

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

---

Programa de Doctorado en Psicogerontología: Perspectiva del Ciclo Vital



**BENEFICIOS DE LA ESTIMULACIÓN  
TRANSCRANEAL POR CORRIENTE  
DIRECTA EN ADULTOS MAYORES SANOS Y  
CON TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE**

**TESIS DOCTORAL**

PRESENTADA POR:

**Elena Real Comba**

DIRIGIDA POR:

**Dra. Encarnación Satorres Pons**

Valencia enero 2023



## **Agradecimientos**

Debo dar las gracias en primer lugar a mi directora de tesis Encar Satorres y a Juan Carlos Meléndez, ambos han depositado en mí su confianza desde el primer momento, me han acompañado, ayudado y enseñado, han mostrado mucha paciencia y sobre todo han estado presentes en cada momento.

A Joaquín Escudero, por confiar en este trabajo proporcionando la participación de los pacientes y facilitando el desarrollo de esta tesis.

A mi familia por apoyarme y brindarme la oportunidad de estudiar lo que me gusta y perseguir mis metas.

A mis amigos por escucharme cada vez que lo necesitaba y pasaba por momentos de dudas y dificultad. A mi compañera italiana, Giulia, por animarme y ayudarme en el proceso.

A mi pareja, Alejandro, por comprenderme, escucharme, asesorarme y sobre todo por creer en mí.

Por último, quisiera agradecerles a los familiares y a los pacientes que han participado en esta tesis, por su tiempo, confianza, amabilidad y por ayudarme a crecer, no solamente como investigadora y profesional, si no, también como persona.



---

## ÍNDICE

Prólogo.....	1
Capítulo 1. Cambios en el envejecimiento normal .....	5
1. Introducción.....	7
1.1. Estudios transversales .....	7
1.2. Estudios longitudinales .....	9
1.3. Teorías explicativas.....	10
2. Cambios estructurales en el cerebro .....	12
3. Cambios cognitivos y envejecimiento.....	14
3.1. Inteligencia cristalizada e inteligencia fluida.....	14
3.2. Percepción.....	16
3.3. Velocidad de procesamiento .....	17
3.4. Atención.....	18
3.5. Aprendizaje y memoria.....	19
3.6. Funciones ejecutivas .....	28
3.7. Memoria de trabajo .....	30
3.8. Habilidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas .....	31
3.9. Lenguaje.....	33
4. Factores preventivos: reserva cognitiva y neuroplasticidad.....	34
5. Resumen .....	36
Capítulo 2. Cambios en el envejecimiento patológico.....	39
1. Envejecimiento patológico .....	41
2. El Deterioro Cognitivo Leve (DCL).....	42
3. Demencias .....	44

4. Criterios Diagnósticos .....	45
5. Tipos de demencia .....	48
5.1. Demencia frontotemporal .....	48
5.2. Demencia por cuerpos de Lewy .....	49
5.3. Demencia debida a Enfermedad de Parkinson.....	50
5.4. Enfermedad de Alzheimer .....	51
6. Cambios estructurales en el cerebro .....	54
6.1. Deterioro Cognitivo Leve .....	54
6.2. Enfermedad de Alzheimer .....	55
7. Cambios cognitivos .....	57
7.1. Cambios cognitivos en DCL .....	57
7.2. Cambios cognitivos en Enfermedad de Alzheimer.....	63
8. Influencia de neuroplasticidad y reserva cognitiva en envejecimiento patológico .....	69
9. Resumen .....	72
Capítulo 3. Tratamientos no farmacológicos y estimulación por corriente directa .....	75
1. Tratamientos no farmacológicos .....	77
2. Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS).....	80
3. Técnica de la tDCS en adultos mayores sanos .....	87
4. Técnica de la tDCS en adultos mayores con enfermedades neurodegenerativas .....	97
4.1. DCL y Alzheimer inicial.....	97
4.2. Demencia de tipo Alzheimer.....	102
5. Resumen .....	107
Capítulo 4. Material y método.....	109
1. Objetivos e hipótesis.....	111
2. Participantes .....	114
2.1. Adultos mayores sanos.....	115
2.2. Trastorno neurocognitivo leve .....	117
3. Instrumentos .....	119

---

3.1. Pruebas neuropsicológicas .....	119
3.2. Características de la aplicación de la tDCS .....	124
4. Procedimiento .....	126
4.1. Procedimiento grupo de adultos mayores sanos .....	126
4.2. Procedimiento grupo de adultos mayores con TNC leve.....	127
5. Análisis de datos.....	128
Capítulo 5. Resultados.....	129
1. Adultos mayores sanos .....	131
1.1. Cognición general .....	131
1.2. Memoria inmediata y aprendizaje de palabras.....	132
1.3. Memoria de trabajo .....	135
2. Adultos mayores con TNC leve .....	136
2.1. Cognición general .....	136
2.2. Memoria y aprendizaje de palabras .....	137
2.3. Memoria de trabajo .....	143
Capítulo 6. Discusión .....	147
1. Adultos mayores sanos .....	150
2. Adultos mayores con TNC leve .....	156
3. Limitaciones y líneas futuras .....	166
3.1 Adultos mayores sanos.....	168
3.2 Adultos mayores con TNC leve.....	169
Capítulo 7. Conclusiones.....	171
Capítulo 9. Referencias .....	175

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del grupo adultos mayores sanos .....	116
Figura 2. Género, estado civil y nivel académico del grupo adultos mayores sanos .....	117
Figura 3. Diagrama de flujo de los participantes del grupo TNC leve.....	118
Figura 4. Porcentajes de género, estado civil y nivel académico del grupo TNC leve .....	119
Figura 5. Medias de la medida del MEC en adultos mayores sanos .....	132
Figura 6. Medias de TAVEC E1, RBMT y dígitos directos en adultos mayores sanos .....	133
Figura 7. Medias del TAVEC ensayo 5 en adultos mayores sanos.....	134
Figura 8. Medias del total de Ensayos del TAVEC en adultos mayores sanos.....	135
Figura 9. Medias de la subprueba de dígitos inversos en adultos mayores sanos.....	135
Figura 10. Puntuaciones MEC en grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.....	137
Figura 11. Puntuaciones del T@M en grupos activo y sham de los tres tiempos.....	138
Figura 12. Puntuaciones TAVEC E1, dígitos directos y figura de Rey copia en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.....	140
Figura 13. Puntuaciones del TAVEC E5 en grupos activo y sham de los tres tiempos.....	141
Figura 14. Puntuaciones TAVEC total en los grupos activo y sham de los tres tiempos ....	142
Figura 15. Puntuaciones TAVEC diferido en grupos activo y sham de los tres tiempos ....	143
Figura 16. Puntuaciones dígitos inversos en grupos activo y sham de los tres tiempos .....	143
Figura 17. Puntuaciones de evocación categorial y fluencia verbal en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados .....	144
Figura 18. Puntuaciones Figura Compleja de Rey en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados .....	145



En los últimos años el incremento de la longevidad en la población y los subsecuentes cambios en las pirámides de población ha generado un mayor interés por el estudio de la última etapa del ciclo vital. En los primeros capítulos de esta tesis se analizan algunos de los cambios más importantes que van asociados al envejecimiento normal y al envejecimiento patológico. Estos primeros capítulos permiten entender y diferenciar las características y los cambios de ambos tipos de envejecimiento, los cuales se encuadran principalmente en cambios estructurales que se dan a nivel cerebral y cambios en las capacidades cognitivas (inteligencia, percepción, velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje y memoria, memoria de trabajo, habilidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas).

A veces, da la impresión de que los cambios que se producen en el envejecimiento patológico son más conocidos, y, además, generan más interés, ya que el aumento del número de adultos mayores se relaciona con el aumento de aparición de algunas patologías, especialmente las neurodegenerativas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el envejecimiento normal ya por sí mismo implica cambios en los procesos cognitivos principalmente asociados al enlentecimiento, a la función ejecutiva y a la atención.

Definir patrones normales de envejecimiento es determinante no solo para generar un alejamiento del modelo deficitario que durante mucho tiempo ha sido el patrón de estudio de esta área de investigación, sino que además facilita la aparición del concepto de envejecimiento óptimo, caracterizado por un patrón diferencial, donde los niveles funcionales se mantienen elevados e incluso, en algunos sentidos, pueden incluso mejorar, sin embargo no se puede negar la existencia de un patrón de desarrollo en el que se producen cambios debidos a patologías cognitivas o de salud en general.

