Fröhlich, F. (2013). Transcranial Alternating Current Stimulation Modulates Large-Scale Cortical Network Activity by Network Resonance. *The Journal of Neuroscience*, 33(27), 11262. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5867-12.2013>
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 317. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00317>

- Antal, A., & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, 2016(1), 3616807. <https://doi.org/10.1155/2016/3616807>
- Axmacher, N., Henseler, M. M., Jensen, O., Weinreich, I., Elger, C. E., & Fell, J. (2010). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(7), 3228–3233. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911531107>
- Babiloni, C., Lizio, R., Marzano, N., Capotosto, P., Soricelli, A., Triggiani, A. I., Cordone, S., Gesualdo, L., & Del Percio, C. (2016). Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S., & Schürmann, M. (2000). Brain oscillations in perception and memory. *International Journal of Psychophysiology*, 35(2), 95–124. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00047-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00047-1)
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S., & Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2), 241–248. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00145-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00145-8)
- Başar, E. (2013). A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, 90(2), 99–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.07.005>
- Battleday, R. M., Muller, T., Clayton, M. S., & Cohen Kadosh, R. (2014). Mapping the Mechanisms of Transcranial Alternating Current Stimulation: A Pathway from Network Effects to Cognition. *Frontiers in Psychiatry*, 5 <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2014.00162>

- Benedet, M. J., & Alejandre, M. Á. (1998). *Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC)*. Tea Madrid.
- Benussi, A., Cantoni, V., Cotelli, M. S., Cotelli, M., Brattini, C., Datta, A., Thomas, C., Santarnecchi, E., Pascual-Leone, A., & Borroni, B. (2021). Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study. *Brain Stimulation, 14*(3), 531–540. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.03.007>
- Benussi, A., Cantoni, V., Grassi, M., Brechet, L., Michel, C. M., Datta, A., Thomas, C., Gazzina, S., Cotelli, M. S., Bianchi, M., Premi, E., Gadola, Y., Cotelli, M., Pengo, M., Perrone, F., Sclaro, M., Archetti, S., Solje, E., Padovani, A., . . . Borroni, B. (2022). Increasing Brain Gamma Activity Improves Episodic Memory and Restores Cholinergic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology, 92*(2), 322–334. <https://doi.org/10.1002/ana.26411>
- Bestmann, S., & Walsh, V. (2017). Transcranial electrical stimulation. *Current Biology, 27*(23), R1258–R1262. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.11.001>
- Bréchet, L., Michel, C. M., Schacter, D. L., & Pascual-Leone, A. (2021). Improving autobiographical memory in Alzheimer's disease by transcranial alternating current stimulation. *Current Opinion in Behavioral Sciences, 40*, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.01.003>
- Brooks, H., Goodman, M. S., Bowie, C. R., Zomorodi, R., Blumberger, D. M., Butters, M. A., Daskalakis, Z. J., Fischer, C. E., Flint, A., Herrmann, N., Kumar, S., Mah, L., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Voineskos, A. N., Rajji, T. K., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Herrmann, N., . . . on behalf of the PACt-MD, Study Group. (2020). Theta–gamma coupling and ordering information: a stable brain–behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology, 45*(12), 2038–2047. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0759-z>
- Buzsáki, G., & Watson, B. O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 14*(4), 345–367. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki>

- Caporale, N., & Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 25–46. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125639>
- Caselli, R. J., Chen, K., Locke, D. E. C., Lee, W., Roontiva, A., Bandy, D., Fleisher, A. S., & Reiman, E. M. (2014). Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.003>
- Chuderski, A., & Chinta, S. R. (2024). Transcranial alternating current stimulation barely enhances working memory in healthy adults: A meta-analysis. *Brain Research*, 1839, 149022. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149022>
- Cid-Fernández, S., Nieto-Vieites, A., Pereiro, A. X., & Díaz, F. (2023). Transcranial alternating current stimulation and cognitive training enhanced performance and theta activity in adults with cognitive impairment. *Psicothema*, 37(2), 1–11.
- Cole, S. R., & Voytek, B. (2017). Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(2), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.008>
- Cooper, C., Li, R., Lyketsos, C., & Livingston, G. (2013). Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 203(3), 255–264. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127811>
- Cruz González, P., Fong, K. N. K., & Brown, T. (2018). The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on the Cognitive Functions in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Behavioural Neurology*, 2018(1), 5971385. <https://doi.org/10.1155/2018/5971385>
- Cruz González, P., Fong, K. N. K., & Brown, T. (2021). Transcranial direct current stimulation as an adjunct to cognitive training for older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 64(5), 101536. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101536>
- Dan, Y., & Poo, M. (2004). Spike Timing-Dependent Plasticity of Neural Circuits. *Neuron*, 44(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.007>