Estos cambios pueden generar un gran impacto en la calidad de vida del adulto mayor, así como, en el caso de ser necesario, en la del familiar o cuidador principal. Esta cuestión, ha llevado a una continua búsqueda de terapias que sean efectivas tanto para minimizar los cambios cognitivos asociados a la edad, como para prevenir de enfermedades neurodegenerativas o incluso para el mantenimiento y entrenamiento de estas capacidades con la finalidad de frenar o enlentecer la posible enfermedad, evitando que derive a una demencia.

Aunque en los últimos meses han aparecido noticias entorno a un nuevo fármaco llamado *lecanemab*, señalado como el fármaco más prometedor contra el alzhéimer que se ha desarrollado en las últimas décadas, actualmente el uso de los tratamientos farmacológicos no ha conseguido lograr avances prolongados, hay un estancamiento en sus resultados que parecen ser limitados y heterogéneos, además de implicar un coste elevado y tener la posibilidad de producir efectos adversos. En cambio, desde otras áreas de intervención como la psicología se han fomentado los tratamientos no farmacológicos, como, por ejemplo, la estimulación cognitiva, la rehabilitación cognitiva, o la terapia de reminiscencia.

Estas terapias no farmacológicas conllevan una intervención no química, están basadas en teorías y resultados de investigación, y tiene mayor accesibilidad, siendo capaces de proporcionar grandes beneficios en el mantenimiento de las capacidades cognitivas. Existe una gran cantidad de literatura científica en relación a los resultados de estas intervenciones que han demostrado positivos resultados en el mantenimiento de las funciones cognitivas, señalando además mejoras en variables emocionales, sociales, físicas y así como en calidad de vida. Para su buena aplicación es necesario que estén basadas en el método científico y en este sentido, en el tercer capítulo se presentan de manera general los beneficios de este tipo de terapias y de forma específica se señalan los resultados basados en la estimulación transcraneal por corriente

directa (tDCS) que es la terapia en la que se basaran los resultados de esta tesis.

La tDCS es una técnica de neuromodulación no invasiva y está enmarcada en las intervenciones no farmacológicas. En relación a su funcionamiento, mediante la tDCS se transmiten pequeñas cantidades de corriente a la corteza cerebral a través de dos o más electrodos colocados en el cuero cabelludo, alterando la excitabilidad de las neuronas al desplazar sus potenciales; este mecanismo logra facilitar o inhibir la actividad espontánea de las neuronas, produciéndose como consecuencia una modulación en la actividad neuronal y pudiendo conseguir un mayor rendimiento en los resultados de pruebas cognitivas de los sujetos que reciben la estimulación. Esta técnica se ha considerado adecuada para este trabajo porque es sencilla y manejable en su aplicación, de bajo coste, segura y porque carece prácticamente de efectos adversos. Entre los principales resultados que la investigación científica señala podemos encontrar aquellos que hacen referencia tanto a adultos mayores sanos como a pacientes con trastornos neurocognitivos (TNC) leve, de este modo, esta investigación desarrolló dos estudios para analizar la eficacia de la tDCS en estos dos tipos de población.

En este sentido, en el cuarto capítulo se plantean los objetivos e hipótesis para las dos poblaciones anteriormente señaladas, y se describen las muestras, los instrumentos y el procedimiento que se ha seguido en cada una de ellas. Destaca que, para su aplicación, se utilizó un diseño ciego, controlado con placebo de manera que cada grupo se subdividió en dos, donde uno que recibirá tDCS activa y otro tDCS simulada.

Un factor que enlenteció el proceso de recogida de las muestras fue la COVID-19. Si bien la inclusión de los participantes de la muestra de adultos mayores sanos finalizó exactamente antes del confinamiento, este confinamiento y las posteriores olas de la COVID-19 dificultaron el acceso a los participantes del grupo de TNC leve, principalmente porque esta intervención tenía un carácter domiciliario y aunque se levantaron algunas restricciones inicialmente se mantuvo el problema de acceso a los pacientes y sus hogares ya que los adultos mayores presentaban un mayor riesgo de contagio y los síntomas tenían un peor pronóstico.

En el quinto capítulo se presentan los resultados obtenidos tras la intervención, centrándose en aquellas variables relacionadas con la cognición general, memoria, aprendizaje y memoria operativa. Se presentan los resultados de cada estudio, las diferencias entre los grupos de estimulación activa y estimulación simulada y en el caso del grupo de TNC leve se

presenta además un seguimiento de la intervención al mes de su finalización.

En el sexto capítulo se integran y discuten los resultados en base a los objetivos e hipótesis comentadas previamente en el cuarto capítulo, se contrastan los resultados obtenidos con investigaciones y estudios previos al del presente trabajo. Además, se exponen una serie de limitaciones de la tesis y se proponen líneas futuras de investigación.

A nivel técnico aún nos queda mucho que conocer e indagar ya que la técnica de la tDCS está en pleno desarrollo y se está estudiando cuál es su óptimo modo de aplicación y cuáles son los beneficios reales que puede ofrecernos esta técnica. A nivel clínico en un futuro la tDCS podría ser una excelente técnica para implantar desde los centros de salud, hospitales, o incluso residencias, principalmente por la facilidad de utilización y porque realizando una aplicación domiciliaria se facilitaría la adherencia a la intervención.

# **CAPÍTULO 1**

## ***CAMBIOS EN EL ENVEJECIMIENTO NORMAL***

---



## **1. Introducción.**

Desde que se empezó a evaluar la inteligencia, se demostró que la vejez conlleva a una disminución de las capacidades en general, notándose el declive desde la edad adulta temprana hasta la edad adulta tardía en determinados dominios cognitivos. Aunque es interesante destacar que en otras habilidades puede haber un cierto crecimiento o estabilidad (Cattell, 1943). La mayor atención a los cambios cognitivos relacionados con la edad en los últimos años, ha dado lugar a un considerable aumento de las publicaciones y estas en general suelen ser clasificadas en estudios longitudinales o transversales (Correia et al., 2018).

### **1.1. Estudios transversales.**

Jones y Conrad (1933) analizaron el rendimiento cognitivo comparando grupos de distintas edades pudiendo comprobar cómo se apreciaban cambios en determinadas pruebas cognitivas, pero no en otras. En este estudio encontraron mayores alteraciones en los dominios que requerían un seguimiento de instrucciones, series numéricas y analogías verbales. En otro

estudio, Wechsler (1944) demostró que el crecimiento intelectual no terminaba tras pasar la adolescencia, sino que incluso en la vejez se podría observar que el declive no era uniforme y que por lo general el rendimiento intelectual muestra distintos picos según la edad. Tras la realización de estudios con las pruebas de inteligencia de Wechsler (WAIS), Jones (1959) sugirió la idea de que la inteligencia declina entre los 25 y 65 años, mientras que Bayley y Oden (1955) y Green (1969) plantearon que la inteligencia sigue aumentando hasta los 50 años.

Muchos estudios categorizan la inteligencia en fluida y cristalizada. Horn y Cattell (1967) concluyeron con su estudio transversal que los adultos mayores demostraron un nivel medio de inteligencia fluida inferior al de los jóvenes, mientras que en el caso de la inteligencia cristalizada mostraron puntuaciones más altas en comparación con ellos. Esta misma idea ha sido apoyada por varios autores como Baltes et al. (1999) y Salthouse y Davis (2006).

Siguiendo en la misma línea de estudios transversales, Burke y MacKay (1997) y Salthouse (2004), declaran que las tareas que implican memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y plasticidad cognitiva a partir de la mediana edad van resultando ser más dificultosas en su ejecución, disminuyendo de esta manera su rendimiento. Aunque a veces, también mencionan que este déficit puede verse compensado por los procesos cognitivos establecidos por el aprendizaje cultural.

En estudios transversales multivariados donde se examinaba la variable de la edad correlacionando con otras variables como, por ejemplo, la memoria, la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, entre otros (Salthouse y Ferrer-Caja, 2003; Salthouse, 1998, 2009); mostraron déficits en todas estas variables al relacionarlas con la edad. Aunque se plantea un deterioro de la inteligencia fluida en la vejez y la aceleración del mismo a medida que nos hacemos mayores, Park y Bischof (2022), Park et al. (2002) y Park et al. (1996), indicaron que no se trata de que en el envejecimiento se hallen cambios y disminuciones de los procesos cognitivos, sino, que esa reducción del funcionamiento se puede ver reflejado en cada década, desde los 20 hasta los 80 años. Por lo tanto, no se refiere a una pérdida en la última etapa de la vida, sino, a una disminución constante y equivalente a lo largo del ciclo vital. No obstante, este descenso es más notorio conforme más edad se tenga, ya que este se acumula a lo largo de cada década.