- Debnath, R., Elyamany, O., Iffland, J. R., Rauh, J., Siebert, M., Andraes, E., Leicht, G., & Mulert, C. (2025). Theta transcranial alternating current stimulation over the prefrontal cortex enhances theta power and working memory performance. *Frontiers in Psychiatry, 15*, 1493675. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1493675>
- de Lara, G. A., Alekseichuk, I., Turi, Z., Lehr, A., Antal, A., & Paulus, W. (2018). Perturbation of theta-gamma coupling at the temporal lobe hinders verbal declarative memory. *Brain Stimulation, 11*(3), 509–517. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.007>
- De Paolis, M. L., Paoletti, I., Zaccone, C., Capone, F., D'Amelio, M., & Krashia, P. (2024). Transcranial alternating current stimulation (tACS) at gamma frequency: an up-and-coming tool to modify the progression of Alzheimer's Disease. *Translational Neurodegeneration, 13*(1), 33–y. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00423-y>
- de Piérola I. F., Sastre, C. (2015) Neuronup's next step: structured and clinically validated programs, II International Workshop on Gamification in Health, gHealth, <http://ceur-ws.org/Vol-1547/paper5.pdf>.
- Dhaynaut, M., Sprugnoli, G., Cappon, D., Macone, J., Sanchez, J. S., Normandin, M. D., Guehl, N. J., Koch, G., Paciorek, R., Connor, A., Press, D., Johnson, K., Alvaro Pascual-Leone, Fakhri, G. E., & Santarnecchi, E. (2022). Impact of 40Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Cerebral Tau Burden in Patients with Alzheimer's Disease: A Case Series. *Journal of Alzheimer's Disease, 85*(4), 1667–1676. <https://doi.org/10.3233/JAD-215072>
- Diedrich, L., Kolhoff, H. I., Bergmann, C., Bähr, M., & Antal, A. (2024). Boosting working memory in the elderly: driving prefrontal theta–gamma coupling via repeated neuromodulation. *GeroScience, 47*(2), 1425–1440. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01272-3>
- Diedrich, L., Kolhoff, H. I., Chakalov, I., Vékony, T., Németh, D., & Antal, A. (2024). Prefrontal theta—gamma transcranial alternating current stimulation improves non-declarative visuomotor learning in older adults. *Scientific Reports, 14*(1), 4955. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55125-2>

- Elyamany, O., Leicht, G., Herrmann, C. S., & Mulert, C. (2021). Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(1), 135–156. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01209-9>
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
- Friese, U., Köster, M., Hassler, U., Martens, U., Trujillo-Barreto, N., & Gruber, T. (2013). Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *NeuroImage*, 66, 642–647. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.002>
- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Scheltens, P., & Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2), 67–77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>
- Gillespie, A. K., Jones, E. A., Lin, Y., Karlsson, M. P., Kay, K., Yoon, S. Y., Tong, L. M., Nova, P., Carr, J. S., Frank, L. M., & Huang, Y. (2016). Apolipoprotein E4 Causes Age-Dependent Disruption of Slow Gamma Oscillations during Hippocampal Sharp-Wave Ripples. *Neuron*, 90(4), 740–751. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.009>
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Gola, M., Magnuski, M., Szumska, I., & Wróbel, A. (2013). EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects. *International Journal of Psychophysiology*, 89(3), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.007>
- Goodman, M. S., Kumar, S., Zomorodi, R., Ghazala, Z., Cheam, A. S. M., Barr, M. S., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Fischer, C., Flint, A., Mah, L., Herrmann, N.,

- Bowie, C. R., Mulsant, B. H., & Rajji, T. K. (2018). Theta-Gamma Coupling and Working Memory in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience, 10*, 101. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00101>
- Grover, S., Fayzullina, R., Bullard, B. M., Levina, V., & Reinhart, R. M. G. (2023). A meta-analysis suggests that tACS improves cognition in healthy, aging, and psychiatric populations. *Science Translational Medicine, 15*(697), eabo2044. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2044>
- Grover, S., Wen, W., Viswanathan, V., Gill, C. T., & Reinhart, R. M. G. (2022). Long-lasting, dissociable improvements in working memory and long-term memory in older adults with repetitive neuromodulation. *Nature Neuroscience, 25*(9), 1237–1246. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01132-3>
- Guerra, A., Suppa, A., Bologna, M., D'Onofrio, V., Bianchini, E., Brown, P., Di Lazzaro, V., & Berardelli, A. (2018). Boosting the LTP-like plasticity effect of intermittent theta-burst stimulation using gamma transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 11*(4), 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.015>
- Guillon, J., Attal, Y., Colliot, O., La Corte, V., Dubois, B., Schwartz, D., Chavez, M., & De Vico Fallani, F. (2017). Loss of brain inter-frequency hubs in Alzheimer's disease. *Scientific Reports, 7*(1), 10879. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07846-w>
- Helfrich, R. F., Schneider, T. R., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K., & Herrmann, C. S. (2014). Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Current Biology: CB, 24*(3), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.041>
- Hill, A. C., Laird, A. R., & Robinson, J. L. (2014). Gender differences in working memory networks: A BrainMap meta-analysis. *Biological Psychology, 102*, 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.06.008>
- Howard, M. W., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Madsen, J. R., Lisman, J., Aschenbrenner-Scheibe, R., Schulze-Bonhage, A., & Kahana, M. J. (2003). Gamma Oscillations