Hatta et al. (2015) en su estudio transversal, comparó el rendimiento de la memoria



verbal y de las habilidades visoespaciales en pacientes con edad avanzada, y se encontraron mayores diferencias en las personas que tenían más edad dado que estas revelaron una disminución de las puntuaciones tras la ejecución de las pruebas.

En resumen, los estudios transversales muestran una relación entre los deterioros cognitivos y la edad (Salthouse, 2009; Schaie, 2005; Wechsler, 1958). Se evidencia un gran número de variabilidad interindividuales que no se pueden explicar sólo en función de la edad cronológica, sino por las influencias madurativas y de aprendizaje individual y cultural (Salthouse, 2016a, 2016b). Aun así, los estudios postulan que estas disminuciones suceden en algunas habilidades (inteligencia fluida), mientras que otras se mantienen estables o incrementadas (inteligencia cristalizada).

## **1.2. Estudios longitudinales.**

Estudios longitudinales han demostrado como gran parte de las habilidades cognitivas permanecen estables hasta la mediana edad (Wechsler, 1958; Schaie, 1958; Schaie et al., 2004). A pesar de que a los 60 años es normal tener pérdidas cognitivas, se puede observar en algunos casos que los adultos mayores tienen 81 años y obtienen puntuaciones altas en las pruebas de vocabulario en comparación con jóvenes de 25 años (Schaie et al., 2004).

No existe un patrón uniforme en los cambios que se producen con el envejecimiento en todos los dominios cognitivos (Finkel y Pedersen, 2004; La Voie y Light, 1994). Aunque también es importante entender que la magnitud de las pérdidas aumenta con la edad, especialmente al pasar de los 65 años, el aumento de la edad perjudica principalmente la velocidad de procesamiento (Li et al., 2004; Schaie, 2005).

Palmore (1985) realizó un estudio longitudinal en el cual los datos revelaron que los pacientes que fueron evaluados mostraron un mayor mantenimiento de las funciones cognitivas hasta los 71 años que comenzaba a iniciarse el declive. Asimismo, es importante destacar que a los 60 años ya se mostraban cambios en los resultados de memoria, además de observar la mayor parte de cambios a raíz de la disminución de las tareas que implican velocidad en la ejecución y el control de tiempos.

Stern (2002) sostiene que todas las habilidades mentales se ven afectadas tras pasar los

85 años. Este proceso es conocido como desdiferenciación de las funciones cognitivas (Baltes y Lindenberger, 1997; Baltes y Mayer, 2001). Este se refiere a un patrón de pérdidas que se produce tanto a nivel general implicando tanto la salud como a las funciones cognitivas y sensoriomotoras en individuos que oscilan entre los 70 y los 100 años. Sin embargo, Tucker-Drob y Salthouse (2008) no concluyeron que hubiera algún tipo de relación entre estas variables en su estudio. Tucker-Drob (2011) concluyó tras sus estudios que una persona cuando disminuye rápidamente en un dominio tiene más probabilidades de empeorar en otros.

En conclusión, los autores por lo general han relacionado la edad con los cambios en los dominios cognitivos que aparecen en el envejecimiento observando que el rendimiento cognitivo es fundamentalmente intraindividual (Hilborn et al., 2009).

### **1.3. Teorías explicativas.**

Según las últimas revisiones, los estudios transversales que derivan de antecedentes psicológicos, a su vez están divididos en tres categorías. Por un lado, suelen apoyarse en teorías del envejecimiento como la teoría de la velocidad de procesamiento (Salthouse, 1996), los modelos de los recursos limitados ( Craik y Byrd, 1982) o la hipótesis del esfuerzo (McCoy et al., 2005).

- Teoría de la velocidad de procesamiento de la fenomenología del envejecimiento cognitivo (Salthouse, 1996). Se basa fundamentalmente en la idea de que conforme avanza la edad disminuye la velocidad al ejecutar la mayoría de las operaciones cognitivas. Esta disminución es importante ya que contribuye a las diferencias relacionadas con la edad en la memoria y otros aspectos del funcionamiento cognitivo. El declive en la velocidad altera el ritmo cognitivo a causa del mecanismo del tiempo limitado, las operaciones relevantes no pueden ejecutarse con éxito si el procesamiento es lento. También presentan dificultad para ejecutar varias órdenes relacionadas a la vez.
- Modelos de los recursos limitados (Craik y Byrd, 1982). Como comentan los autores, la reducción de la energía mental disponible es uno de los principales factores subyacentes a la disminución de la eficiencia cognitiva en las personas mayores. Se postula que el funcionamiento de ciertas operaciones mentales

necesita distintos niveles de energía mental. Las operaciones controladas, que requieren más energía mental (o atención o recursos de procesamiento) son las que no se practican o las que requieren combinaciones novedosas de operaciones existentes. Además, el hecho de que los sujetos humanos puedan realizar un número estrictamente limitado de operaciones controladas a la vez, ha llevado a la noción de que la disponibilidad momentánea de los recursos atencionales es limitada. Según los autores, la cantidad momentánea de energía disponible para perfeccionar una tarea determinada en un momento dado disminuye con la edad, por eso los sujetos de mayor edad deberían mostrar puntuaciones más bajas en las tareas que requieren un procesamiento novedoso.

- Hipótesis del esfuerzo (McCoy et al., 2005; Rabbitt, 1991). Este principio postula que, un oyente con discapacidad auditiva que deba realizar un esfuerzo adicional para identificar correctamente el discurso que escucha puede lograr este éxito perceptivo utilizando otros recursos para su procesamiento. Es decir, los adultos mayores con un hándicap leve emplean recursos disponibles para compensar dicho déficit, reduciendo de esta manera que la persona utilice los recursos que estarían disponibles para codificar el contenido del habla en la memoria.

Por otro lado, en la corriente de neuropsicología, se estudian estos cambios de las funciones cognitivas a través de la realización de pruebas neuropsicológicas. Sin embargo, las investigaciones realizan una gran variedad de metodologías complicando el entendimiento de las mismas (Correia et al., 2018).

Es evidente que los procesos cognitivos de las personas mayores son distintos a cuando eran más jóvenes. A parte de las hipótesis mencionadas anteriormente, se pueden encontrar diferentes explicaciones del declive cognitivo característico con la edad, aunque ninguna de ellas es absoluta.

- Hipótesis de la velocidad, centrada en que la causa del declive de la ejecución es provocada por déficits en la velocidad de los procesos sensoriales y motores (Light, 1991).
- Hipótesis del enlentecimiento generalizado, según la cual, la causa es ocasionada

por un enlentecimiento cerebral aparte de sensorial y motor, donde las redes de neuronas en esta etapa tienen un funcionamiento más lento o por la existencia de rupturas de la red, provocando así, pérdida de la información (Light, 1991).

- Hipótesis de componentes, las tareas demandan distintas operaciones de procesamiento y con la edad la eficacia de estos disminuye (Salthouse, 1988).
- Hipótesis de reducción de los recursos, en este caso, el declive con la edad se debe a la disminución del rendimiento de uno o varias funciones cognitivas necesarias para realizar una acción, como por ejemplo la atención, la memoria, el procesamiento de velocidad, entre otros. El problema de esta hipótesis se da tras la dificultad que existe al estudiar la especificación de cada función ya que actualmente no conocemos todas las conexiones que se desencadenan entre ellas al realizar una tarea (Salthouse, 1991).
- Hipótesis del desuso, según la cual, si las habilidades cognitivas no se usan, se olvida la forma de cómo ejecutarlas, disminuyendo así su eficacia (Light, 1991).
- Hipótesis de estrategias insuficientes, parte del declive cognitivo se da por la ausencia de estrategias al manipular la información en esta edad (Salthouse, 1988).
- Hipótesis del entorno cambiante, donde se hace hincapié en que el declive puede darse por el entorno físico y social y que las nuevas generaciones tras el cambio educativo reflejarán mejoras en los cambios cognitivos cuando lleguen a la vejez (Light, 1991).

## **2. Cambios estructurales en el cerebro.**

El cerebro se divide principalmente en materia gris y blanca (Salat et al., 1999). Por un lado, la materia gris incluye la corteza cerebral, cerebelosa y los núcleos subcorticales, cada uno de los cuales contiene un predominio de cuerpos celulares y dendritas. Por otro lado, la materia blanca

se relaciona con las regiones del cerebro con predominio de axones mielinizados que unen estructuras de la materia gris (Murman, 2015). Gracias a los últimos avances de la neurociencia se ha facilitado la comprensión de los cambios neurocognitivos relacionados con la edad. A través de los avances tecnológicos como las tomografías, resonancias magnéticas etc., se ha demostrado que con la edad es normal que el volumen de las regiones de las estructuras de materia gris y blanca del cerebro se vean afectadas (Kramer y Madden, 2008), demostrando una reducción del tamaño del cerebro relacionada a la vejez (Harada et al., 2013).

La resonancia magnética puede reconocer la conectividad funcional de diferentes regiones del cerebro. Se ha determinado que hay unas redes intrínsecas activadas aun permaneciendo en estado de reposo y ausentes de tareas. Estas redes son importantes en la memoria, organización, coordinación de la actividad predeterminada neuronal y parecen disminuir con el envejecimiento normal (Dennis y Thompson, 2014).

A partir de los 20 años se puede apreciar un descenso progresivo de la materia gris (Terry y Katzman, 2001). Ésta, teóricamente puede darse por causa de la muerte de las propias neuronas. Es relevante destacar que existen pérdidas de las neuronas corticales, especialmente en la corteza prefrontal lateral dorsal y de las neuronas subcorticales en el hipocampo (Morrison y Hof, 1997). Sin embargo, Pannese (2011), Terry et al. (2001) y Wecker et al. (2000) sostienen que la disminución de la materia gris no se puede explicar únicamente por la muerte de las neuronas, sino por la reducción del número, la longitud y la arborización de las dendritas y de las espinas neuríticas, seguido con un aumento de axones con desmielinización, debilitando de esta manera la efectividad de las sinapsis (Dickstein et al., 2007)

Conforme avanza la edad, la corteza prefrontal es la zona que más se ve afectada ya que se puede observar una mayor pérdida de volumen de materia gris (Salat et al., 1999). También se encuentra este tipo de disminución en los lóbulos temporales, en particular en el medial, donde se localiza el hipocampo, llegando a disminuir el volumen del mismo (Morrison y Hof, 1997; Murman, 2015; Raz et al., 2004).

Respecto a las disminuciones en el volumen de la sustancia blanca, resaltan las zonas del lóbulo frontal y los tractos de sustancia blanca, como, por ejemplo, el cuerpo calloso (Salat et al., 1999). Por lo tanto, los cambios relacionados con la edad en relación a la estructura y funcionalidad sináptica y de las redes neuronales se asocian con alteraciones cognitivas.

O'Sullivan et al. (2001) relacionaron el descenso de sustancia blanca con un bajo rendimiento de las funciones ejecutivas. Rogalski et al. (2012) mostraron que por causa de una baja cantidad de materia blanca en el giro parahipocampal se producía una peor comunicación en las estructuras del hipocampo, sugiriendo de este modo, la posibilidad de explicar por qué se relaciona el envejecimiento con problemas de memoria. Morrison y Baxter (2012) investigaron los cambios que se producen en las sinapsis corticales en la corteza prefrontal lateral dorsal, que es un área fundamental para las funciones ejecutivas, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo; y en el hipocampo, donde se encuentran los dominios de aprendizaje y la memoria. Tras el estudio, estos autores llegaron a la conclusión de que existe una correlación clara entre los cambios mencionados y el déficit de las funciones cognitivas en el envejecimiento.

### **3. Cambios cognitivos y envejecimiento.**

A lo largo de la vida, la mayoría de las personas mayores experimentan un declive gradual de las capacidades cognitivas (Harada et al., 2013). El proceso normal de envejecimiento se relaciona con disminuciones en algunas capacidades cognitivas como, por ejemplo, la velocidad de procesamiento, la memoria, el lenguaje, las habilidades visoespaciales y las funciones ejecutivas (Glisky, 2007). Sin embargo, existe una amplia heterogeneidad entre los adultos mayores en relación con el deterioro de algunas capacidades (Wisdom et al., 2012). Estos declives pueden ser aceptados dentro del envejecimiento normal o pueden reconocerse como el comienzo de una enfermedad cerebral (Murman, 2015). Es interesante conocer y entender los cambios cognitivos normales que se producen en las personas mayores, ya que pueden afectar a sus vidas. Este conocimiento puede resultar eficiente para facilitar la detección de enfermedades neurocognitivas.

#### **3.1. Inteligencia cristalizada e inteligencia fluida.**

Los primeros estudios sobre el envejecimiento se realizaron con pruebas de inteligencia, como la escala de inteligencia de Binet y Simon (1916). Sin embargo, Wechsler (1939), planteó el problema de cómo medir la inteligencia, al darse cuenta de que no era suficiente emplear una

medida global para medir las capacidades intelectuales en adultos mayores; por ello dividió las pruebas de la inteligencia en dos escalas, una verbal y una de ejecución en la escala de inteligencia de Wechsler-Bellevue.

En este sentido, Cattell (1941) comentó que había diferencias entre la medición de la inteligencia en los niños y en los adultos mayores y la importancia de la naturaleza de los test en determinar diferencias en los cocientes. Además, este mismo autor introdujo los conceptos de inteligencia fluida y cristalizada, cómo difieren estas en los niños y en los adultos y cómo influyen en las lesiones cerebrales (Cattell, 1943). Mittenberg et al. (1989) comprobó que existía un menor rendimiento en las tareas que evalúan la inteligencia fluida que en las actividades que miden la inteligencia cristalizada en las personas mayores. La inteligencia cristalizada y fluida explican los patrones de cambio cognitivo en la vida.

La inteligencia cristalizada engloba las destrezas, habilidades y conocimientos adquiridos a través de las experiencias, que resultan familiares y se originan desde el procesamiento cognitivo de los hechos del pasado. Algunos ejemplos de este tipo de inteligencia serían el vocabulario, los conocimientos generales, la comprensión lectora, o las matemáticas, entre otros. Estas destrezas por lo general suelen permanecer intactas o pueden aumentar paulatinamente a lo largo de los años. Por lo tanto, los adultos mayores consiguen mayores rendimientos en las tareas que precisan de este tipo de inteligencia (Harada et al., 2013; Murman, 2015).

Por otro lado, la inteligencia fluida engloba destrezas que incluyen la resolución de conflictos y el razonamiento de la información que resulta menos familiar y que está exenta de aprendizajes previos. Por lo tanto, se puede decir que este tipo de inteligencia implica la capacidad innata de la persona para aprender información novedosa y manipular dicha información en función de sus necesidades (Elias y Saucier, 2006). Estas destrezas precisan de un procesamiento cognitivo y una manipulación de la información en el mismo instante en el que se pasa la prueba, para ello, es necesario atender el entorno y procesar rápidamente la información nueva (Murman, 2015).

En este tipo de inteligencia las habilidades cognitivas se dividen en dominios específicos como la atención, la memoria, la función ejecutiva, el lenguaje y las habilidades visoespaciales. Estas habilidades están caracterizadas por disminuir durante el envejecimiento (Bigler, 2012).

Normalmente se hace una diferenciación de los cambios que se producen basándose como referencia en las habilidades cristalizadas y habilidades fluidas (Murman, 2015). Salthouse (2010) resaltó que la inteligencia fluida se asocia a un bajo rendimiento y un deterioro constante en los adultos mayores, mientras que se han llegado a encontrar mejoras en las habilidades cristalizadas.

Durante el desempeño de los dominios que pertenecen a la inteligencia fluida, mencionados anteriormente, es necesario que primero se perciba una información, se procese y posteriormente se puede proceder a dar una respuesta. Tanto la percepción sensorial como la velocidad de procesamiento disminuyen con la edad, como consecuencia se ven afectados el resto de dominios cognitivos (Salthouse, 2010).

### **3.2. Percepción.**

Antes de hablar de los dominios cognitivos es importante mencionar el concepto de percepción. La percepción es un conjunto de procesos que aparecen previamente a la cognición, sin embargo, ambos están muy relacionados, hasta el punto en el que no se puede llegar a limitar el procesamiento de la percepción y la cognición, influyéndose ambos entre sí (Baghel et al., 2019).

La cognición es la acción mental donde se consigue conocimiento y comprensión a través del razonamiento, experiencia y percepción sensorial. La cognición puede ser intuitiva, como el aprendizaje del habla, y conceptual, como, por ejemplo, el aprendizaje de la escritura. El desarrollo cognitivo abarca aspectos intelectuales como la atención, la memoria, la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas, el lenguaje, etc. (Zhang, 2019).