- Correlate with Working Memory Load in Humans. *Cerebral Cortex*, 13(12), 1369–1374. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg084>
- Huang, W. A., Stitt, I. M., Negahbani, E., Passey, D. J., Ahn, S., Davey, M., Dannhauer, M., Doan, T. T., Hoover, A. C., Peterchev, A. V., Radtke-Schuller, S., & Fröhlich, F. (2021). Transcranial alternating current stimulation entrains alpha oscillations by preferential phase synchronization of fast-spiking cortical neurons to stimulation waveform. *Nature Communications*, 12(1), 3151. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23021-2>
- Iaccarino, H. F., Singer, A. C., Martorell, A. J., Rudenko, A., Gao, F., Gillingham, T. Z., Mathys, H., Seo, J., Kritskiy, O., Abdurrob, F., Adaikkan, C., Canter, R. G., Rueda, R., Brown, E. N., Boyden, E. S., & Tsai, L. (2016). Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 540(7632), 230–235. <https://doi.org/10.1038/nature20587>
- Indahlastari, A., Albizu, A., O’Shea, A., Forbes, M. A., Nissim, N. R., Kraft, J. N., Evangelista, N. D., Hausman, H. K., & Woods, A. J. (2020). Modeling transcranial electrical stimulation in the aging brain. *Brain Stimulation*, 13(3), 664–674. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.007>
- Jack Jr., C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), 5143–5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Jack, C. R. J., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., . . . Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(4), 445–454. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.4/hjahn>
- Jensen, O., Spaak, E., & Zumer, J. (2014). Human Brain Oscillations: From Physiological Mechanisms to Analysis and Cognition. (pp. 359–404) https://doi.org/10.1007/978-3-642-33045-2_17
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1490–1505. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.001>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W., M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., . . . Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I), Working Group. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jones, K. T., Arciniega, H., & Berryhill, M. E. (2019). Replacing tDCS with theta tACS provides selective, but not general WM benefits. *Brain Research*, 1720, 146324. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146324>
- Jones, K. T., Ostrand, A. E., Gazzaley, A., & Zanto, T. P. (2023). Enhancing cognitive control in amnesic mild cognitive impairment via at-home non-invasive neuromodulation in a randomized trial. *Scientific Reports*, 13(1), 7435. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34582-1>
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo, C., Caamaño, J., A., Sueiro, J., Bóveda, J., & Eiroa, P. (2014). Prevalence and correlates of mild cognitive impairment in adults aged over 50 years with subjective cognitive complaints in primary care centers.

Geriatrics & Gerontology International, 14(3), 667–673.
<https://doi.org/10.1111/ggi.12157>

Kaplan, E., Googlass, H., & Weintraub, S. (1983). Boston Naming Test (2nd edit.) Philadelphia: Lea & Febiger.

Kasanov, D., Dorogina, O., Mushtaq, F., & Pavlov, Y. G. (2025). Theta Transcranial Alternating Current Stimulation Is Not Effective in Improving Working Memory Performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 37(3), 641–656.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_02269

Kehler, L., Francisco, C. O., Uehara, M. A., & Moussavi, Z. (2020). The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive function in older adults with dementia. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2020, 3649–3653.
<https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9175903>

Khan, A., Mosbacher, J. A., Vogel, S. E., Binder, M., Wehovz, M., Moshammer, A., Halverscheid, S., Pustelnik, K., Nitsche, M. A., Tong, R. K., & Grabner, R. H. (2023). Modulation of resting-state networks following repetitive transcranial alternating current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Structure and Function*, 228(7), 1643–1655. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02667-2>

Kilavik, B. E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W. A., & Riehle, A. (2013). The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Experimental Neurology*, 245, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.09.014>

Kim, J., Kim, H., Jeong, H., Roh, D., & Kim, D. H. (2021). tACS as a promising therapeutic option for improving cognitive function in mild cognitive impairment: A direct comparison between tACS and tDCS. *Journal of Psychiatric Research*, 141, 248–256.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.07.012>

Kirova, A., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease.

BioMed Research International, 2015(1), 748212.
<https://doi.org/10.1155/2015/748212>

Klimesch, W., Doppelmayr, M., Yonelinas, A., Kroll, N. E., Lazzara, M., Röhms, D., & Gruber, W. (2001). Theta synchronization during episodic retrieval: neural correlates of conscious awareness. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 12(1), 33–38.
[https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(01\)00024-6](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(01)00024-6)

Klink, K., Peter, J., Wyss, P., & Klöppel, S. (2020). Transcranial Electric Current Stimulation During Associative Memory Encoding: Comparing tACS and tDCS Effects in Healthy Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, olume 12 - 2020
<https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2020.00066>

Knyazev, G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 677–695.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002>

König, T., Prichep, L., Dierks, T., Hubl, D., Wahlund, L. O., John, E. R., & Jelic, V. (2005). Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 26(2), 165–171.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.008>

Krebs, C., Klöppel, S., Heimbach, B., & Peter, J. (2020). Education moderates the effect of tDCS on episodic memory performance in cognitively impaired patients. *Brain Stimulation*, 13(5), 1396–1398. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.07.008>

Krebs, C., Peter, J., Brill, E., Klöppel, S., & Brem, A. (2023). The moderating effects of sex, age, and education on the outcome of combined cognitive training and transcranial electrical stimulation in older adults. *Frontiers in Psychology*, olume 14 - 2023
<https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2023.1243099>

Krebs, C., Peter, J., Wyss, P., Brem, A., & Klöppel, S. (2021). Transcranial electrical stimulation improves cognitive training effects in healthy elderly adults with low cognitive performance. *Clinical Neurophysiology*, 132(6), 1254–1263.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.034>