Este mismo autor define la percepción como la entrada de la información por medio de los mecanismos sensoriales, estos implican señales que pasan por el sistema nervioso, compuestos por dos procesos: los procesos de la entrada sensorial y los procesos relacionados a los conceptos y expectativas de la persona. En los primeros se filtra la información del exterior de bajo nivel procesándola en una información de alto nivel, como, por ejemplo, cuando se extraen formas con la finalidad de reconocer un objeto. Y los segundos, se relacionan con mecanismos restaurativos y selectos, como, por ejemplo, la atención que interviene en la



percepción.

La percepción forma parte de las funciones complejas de la cognición, aunque de forma subjetiva se considera un procesamiento inconsciente, sin embargo, esta es incompleta y cambiante. Por lo tanto, los cambios que se producen en las funciones perceptivas, la atenuación de la información y las dificultades que aparecen en la vejez conducen a una cognición descendiente, como, por ejemplo, la disminución de la percepción sensorial, especialmente auditiva y visual (Allen et al., 2010; Lin et al., 2013).

### **3.3. Velocidad de procesamiento.**

A través de tareas cognitivas destinadas al estudio de la atención, el aprendizaje y la memoria se ha podido observar que el envejecimiento está acompañado de un declive en la capacidad de procesamiento de nueva información. Como hemos mencionado antes, dicha capacidad se ve disminuida en la vejez, afectando en consecuencia al resto de procesos cognitivos (Salthouse, 1996).

La velocidad de procesamiento hace referencia a la velocidad con la que se ejecutan las tareas cognitivas, se podría decir que es como la velocidad de respuesta. La disminución de la velocidad del procesamiento cognitivo durante la vejez es un hallazgo aceptado. Habitualmente esta se relaciona con los cambios en la sustancia blanca del cerebro comunes en esta etapa (Bartres-Faz et al., 2001).

Salthouse (2010; 2012) sostiene, a la luz de las sólidas pruebas que representan el perfil prototípico de envejecimiento cognitivo, que la velocidad de procesamiento alcanza su máximo nivel en la tercera década y luego conforme la persona va teniendo más años va disminuyendo. Sin embargo, aún no se conoce en qué medida, esta disminución de la velocidad de procesamiento afecta al resto de las otras funciones cognitivas (Sternäng et al., 2008). Los pacientes al realizar actividades de evaluación muestran bajos rendimientos en otros dominios cognitivos por causa de esta lentitud. Por otra parte, Keys y White (2000), aunque admiten la influencia que pueden producir los cambios en el procesamiento de la velocidad, hacen hincapié, a través de sus resultados, en que únicamente la velocidad del procesamiento no puede asociarse a los cambios del rendimiento del resto de funciones cognitivas. Wilson et al. (2004),

afirman la existencia de la diversidad de los cambios que se producen en la ralentización de la velocidad del procesamiento en función de la persona y de los distintos dominios cognitivos que demande el ámbito en el mismo individuo.

El modo en el que procesamos la información es muy importante porque influye en todos los aspectos de las funciones cognitivas. Cuando obtenemos información del entorno, los mecanismos básicos de la cognición permiten que dicha información se manipule, almacene, clasifique, recupere y reconozca sus patrones, permitiendo así que se pueda producir el aprendizaje de dicha información (Bermejo, 1998).

La teoría de la velocidad de procesamiento reveló que las personas mayores tienen un tiempo de procesamiento más lento al realizar las tareas cognitivas, provocando así un déficit en las tareas atencionales, que a su vez provocan déficits en la memoria y aprendizaje de la persona (Baghel et al., 2019).

### **3.4. Atención.**

La atención es la capacidad de procesar información al concentrarse en determinados estímulos. Es un estado de excitación, su esencia se basa en la focalización y contracción de la conciencia. Stuss (2006) distingue varios tipos de procesos: los que sostienen un estado de vigilia, los que filtran y seleccionan la información importante de la entrada sensorial, y los vinculados al control atencional, supervisión de los recursos y resolución de problemas.

En las investigaciones se ha dado mucha importancia a las claves y señales sensoriales que ponen en marcha los procesos atencionales y la relación de estos procesos con otros dominios cognitivos, como la memoria de trabajo (Zhang, 2019). Estas capacidades están relacionadas con la edad en los lóbulos frontales y las funciones ejecutivas (Kramer y Madden, 2008), pudiéndose percibir descensos en las capacidades atencionales más complejas en la vejez (Carlson et al., 1995).

Los cambios en las habilidades atencionales se han relacionado con el envejecimiento normal (Andrés et al., 2006). Se pueden encontrar en los adultos mayores alteraciones en: la vigilia, la focalización prolongada, (West, 1996), la focalización espacial (Green Wood et al., 1997) y la atención dividida, donde se produce una atenuación del rendimiento en las

actividades duales (Salthouse, 1996), entre otras. Especialmente se produce una disminución de las habilidades atencionales cuando tenemos un gran número de distractores, ya que disminuye la capacidad para inhibir estímulos intrascendentes o situaciones novedosas (Mouloua y Parasuraman, 1995). Bigler (2012) señaló que el cambio más destacado en la atención es la disminución del rendimiento normal de las tareas que requieren capacidades atencionales complejas, como la atención selectiva, es decir, la habilidad de atender una determinada información que nos interesa del entorno ignorando el resto de las informaciones irrelevantes, o atención dividida, es decir, habilidad de atender diversas tareas simultáneamente. No obstante, los desempeños de las tareas atencionales simples se mantienen estables conforme avanza la edad. Por otro lado, Carriere et al. (2010) expresa que la atención sostenida durante el envejecimiento no cambia.

Se plantea la hipótesis de que las dificultades al discriminar la información de fondo irrelevante del entorno, al realizar más de una tarea a la vez o realizar dos tareas a la vez simultáneamente, pueden deberse al enlentecimiento que muestran los adultos mayores tras cambiar de una tarea a otra, causado por un procesamiento perceptivo lento (Wasylyshyn et al., 2011). Bermejo (1998) comentó que las personas mayores con más tiempo de ejecución pueden llegar a realizar las tareas atencionales con una efectividad similar a la de los jóvenes, por lo tanto, el tiempo afecta directamente al aprendizaje de las personas en la vejez. Los cambios atencionales afectan directamente a la capacidad de aprendizaje y a la memoria de las personas mayores.

La teoría del recurso atencional propone que las tareas atencionales que tienen una alta demanda presentan mayores deterioros, aunque las tareas que presentan una baja demanda atencional están relacionadas con una memoria normal en la vejez (Baghel et al., 2019).

### **3.5. Aprendizaje y memoria.**

El aprendizaje y la memoria están relacionados. Es importante tener en cuenta que no existe recuerdo sin un aprendizaje previo (Vega y Bueno, 1998).

El aprendizaje es considerado como adquisiciones asociativas o respuestas sistemáticas a una determinada situación, mientras que la memoria, aunque también está influenciada por la

experiencia, es reconocida como un proceso independiente a un contexto específico (Kausler, 1982). El aprendizaje, junto a la capacidad de retención de informaciones aprendidas, se ven alterados con la edad. En este sentido, varios estudios del aprendizaje en la adultez, demostraron una disminución del rendimiento en las pruebas de recuerdo libre al aumentar la edad (Benedet et al., 1998). De hecho, se plantea la hipótesis de que esto se debe a un menor uso de estrategias de aprendizaje y dificultad de la recuperación de la información por parte de las personas mayores. Además, Murman (2015) resalta alteraciones sobre todo al realizar pruebas que necesiten un cierto nivel de manipulación mental (memoria de trabajo) o si el adulto mayor realiza más de una actividad durante el aprendizaje (atención dividida).

Normalmente, la explicación para la disminución del uso de estrategias entre los adultos mayores sanos es que, con el envejecimiento se ve un declive en los recursos de procesamiento y, en todo caso, no muestran iniciativa propia al procesar información en las tareas de aprendizaje (Benedet et al., 1998). Como alternativa, se sugirió la hipótesis de que a las personas mayores les cuesta más evaluar la cantidad de recursos requerida por cada tipo de procesamiento, es decir que su conocimiento de sus propios recursos no se adapta a los cambios de sus habilidades con la edad (Bruce et al., 1982).

Por último, la llamada hipótesis de la inhibición alterada, atribuye los cambios asociados a la edad a una disminución progresiva de los mecanismos que inhiben el acceso a la memoria de trabajo, lo que da lugar a la retención de información irrelevante para la tarea. Esta hipótesis, que explicaría el aumento de las intrusiones con la edad en nuestros individuos, estaría en realidad relacionada con la disminución de los recursos (Benedet et al., 1998).

Según Zhang (2019) la memoria nos brinda la capacidad de aprender, usando las experiencias del pasado e influyendo en nuestra conducta actual.

Fisiológicamente, la memoria consta de muchas conexiones neuronales codificadas en el cerebro. Se reconstruyen las experiencias pasadas a través de un disparo sincrónico de neuronas que se formaron en la experiencia original. Hay diferentes elementos que componen el recuerdo: imagen, sonido, palabras, emociones, etc. Estos elementos se encuentran codificados y almacenados en una misma parte del cerebro que surgió de esa experiencia original. Este proceso incluye el trabajo de distintas áreas, como, por ejemplo, la corteza visual, la corteza motora, el área del lenguaje, etc. Las recuperaciones de los recuerdos reanudan los

patrones generales que facilitaron la creación original del mismo al ser codificado (Zhang, 2019). Partiendo de esta base, se puede explicar cómo si una parte del cerebro se ve afectada, las otras áreas involucradas en la experiencia, pueden mantenerse preservadas y tener aún un buen funcionamiento. Esta idea se puede relacionar con la explicación de por qué no se ven afectadas de la misma manera todos los cambios en el envejecimiento.

Zhang (2019) apoya la idea de que la memoria, aunque se relacione es distinta del aprendizaje, a través de este proceso el ser humano tiene la capacidad de adquirir conocimientos del medio, dando la oportunidad de cambiar nuestro comportamiento. Durante el aprendizaje, las neuronas se disparan y crean conexiones que dan lugar a la experiencia subjetiva. Estas conexiones pueden modificarse con la finalidad de que si nos volvemos a encontrar con ese estímulo o situación vuelvan a dispararse conjuntamente. Por ejemplo, cuando estudiamos un idioma, primero surgen las primeras conexiones durante el aprendizaje, pero luego cuando se pone en práctica lo aprendido, vuelven a reactivarse las conexiones previas, usando de esta manera la memoria para recuperar las palabras que hemos aprendido. Por lo tanto, se puede decir que la memoria depende del aprendizaje, al permitirnos almacenar y recuperar la información, pero a su vez, el aprendizaje depende de la memoria, ya que la información almacenada en la memoria aporta un marco al que se liga una nueva información por asociación e inferencia, proporcionando así la posibilidad de reaprender.

Una de las quejas más destacadas en las personas mayores son las alteraciones en la memoria. En el envejecimiento normal es común que se atenúe la capacidad de la memoria, siendo una señal muy característica. Específicamente, se manifiestan problemas al realizar determinadas actividades de memoria y aprendizaje, mientras que otros dominios se pueden mantener estables (Luo y Craik, 2008). Estos cambios llaman más la atención que el concepto de olvido benigno, son quejas de memoria, donde la persona se encuentra con una dificultad transitoria para acceder al recuerdo de la información importante necesaria en el ambiente en el que se encuentre la persona (Kral, 1962).

El interés por las investigaciones de estos cambios aumentó por las causas de impacto que repercuten en las actividades de la vida diaria (Clemente et al., 2015). El declive en la memoria puede deberse a los cambios previos que se dan en la velocidad del procesamiento (Luszcz y Bryan, 1999), en el descenso de la capacidad de desechar información no relevante

(Darowski et al., 2008) y en la menor utilización de estrategias de memoria y aprendizaje (Davis et al., 2013).

La naturaleza de los cambios que se producen en la memoria de las personas mayores sanas puede presentarse a través de tres explicaciones. Primera, dividiendo el sistema de capacidades, como las estructuras: memoria sensorial, memoria a corto plazo y largo plazo. Segunda, en los sistemas de contenidos de dicha función cognitiva, estos hacen referencia a los conocimientos almacenados: memoria procedimental y declarativa. Y tercera, en los procesos de elaboración cognitiva, es decir: codificación, almacenamiento y recuperación. (Palfai et al., 2003; Zhang, 2019). Por ejemplo, Perlmutter y Hall (1992) sostienen que los sistemas de capacidades tienden a disminuir, mientras que los sistemas de contenidos pueden aumentar con la edad.

Principalmente, basándonos en el modelo de Atkinson y Shiffrin (1968), en el sistema de memoria la información pasa por diferentes canales, primero por la memoria sensorial donde se procesa la información ambiental durante un breve tiempo (Bueno y Vega, 1993). Zhang (2019) define la memoria sensorial como un amortiguador de los estímulos del entorno, estos se reciben durante un periodo breve de segundos. Durante este proceso la información recibida puede ser ignorada o percibida. Este tipo de memoria por lo general se produce de manera inconsciente y automática.

A diferencia de otros tipos de memoria, la memoria sensorial decae muy rápidamente y no puede prolongarse a través de los ensayos. A pesar de que retenga la información durante muy poco tiempo, este paso es imprescindible para almacenar la información en la memoria a corto plazo. Este paso se da a través del proceso de la atención, donde se selecciona determinada información, ignorando el resto que se ve involucrado en el entorno, filtrando así solo la información de mayor interés.

Luego la información pasaría por la memoria a corto plazo, donde la información es retenida en un mayor tiempo posible que en el anterior, pero aún sigue siendo limitada y esta se pierde fácilmente. Se diferencia de la memoria sensorial porque ésta dura unos segundos y la memoria a corto plazo puede durar incluso un minuto (Bueno y Vega, 1993). En la memoria a corto plazo el contenido antiguo suele ser reemplazado por el nuevo, a no ser que este se mantenga a través de las repeticiones o ensayos (Zhang, 2019).

Después pasaría la información por la memoria a largo plazo, donde se mantiene almacenada durante un periodo largo de tiempo de manera estable (Bueno y Vega, 1993). Según Zhang (2019) este cambio se da por los procesos de consolidación donde se incluyen los ensayos y las asociaciones significativas.

Fisiológicamente cada vez que se aprende algo se producen cambios físicos en las estructuras de las neuronas, creándose de esta manera redes neuronales. En la memoria a corto plazo se producen patrones transitorios de comunicación en los lóbulos frontales, prefrontal y parietal del cerebro. Mientras que en la memoria a largo plazo se consigue un mantenimiento debido a la formación de las redes neuronales que se distribuyen por todo el cerebro y que se desarrollan durante el aprendizaje. Aunque en la memoria a largo plazo se mantenga almacenada la información, como se ha comentado antes, el olvido puede aparecer en la memoria a largo plazo cuando se debilita una red neuronal o cuando una nueva red se solapa con una más antigua. Y, por último, la información pasaría por la memoria a muy a largo plazo, donde la información se caracteriza por ser almacenada para toda la vida (Bueno y Vega, 1993).

Se pueden percibir cambios en función de las áreas implicadas en el sistema de memoria. Los cambios del rendimiento del canal de la memoria sensorial, en las personas mayores, en comparación con otros grupos de edades son mínimos. Por otro lado, los cambios en la memoria a corto plazo, son más significativos en función de la demanda que requiera la tarea si exigen mayor flexibilidad mental, atención y reorganización de ítems (Hultsch y Dixon, 1990).

Además, se puede ubicar la memoria inmediata, habitualmente es medida a través de la repetición de una cadena de ítems. Este tipo de memoria presenta un ligero descenso en la vejez (Craik, 1994). Varios estudios han indicado en sus resultados que en el envejecimiento disminuye la memoria inmediata y la memoria diferida, aunque esta última puede deberse al bajo rendimiento de la memoria inmediata (Kathleen et al., 2003).

En referencia a la memoria muy a largo plazo, en esta edad no suelen manifestarse problemas, ya que el declive suele ser característico de la memoria reciente, pero de forma general suelen acordarse de los sucesos que ocurrieron hace muchos años atrás (Bermejo, 1998).

Respeto a los sistemas de contenidos, se debe mencionar que, dentro de la memoria a largo plazo se puede diferenciar entre memoria procedimental o memoria implícita y memoria

declarativa o memoria explícita (Braconi, 2020; Bermejo, 1998).