- Lisman, J. E., & Jensen, O. (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*, 77(6), 1002–1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007>
- Mably, A. J., Gereke, B. J., Jones, D. T., & Colgin, L. L. (2017). Impairments in spatial representations and rhythmic coordination of place cells in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 27(4), 378–392. <https://doi.org/10.1002/hipo.22697>
- Mahdavi, S., & Towhidkhan, F. (2018). Computational human head models of tDCS: Influence of brain atrophy on current density distribution. *Brain Stimulation*, 11(1), 104–107. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.013>
- Manippa, V., Palmisano, A., Nitsche, M. A., Filardi, M., Vilella, D., Logroscino, G., & Rivolta, D. (2024). Cognitive and neuropathophysiological outcomes of gamma-tACS in dementia: A systematic review. *Neuropsychology Review*, 34(1), 338–361. <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09589-0>
- Markram, H., Gerstner, W., & Sjöström, P. J. (2012). Spike-Timing-Dependent Plasticity: A Comprehensive Overview. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 4 <https://www.frontiersin.org/journals/synaptic-neuroscience/articles/10.3389/fnsyn.2012.00002>
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., & Sakmann, B. (1997). Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science (New York, N.Y.)*, 275, 213–215. <https://doi.org/10.1126/science.275.5297.213>
- Miller, E. K., Lundqvist, M., & Bastos, A. M. (2018). Working Memory 2.0. *Neuron*, 100(2), 463–475. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.023>
- Miranda, P. C., Mekonnen, A., Salvador, R., & Ruffini, G. (2013). The electric field in the cortex during transcranial current stimulation. *NeuroImage*, 70, 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.034>
- Moretti, D. V., Miniussi, C., Frisoni, G. B., Geroldi, C., Zanetti, O., Binetti, G., & Rossini, P. M. (2007). Hippocampal atrophy and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2716–2729. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.059>

- Moussavi, Z., Kimura, K., Kehler, L., de Oliveira Francisco, C., & Lithgow, B. (2021). A Novel Program to Improve Cognitive Function in Individuals With Dementia Using Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) and Tutored Cognitive Exercises *Frontiers in Aging*, 2 <https://www.frontiersin.org/journals/aging/articles/10.3389/fragi.2021.632545>
- Mungas, D., Gavett, B., Fletcher, E., Farias, S. T., DeCarli, C., & Reed, B. (2018). Education amplifies brain atrophy effect on cognitive decline: implications for cognitive reserve. *Neurobiology of Aging*, 68, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.002>
- Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., Musaeus, J. S., & Høgh, P. (2020). Electroencephalographic Cross-Frequency Coupling as a Sign of Disease Progression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Frontiers in Neuroscience*, olume 14 - 2020 <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.00790>
- Naro, A., Corallo, F., Salvo, S. D., Marra, A., Lorenzo, G. D., Nunzio Muscarà, Russo, M., Marino, S., Luca, R. D., Bramanti, P., & Rocco Salvatore Calabrò. (2016). Promising Role of Neuromodulation in Predicting the Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4), 1375–1388. <https://doi.org/10.3233/JAD-160305>
- Nguyen, J., Deng, Y., & Reinhart, R. M. G. (2018). Brain-state determines learning improvements after transcranial alternating-current stimulation to frontal cortex. *Brain Stimulation*, 11(4), 723–726. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.008>
- Nissim, N. R., Pham, D. V. H., Poddar, T., Blutt, E., & Hamilton, R. H. (2023). The impact of gamma transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive and memory processes in patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: A literature review. *Brain Stimulation*, 16(3), 748–755. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.04.001>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Informe sobre la situación mundial de la respuesta de la salud pública a la demencia: resumen ejecutivo [Global status report on the public health response to dementia: executive summary]*

- Osipova, D., Takashima, A., Oostenveld, R., Fernández, G., Maris, E., & Jensen, O. (2006). Theta and Gamma Oscillations Predict Encoding and Retrieval of Declarative Memory. *The Journal of Neuroscience*, 26(28), 7523. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1948-06.2006>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Palop, J. J., & Mucke, L. (2016). Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews.Neuroscience*, 17(12), 777–792. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.141>
- Palva, S., & Palva, J. M. (2007). New vistas for α -frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(4), 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.001>
- Pascual-Leone, A., Freitas, C., Oberman, L., Horvath, J. C., Halko, M., Eldaief, M., Bashir, S., Vernet, M., Shafi, M., Westover, B., Vahabzadeh-Hagh, A., & Rotenberg, A. (2011). Characterizing Brain Cortical Plasticity and Network Dynamics Across the Age-Span in Health and Disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topography*, 24(3), 302–315. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
- Paulus, W., Nitsche, M. A., & Antal, A. (2016). Application of transcranial electric stimulation (tDCS, tACS, tRNS): From motor-evoked potentials towards modulation of behaviour. *European Psychologist*, 21(1), 4–14. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000242>
- Pereiro, A. X., Valladares-Rodríguez, S., Felpete, A., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., Mallo, S. C., Facal, D., Anido-Rifón, L., Belleville, S., & Juncos-Rabadán, O. (2021). Relevance of Complaint Severity in Predicting the Progression of Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: A Machine Learning Approach. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 82(3), 1229–1242. <https://doi.org/10.3233/JAD-210334>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>

- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., Korman, C., Batsikadze, G., & Paulus, W. (2012). The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance. *Current Biology*, 22(14), 1314–1318. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.021>
- Pollmann, S., & Yves von Cramon, D. (2000). Object working memory and visuospatial processing: functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Experimental Brain Research*, 133(1), 12–22. <https://doi.org/10.1007/s002210000396>
- Ranasinghe, K. G., Verma, P., Cai, C., Xie, X., Kudo, K., Gao, X., Lerner, H., Mizuiri, D., Strom, A., Iaccarino, L., La Joie, R., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M., Rankin, K. P., Jagust, W. J., Vessel, K., Rabinovici, G. D., Raj, A., & Nagarajan, S. S. (2022). Altered excitatory and inhibitory neuronal subpopulation parameters are distinctly associated with tau and amyloid in Alzheimer’s disease. *eLife*, 11, e77850. <https://doi.org/10.7554/eLife.77850>