La memoria procedimental hace referencia a las aptitudes automáticas, es decir, habilidades y hábitos adquiridos de forma inconsciente. Este tipo de memoria no se ve afectada por la edad, pueden ser actividades cognitivas como, por ejemplo, leer o motoras, como, por ejemplo, montar en bicicleta (Correia et al., 2018). Zahng (2019) añadió que este tipo de recuerdos habitualmente se adquieren a través de la repetición y la práctica e incluyen conductas sensoriomotoras automáticas. La memoria procedimental, es conocida por no cambiar a lo largo de la vida (Lezak et al., 2004). Según Zhang (2019), aunque los recuerdos declarativos están codificados por el hipocampo, la corteza entorrinal y la corteza perirrinal, todos se localizan en el lóbulo temporal medial, pero la consolidación y el almacenamiento se da principalmente en la corteza temporal; los recuerdos procedimentales no tienen implicación en el hipocampo, si no por el control motor, el cual abarca el putamen (habilidad como conducir), el núcleo caudado (asociaciones instintivas) y la corteza motora, es decir, el cerebelo (habilidades de coordinación).

Por otro lado, la memoria declarativa se refiere a nuestro conocimiento sobre el mundo. Dentro de este tipo de memoria se distingue entre memoria semántica y episódica. Los recuerdos episódicos implican cualquier acontecimiento, recuerdos asociados a un contexto y a un tiempo determinado, es decir, a la biografía y eventos concretos de la persona (Correia et al., 2018). Estos pueden ser medidos a través del recuerdo de historias, de una lista de palabras o números (Harada et al., 2013). Los recuerdos semánticos son conocimientos generales, es decir, los conocimientos que tenemos sobre el mundo (Correia et al., 2018). Implican el fondo de información, el uso del lenguaje y el conocimiento pragmático, como, por ejemplo, conocer el significado de las palabras (Harada et al., 2013). Zahng (2019) sostiene que la memoria semántica es abstracta, relacional y está asociada al significado de símbolos verbales.

Aunque ambas se reducen durante el envejecimiento, el ritmo de descenso es distinto, la memoria episódica disminuye a lo largo de toda la vida y la memoria semántica disminuye al final de la vida (Nilsson et al., 2004; Rönnlund et al., 2005). Tanto la memoria semántica como la memoria episódica implican procesos de codificación parecidos. Pero, la memoria semántica estimula la corteza frontal y temporal, mientras que la episódica activa el hipocampo, por lo menos al principio del proceso, luego se consolida y se almacena en el neocórtex. El



hipocampo es el encargado de conectar los recuerdos formando así un episodio (Zhang, 2019). En este sentido, relacionándolo con los cambios que se produce en la estructura del hipocampo y del neocórtex, con la edad se puede explicar este patrón de cambios en la memoria.

Tanto los recuerdos episódicos como los semánticos, se acumulan a lo largo de la vida, por lo tanto, el aumento progresivo de las bases de conocimiento en la vejez no se descarta. Esto permite la posible compensación de los declives del rendimiento de la memoria al poder acceder a los conocimientos almacenados (Bermejo, 1998). Surgiendo de esta manera, la idea de que el declive de la memoria semántica podría ser un factor de riesgo de una enfermedad patológica (Luo y Craik, 2008).

En la misma línea, la memoria también puede diferenciarse en función de los procesos: codificación, almacenamiento y recuperación.

La adquisición de la información es donde se codifica la información novedosa en la memoria. Zhang (2019) define la codificación como el primer paso del proceso de memorización que comienza con la percepción. Las sensaciones se codifican en las distintas áreas sensoriales de la corteza y luego se entremezclan creándose así una sola experiencia en el hipocampo. Por ello, el hipocampo es el encargado de estudiar las entradas y determinar qué información se almacenará en la memoria a largo plazo, permitiendo además asociar la información nueva con la previamente registrada.

Kathleen et al. (2003), afirman que el proceso de codificación disminuye con la edad. Aunque, la memoria al ser asociativa facilita que nueva información pueda recordarse mejor si se asocia con una previamente almacenada en la memoria. Además, el nivel de significado que corresponde a la asociación y la familiaridad influyen en el nivel de efectividad de la codificación y consolidación.

Antes de hablar del almacenamiento de la memoria, es importante no olvidarnos de la consolidación. Este es el paso de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo. Zhang (2019) comenta que neurológicamente el proceso de consolidación utiliza la potenciación a largo plazo y ayuda a que la sinapsis incremente mientras se transmite un aumento de las señales entre las neuronas, permitiendo que las conexiones sinápticas se reactiven en un futuro, facilitando el mantenimiento permanente de la información. Conforme se va creando un mayor número de experiencias, a su vez aumentan las conexiones, pudiéndose conectar y reorganizarse

entre ellas. De este modo, el cerebro se presenta dinámico a la experiencia, creándose nuevos recuerdos a través del aprendizaje o el entrenamiento. Este mismo autor relaciona este fenómeno con la plasticidad neuronal (este concepto será desarrollado más adelante).

Respecto al almacenamiento de la memoria es importante destacar que los distintos tipos de memoria, actúan como un filtro, protegiéndonos de la gran cantidad de información que nos podemos encontrar en el medio, impidiendo así la saturación y la sobrecarga. Cuanto más se repite y se da uso de la información, existe más probabilidad de que se establezca la huella de memoria y se conserve en la memoria a largo plazo (Zhang, 2019). El almacenamiento no se da en una parte concreta del cerebro, sino que, conjuntos de neuronas trabajan juntas en el mismo patrón que surgió a través de la experiencia previa. Cada almacenamiento se localiza en las áreas del cerebro que se formaron, por ejemplo, en la corteza visual se almacenan las experiencias de la vista, las neuronas localizadas en la amígdala almacenan las experiencias relacionadas con las emociones, etc. Por lo tanto, el almacenamiento de los recuerdos se reconstruye constantemente por las diferentes áreas del cerebro, donde se producen cambios continuos de las vías neuronales (Zhang, 2019).

El olvido en este proceso, se considera como la incapacidad temporal o duradera de recuperar un recuerdo que se había consolidado previamente. El olvido se caracteriza por una curva logarítmica. Al principio la pérdida rápida de información es habitual, pero se enlentece conforme pasa el tiempo. Si la información ha sido aprendida será más complicado que se produzca el efecto del olvido, un buen aprendizaje suele crear una gran resistencia. El olvido es un fenómeno aceptado dentro de la normalidad, este se ve aumentado durante el envejecimiento normal, ya que se pierden conexiones de las neuronas de los adultos mayores, incluso muchas de las neuronas empiezan a morir disminuyendo la efectividad de las redes neuronales. El hipocampo es una zona imprescindible para el funcionamiento de la memoria y el aprendizaje, esta es una de las primeras áreas en afectarse conforme avanza la edad (Zhang, 2019).

El proceso de recuperación incluye distintos almacenamientos unidos por asociaciones y redes neuronales. Se trata de volver a visitar las vías nerviosas que se crearon al codificar y almacenar la información. Por lo general, se facilita el acceso al recuerdo por las vinculaciones de pistas e inferencias jerárquicas (Zhang, 2019). Se pueden distinguir dos procedimientos para

acceder a la memoria: el reconocimiento y el recuerdo. El reconocimiento se basa en la asociación de un estímulo nuevo con uno experimentado con anterioridad, es decir, se compara la información con la memoria. Habitualmente suele ser inconsciente y suele activarse cuando se detecta una sensación de familiaridad. Por otro lado, recordar supone evocar una información que no tiene presencia física en ese preciso momento. Se relaciona con las imágenes o conceptos mentales. Este procedimiento es más complejo que el reconocimiento, dado que implica dos etapas, la búsqueda y la recuperación de la información en la memoria al no encontrarse dicha información presente en ese momento. Este proceso supone la activación de todas las neuronas involucradas en la memoria (Zhang, 2019).

Hay tres tipos principales de recuperación (Zhang, 2019).

- El recuerdo libre, donde la persona recuerda por ejemplo un listado de palabras y vuelve a mencionarlo independientemente del orden de memoria, en este tipo de recuperación es habitual que se produzca el efecto de primicia, el efecto de recencia o el efecto de la novedad.
- El recuerdo con pistas, donde a una persona se le otorga pistas que faciliten recordar la información y luego se le facilita la evocación guiándose con las pistas. Generalmente suele mejorar el recuerdo de la información que previamente no recordaba sin las pistas y parecía que no podía acceder y había olvidado la información.
- El recuerdo en serie, es la capacidad de recordar la información en el mismo orden en que la percibimos. Se ha observado como este tipo de recuerdo tiende a diferir más que en la memoria a corto plazo.