- Reed, T., & Cohen Kadosh, R. (2018). Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41(6), 1123–1130. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0181-4>
- Ren, Z., Zhang, Y., He, H., Feng, Q., Bi, T., & Qiu, J. (2019). The Different Brain Mechanisms of Object and Spatial Working Memory: Voxel-Based Morphometry and Resting-State Functional Connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, olume 13 - 2019 <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2019.00248>
- Reinhart, R. M. G., & Nguyen, J. A. (2019). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, 22(5), 820–827. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0371-x>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C. Q., Huppert, F. A., Hendrie, H., Verma, S., & Goddard, R. (1986). CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 149, 698–709. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.6.698>
- Roth, M. (1988). *CAMDEX: The Cambridge examination for mental disorders of the elderly*. Cambridge University Press.
- Sandrini, M., Manenti, R., Gobbi, E., Pagnoni, I., Geviti, A., Alaimo, C., Campana, E., Binetti, G., & Cotelli, M. (2024). Cognitive reserve predicts episodic memory enhancement induced by transcranial direct current stimulation in healthy older adults. *Scientific Reports*, 14(1), 4879. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53507-0>
- Sauseng, P., & Klimesch, W. (2008). What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(5), 1001–1013. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.014>
- Sauseng, P., Peylo, C., Biel, A. L., Friedrich, E. V. C., & Romberg-Taylor, C. (2019). Does cross-frequency phase coupling of oscillatory brain activity contribute to a better

- understanding of visual working memory? *British Journal of Psychology (London, England : 1953)*, 110(2), 245–255. <https://doi.org/10.1111/bjop.12340>
- Sederberg, P. B., Kahana, M. J., Howard, M. W., Donner, E. J., & Madsen, J. R. (2003). Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(34), 10809–10814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-34-10809.2003>
- Schack, B., Vath, N., Petsche, H., Geissler, H. -, & Möller, E. (2002). Phase-coupling of theta–gamma EEG rhythms during short-term memory processing. *International Journal of Psychophysiology*, 44(2), 143–163. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00199-4)
- Schnitzler, A., & Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 285–296. <https://doi.org/10.1038/nrn1650>
- Schwab, B. C., König, P., & Engel, A. K. (2021). Spike-timing-dependent plasticity can account for connectivity aftereffects of dual-site transcranial alternating current stimulation. *NeuroImage*, 237, 118179. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118179>
- Sotero, R. C. (2016). Topology, Cross-Frequency, and Same-Frequency Band Interactions Shape the Generation of Phase-Amplitude Coupling in a Neural Mass Model of a Cortical Column. *PLOS Computational Biology*, 12(11), e1005180. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005180>
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., & Toga, A. W. (2004). Mapping Changes in the Human Cortex throughout the Span of Life. *Neuroscientist*, 10(4), 372–392. <https://doi.org/10.1177/1073858404263960>
- Sperling, R. A., Karlawish, J., & Johnson, K. A. (2013). Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 54–58. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.241>
- Sprugnoli, G., Munsch, F., Cappon, D., Paciorek, R., Macone, J., Connor, A., El Fakhri, G., Salvador, R., Ruffini, G., Donohoe, K., Shafi, M. M., Press, D., Alsop, D. C., Pascual Leone, A., & Santarnecchi, E. (2021). Impact of multisession 40Hz tACS on

- hippocampal perfusion in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00922-4>
- Sreeraj, V., & Venkatasubramanian, G. (2020). Gender and Brain Stimulation. (pp. 469–489)https://doi.org/10.1007/978-981-10-2369-9_35
- Stam, C. J., van Cappellen van Walsum, A. M., Pijnenburg, Y. A. L., Berendse, H. W., de Munck, J. C., Scheltens, P., & van Dijk, B. W. (2002). Generalized Synchronization of MEG Recordings in Alzheimer's Disease: Evidence for Involvement of the Gamma Band. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(6) https://journals.lww.com/clinicalneurophys/fulltext/2002/12000/generalized_synchronization_of_meg_recordings_in.10.aspx
- Thut, G., Schyns, P., & Gross, J. (2011). Entrainment of Perceptually Relevant Brain Oscillations by Non-Invasive Rhythmic Stimulation of the Human Brain. *Frontiers in Psychology*, 2 <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2011.00170>
- Tulving, E. (2005). Episodic memory and autooiesis: Uniquely human? In H. S. Terrace & J. Metcalfe (Eds.), *The missing link in cognition* (pp. 4–56). New York, NY: Oxford University Press.
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Van der Linden, M., Wyns, C., Coyette, F., Frenkell, R., & Seron, X. (1989). Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM). Bruxelles: Editest. Access to the questionnaire (French version): <https://www.unige.ch/fapse/psychoclinique/autres-enseignants-de-orientation-clinique/vanderlinden/outils1/>.
- Varastegan, S., Kazemi, R., Rostami, R., Khomami, S., Zandbagleh, A., & Hadipour, A. L. (2023). Remember NIBS? tACS improves memory performance in elders with subjective memory complaints. *GeroScience*, 45(2), 851–869. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00677-2>
- Verret, L., Mann, E. O., Hang, G. B., Barth, A. M. I., Cobos, I., Ho, K., Devidze, N., Masliah, E., Kreitzer, A. C., Mody, I., Mucke, L., & Palop, J. J. (2012). Inhibitory interneuron
-

- deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell*, 149(3), 708–721. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.046>
- Vivekananda, U., Bush, D., Bisby, J. A., Baxendale, S., Rodionov, R., Diehl, B., Chowdhury, F. A., McEvoy, A. W., Miserocchi, A., Walker, M. C., & Burgess, N. (2021). Theta power and theta-gamma coupling support long-term spatial memory retrieval. *Hippocampus*, 31(2), 213–220. <https://doi.org/10.1002/hipo.23284>
- Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (α -tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 8(3), 499–508. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.004>
- Voskuhl, J., Strüber, D., & Herrmann, C. S. (2018). Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12 <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2018.00211>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. -, Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wischnewski, M., Engelhardt, M., Salehinejad, M. A., Schutter, D. J. L. G., Kuo, M., & Nitsche, M. A. (2019). NMDA Receptor-Mediated Motor Cortex Plasticity After 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation. *Cerebral Cortex*, 29(7), 2924–2931. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy160>
- Wischnewski, M., Alekseichuk, I., & Opitz, A. (2023). Neurocognitive, physiological, and biophysical effects of transcranial alternating current stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 27(2), 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.11.013>

- Wolinski, N., Cooper, N. R., Sauseng, P., & Romei, V. (2018). The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLOS Biology*, *16*(3), e2005348. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005348>
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2010). Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *Plos One*, *5*(11), e13766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013766>
- Zanto, T. P., Jones, K. T., Ostrand, A. E., Hsu, W., Campusano, R., & Gazzaley, A. (2021). Individual differences in neuroanatomy and neurophysiology predict effects of transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimulation*, *14*(5), 1317–1329. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.08.017>
- Zhou, D., Li, A., Li, X., Zhuang, W., Liang, Y., Zheng, C., Zheng, H., & Yuan, T. (2021). Effects of 40 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive functions of patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *93*, jnnp-2021. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326885>

Índice de figuras

Figura 1	18
Figura 2	19
Figura 3	20
Figura 4	23
Figura 5	26

Índice de tablas

Tabla 1.....	16
Tabla 2.....	22
Tabla 3.....	24
Tabla 4.....	25
Tabla 5.....	27
Tabla 6.....	27

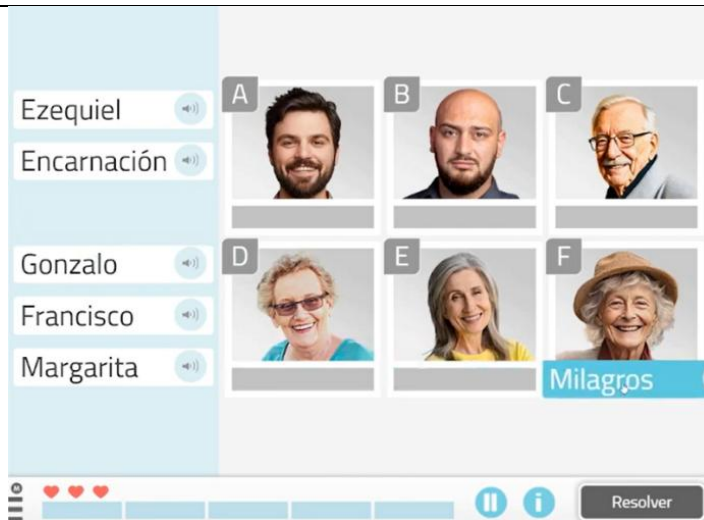
Anexos

Anexo 1: Subconjunto 1 de actividades de NeuronUP

Actividad	Objetivo	Ejecución	Dominio cognitivo
<i>Ventanas iluminadas</i>	Memorización de la posición de las ventanas que se iluminan en una casa para reproducir la misma a continuación.	La persona debe pulsar sobre las ventanas que se han iluminado previamente. El tiempo de memorización para cada pantalla es libre.	Memoria episódica



Recuerda los nombres (texto)

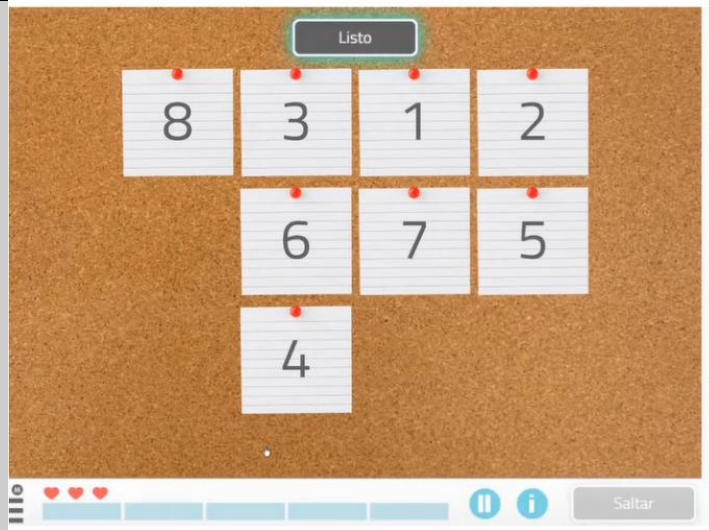


Memorización del nombre de las personas que se muestran en las fotografías

A continuación, la persona debe arrastrar los nombres a las fotografías correspondientes. 6 minutos

Memoria episódica

Post-it ordenados



Dèjà vu

Memorización de la posición de una secuencia de números.

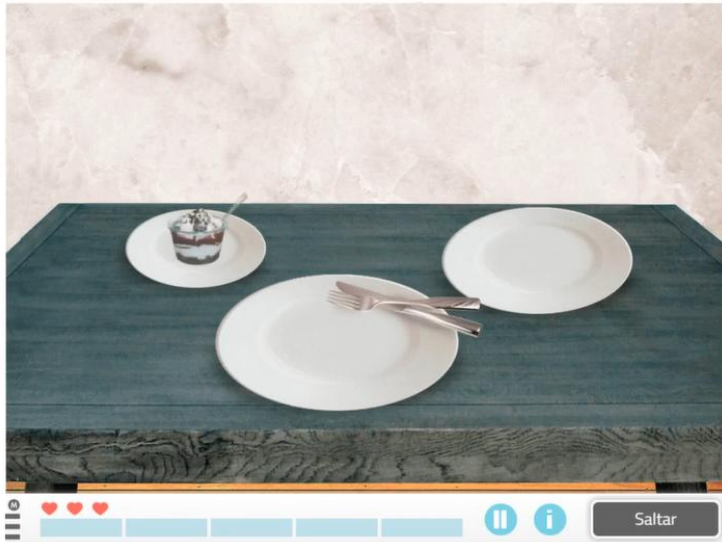
La persona debe pulsar sobre las casillas o post-its en el orden en el que aparecieron los números.

Memoria episódica, memoria de trabajo

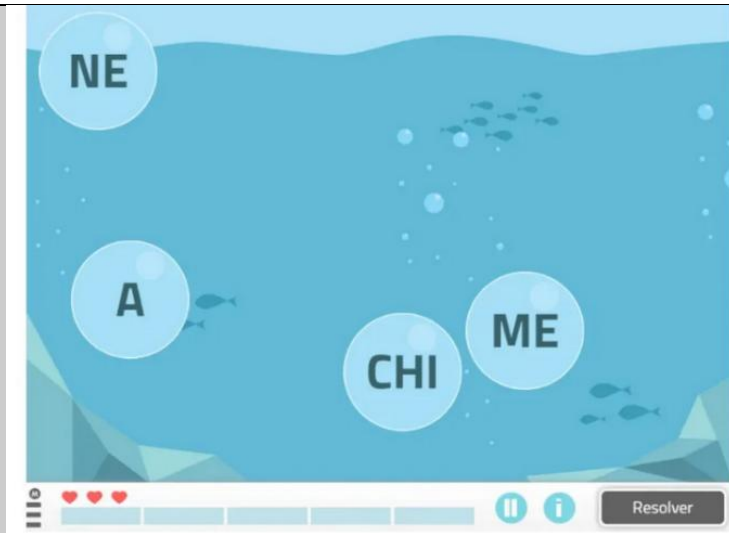
Identificación del elemento que se ha repetido tras una secuencia de elementos, en diferentes configuraciones de imágenes.

La persona debe pulsar sobre el elemento repetido entre el conjunto total de elementos mostrados.

Memoria de trabajo, atención sostenida



Formando palabras




Formación de palabras ordenando fragmentos, sílabas o letras sueltas.

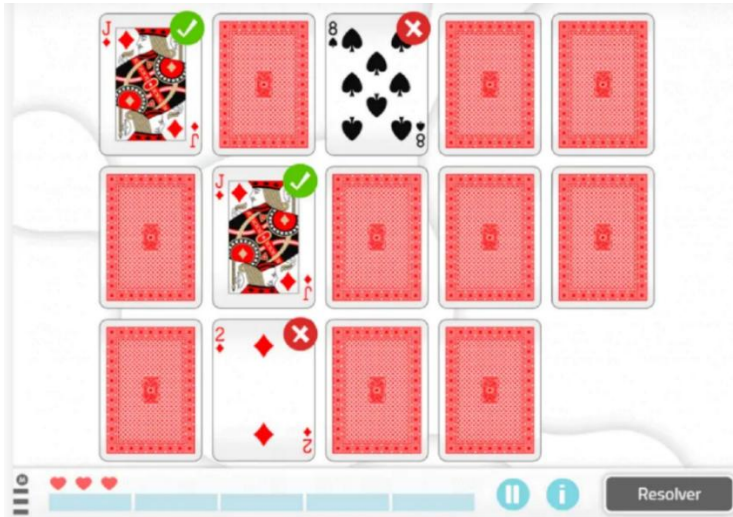
La persona debe pulsar sobre las burbujas en el orden que permite formar una palabra.

Memoria de trabajo, vocabulario

Anexo 2: Subconjunto 2 de actividades de NeuronUP

Actividad	Objetivo	Ejecución	Dominio cognitivo
<i>Chapas</i> 	Ordenación de una secuencia de números en movimiento	La persona debe pulsar las chapas de menor a mayor número.	Memoria de trabajo, inhibición, atención sostenida

Empareja las cartas



Identificación de las parejas entre un conjunto de cartas situadas boca abajo.

La persona debe pulsar dos cartas, memorizarlas, y descubrir sus parejas a medida que va conociendo el tipo de carta y su localización.

Memoria episódica, memoria de trabajo, atención selectiva

Entrega a domicilio



Memorización del orden en el que se iluminan los edificios para reproducirlo después de manera inversa.

La persona debe observar la secuencia en la que se iluminan los edificios para después pulsar, en orden inverso, los que se han iluminado.

Memoria de trabajo, memoria episódica

Formar frases

La persona debe arrastrar las palabras que le aparecen hacia la

Pistas 2

de de antes

irte acuérdate cargar

móvil el

acuérdate	de	cargar	el
móvil			

Ordenación de las palabras presentadas para formar estructuras sintácticas coherentes.

casilla en el orden adecuado que permita formar una oración con sentido.

Expresión, memoria de trabajo, flexibilidad, planificación, comprensión

Equilibra las bolsas



Equilibrar el peso de dos bolsas embolsando los productos que aparecen a partir de sus pesos.

La persona debe arrastrar los productos hacia las dos bolsas que sujeta el personaje con el objetivo de que ambas pesen lo mismo.

Memoria de trabajo, razonamiento, planificación, flexibilidad

Anexo 3: Obtención de la puntuación de NeuronUP

Las puntuaciones resultantes de la ejecución en cada actividad se denominan *scores*, que incluyen en una sola puntuación las variables de número de aciertos, número de errores, número de intentos y número de omisiones (n_0, n_1, n_2, n_3). Cada una de estas variables tiene asociado un peso en cada una de las actividades (p_0, p_1, p_2, p_3), con $p_i \in [0,1]$ e $i = 0, \dots, 3$. Siendo s_j el *score* para una pantalla de una determinada actividad, la fórmula utilizada es la siguiente:

$$s_j = \sum_{i=0}^3 p_i n_i = p_0 n_0 + p_1 n_1 + p_2 n_2 + p_3 n_3$$

Esta puntuación se multiplica en función de la dificultad de la actividad (en el caso de los juegos, el score se multiplica por la fase jugada y se divide entre la fase máxima del juego en cuestión):

$$s_i = s_j * d_i$$

El cálculo del *score* o puntuación de una determinada actividad j sería la media del score obtenido en cada una de las pantallas jugadas:

$$S_j = \frac{\sum_{i=1}^n s_i}{n}$$

Finalmente, el score de una función cognitiva se obtiene a raíz del peso que tiene cada una de las actividades para esas funciones cognitivas (en nuestro caso, ME y MT), y se calcula como la media ponderada:

$$S_l = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^l \cdot S_i}{\sum_{i=1}^k w_i^l}$$

Anexo 4: Tablas de resultados suplementarias

Tabla suplementaria 1

Estadísticos descriptivos para ME y MT por tipo de tratamiento

	N	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
ME_P	30	0,0619	0,0328	-0,0109	0,1242
ME_R	30	0,0544	0,0307	-0,0133	0,1310
MT_P	30	0,5768	0,02791	-0,0069	0,1079
MT_R	30	0,5655	0,2770	-0,0026	0,1299

Tabla suplementaria 2

Estadísticos descriptivos por Grupo Diagnóstico para ME y MT por tipo de tratamiento

	N	Grupo Diagnóstico	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
ME_P	7	DCL	0,0547	0,0401	0,0013	0,1152
	23	DCS	0,0641	0,0309	-0,0109	0,1242
ME_R	7	DCL	0,0331	0,0207	0,0086	0,0639
	23	DCS	0,0608	0,0306	-0,0133	0,1310
MT_P	7	DCL	0,0503	0,0403	-0,0069	0,0948
	23	DCS	0,0599	0,0237	0,0220	0,1079
MT_R	7	DCL	0,0429	0,0073	0,0325	0,0520

23	DCS	0,0607	0,3032	-0,0026	0,1299
----	-----	--------	--------	---------	--------

Tabla suplementaria 3

Estadísticos descriptivos por Grupo de Edad para ME y MT por tipo de tratamiento

	N	Grupo de Edad	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
ME_P	13	≤67	0,0804	0,0251	0,0333	0,1242
	17	>67	0,0478	0,0314	-0,0109	0,1070
ME_R	13	≤67	0,0689	0,0289	0,0238	0,1310
	17	>67	0,0433	0,0279	-0,0133	0,0962
MT_P	13	≤67	0,0724	0,0217	0,0294	0,0965
	17	>67	0,0464	0,0273	-0,0069	0,1079
MT_R	13	≤67	0,0632	0,0297	0,0322	0,1299
	17	>67	0,0514	0,0258	-0,0026	0,0962

Tabla suplementaria 4

Estadísticos descriptivos por Grupo de Escolaridad para ME y MT por tipo de tratamiento

	N	Grupo de Escolaridad	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
ME_P	15	≤11	0,0502	0,0309	-0,0109	0,1004
	15	>11	0,0719	0,0325	0,0013	0,1242

Efectividad de la tACS de frecuencia combinada en la mejora de la memoria en población con deterioro cognitivo

ME_R	15	≤11	0,04978	0,0305	-0,0133	0,0962
	15	>11	0,0590	0,0313	0,0086	0,1310
MT_P	15	≤11	0,0446	0,0199	0,0177	0,0948
	15	>11	0,0708	0,0292	-0,0069	0,1079
MT_R	15	≤11	0,0505	0,2476	-0,0026	0,0962
	15	>11	0,0625	0,0300	0,0322	0,1299

Tabla suplementaria 5

Estadísticos descriptivos por Sexo para ME y MT por tipo de tratamiento

	N	Sexo	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
ME_P	21	Femenino	0,0635	0,0319	-0,0109	0,1242
	9	Masculino	0,0583	0,0364	0,0013	0,1152
ME_R	21	Femenino	0,0602	0,0329	-0,0133	0,1310
	9	Masculino	0,0408	0,0204	0,0086	0,0640
MT_P	21	Femenino	0,0598	0,0253	0,0220	0,1079
	9	Masculino	0,0528	0,0343	-0,0069	0,0906
MT_R	21	Femenino	0,0570	0,0315	-0,0026	0,1299
	9	Masculino	0,0554	0,0344	0,0325	0,0923