Whiting y Smith (1997) afirmaron que los adultos mayores sanos pueden retener, aprender y conservar la información adecuadamente. Asimismo, se produce un declive en la etapa de recuperación, donde se accede a la información aprendida (Economou, 2009). Sin embargo, Luo et al., (2007) obtuvieron resultados beneficiosos y similares al presentar la misma tarea a personas mayores y a adultos jóvenes, facilitándoles a los adultos mayores estrategias de codificación específicas, como, por ejemplo, apoyos visuales o asociaciones semánticas.

### **3.6. Funciones ejecutivas.**

En el envejecimiento se producen más daños en las estructuras que tardan más tiempo en formarse durante el desarrollo del cerebro (Madden et al., 2012). La región más vulnerable es la correspondiente a los lóbulos frontales (Nyberg et al., 2010), en especial la región dorsolateral (Beason-Held et al., 2008). La corteza prefrontal es la zona del cerebro que más tarda en desarrollarse, pudiendo afectar a la evolución de las funciones ejecutivas (Andrés, 2003). Por lo tanto, las funciones ejecutivas, localizadas en la corteza prefrontal, disminuyen con la edad. Harada et al. (2013) afirman que las funciones ejecutivas permiten practicar con éxito una conducta independiente, apropiada, intencionada y de nuestro interés.

Según Tirapu et al. (2017) estas funciones se consideran un conjunto de habilidades implicadas en la generación, supervisión, regulación, ejecución y reajuste de conductas adecuadas para alcanzar objetivos complejos, especialmente los novedosos para el individuo y que precisan una solución creativa. Asimismo, conllevan procesos cognitivos específicos, como por ejemplo los procesos atencionales complejos, el control inhibitorio, la memoria de trabajo, la memoria, razonamiento abstracto, flexibilidad cognitiva, resolución de conflictos y toma de decisiones, entre otros (Lezak et al., 2004).

Está demostrado que en los individuos mayores de 70 años hay un deterioro en las actitudes que conllevan formar conceptos, abstracción y flexibilidad mental (Bigler, 2012). En esta misma línea, dentro de las funciones ejecutivas, los hallazgos de Ridderinkhof et al. (2002) muestran que las personas mayores obtienen bajos resultados en las pruebas que requieren flexibilidad mental. Taconnat et al. (2009) relacionan el bajo rendimiento de la flexibilidad con la afectación de otros déficits ejecutivos dentro del envejecimiento normal como la organización, planificación y el procesamiento de estrategias. De forma similar, Lezak et al. (2004) demostraron el declive con la edad en la formación de conceptos, en la capacidad de abstracción y en la flexibilidad mental. Estos cambios en los adultos mayores, fueron relacionados con una capacidad de pensamiento más concreta (Salthouse, 2010; Singh-Manoux et al., 2012; Wecker et al., 2005).

Dentro del estudio de las funciones ejecutivas, algunos incluyen tareas que implican la resolución de conflictos, como por ejemplo las tareas de atención selectiva. Según Kramer et al. (2008) los déficits de atención selectiva son conformes al alcance de la edad, y no siguen un

patrón único de afectación. Ellos distinguen la capacidad de destacar un estímulo o información relevante de los distractores del entorno, de la capacidad de inhibir esa otra información no relevante, como los principales componentes de las tareas de atención selectiva. El deterioro atencional asociado al envejecimiento normal parece estar más relacionado con el componente de inhibición que con la distinción de los estímulos relevantes (Correia et al., 2018).

En referencia al razonamiento, tanto en el razonamiento inductivo como el razonamiento con material desconocido disminuyen durante el envejecimiento normal (Singh-Manoux et al., 2012). Mientras que el razonamiento familiar permanece estable a lo largo de la vida.

En general, las funciones ejecutivas son relevantes para la realización de tareas nuevas, cuando se requieren respuestas insólitas. Además, el envejecimiento suele afectar negativamente a la inhibición de la respuesta automática, la cual es esencial controlar para poder dar paso a nuevas respuestas (Wecker et al., 2005). La práctica de pruebas novedosas, difíciles y cronometradas, suponen un esfuerzo en los adultos mayores, conllevando un descenso del rendimiento y de los resultados esperados en comparación con otros grupos de edades (Bigler, 2012). Asimismo, ocurre igual con las tareas que exigen la inhibición de algunas respuestas relevantes, pero no de otras irrelevantes para el desempeño de una tarea (Benedet et al., 1998; Bigler, 2012).

Por otro lado, se sabe que con la edad aparecen dificultades en las tareas de planificación, sin embargo, la edad no parece influir en todos los aspectos de la planificación del mismo modo (Phillips et al., 2006). Aunque en las pruebas de planificación basadas en laboratorio se encuentran diferencias entre las distintas edades, el uso de materiales que resulten más familiares puede reducir o eliminar las diferencias de edad. En este sentido los resultados de Phillips et al. (2006) muestran que las diferencias de edad en una tarea de planificación en laboratorio son mucho mayores que en una tarea contextualizada en la vida cotidiana, a pesar de que la tarea ecológica era compleja y requería la consideración simultánea de múltiples elementos y limitaciones de la tarea.

En este sentido, cuando se administra una tarea en un contexto más ecológico el paciente puede verse con la necesidad de recordar en un momento determinado del futuro una actividad, esta capacidad recibe el nombre de memoria prospectiva. Esta se considera parte de las

funciones ejecutivas por su alta demanda referente a la habilidad de autorregulación, gestión, control temporal, creación de estrategias y planificación. Vogels (2002) destacó que la memoria prospectiva se ve deteriorada en los adultos mayores, reflejándose en su independencia funcional en las actividades cotidianas. Sin embargo, Henry et al. (2004) demostraron que la memoria prospectiva tiende a conservarse durante la vejez en los escenarios ecológicos, a pesar de que podían aparecer ligeras pérdidas en la capacidad de memoria prospectiva en las investigaciones experimentales, estas no interfieren al generalizarse en la vida cotidiana.

### **3.7. Memoria de trabajo.**

La memoria de trabajo es un sistema para retener y manipular información temporalmente. Sirve como un almacén temporal para la memoria a corto plazo, esta información es accesible y facilita el funcionamiento de los procesos de razonamiento, al mismo tiempo reactiva las funciones de otros dominios cognitivos (Zhang, 2019). Harada et al. (2013) lo definen como una habilidad para retener momentáneamente la información en la memoria durante la manipulación de la misma.

El modelo clásico de la memoria de trabajo (Baddeley y Hitch, 1974) está formado por tres sub-componentes: el ejecutivo central, es decir, un almacén que gestiona el uso de los recursos cognitivos y atencionales, y dos subsistemas, el bucle fonológico y la agenda visoespacial. El bucle fonológico retiene información verbal en formato acústico de forma temporal, de hecho, mantiene pasivamente un máximo de 3 ítems durante 2 segundos. La agenda visoespacial es similar al bucle fonológico, diferenciándose básicamente en que maneja información visual en lugar de sonora. Por último, Baddeley (2000) añadió el búfer episódico, un almacén temporal con capacidad restringida, que opera con información multimodal, permitiendo el intercambio de información entre la memoria a largo plazo y la de trabajo.

La memoria de trabajo, a diferencia de las otras formas de memoria, está involucrada en funciones activas y relativas al manejo de la información. Ramos et al. (2007) concluyeron que la memoria de trabajo hace referencia a un sistema de almacenamiento, el cual es limitado y que posibilita la manipulación de la información, permitiendo el cumplimiento de diferentes tareas cognitivas de forma simultánea, como por ejemplo el aprendizaje, la resolución de problemas, el razonamiento y la comprensión. Estos procesos se asocian con las funciones

cognitivas superiores y requieren de la interacción entre la información recibida y la información almacenada en la memoria a largo plazo.

Está sistemáticamente demostrado por estudios transversales, que el rendimiento de la memoria de trabajo de los adultos mayores es más pobre que la de los adultos más jóvenes (Fisk y Warr, 1996; Hultsch et al., 1998; Salthouse, 1994). Este dominio conlleva dos factores, uno primario, encargado de conservar la información durante un periodo de tiempo y otro secundario, que no únicamente guarda dicha información, si no, también la puede manipular (Luo y Craik, 2008). Por lo general, respecto a los cambios que se producen durante el envejecimiento normal en la memoria de trabajo, en las investigaciones se muestran pocos cambios en el componente primario, mientras que, el secundario al conllevar una carga ejecutiva mayor está relacionado con mayores cambios (Braver y West, 2008; Luo y Craik, 2008).

El bajo rendimiento en la memoria de trabajo de las personas mayores, limita las capacidades, para manipular, planificar, organizar, almacenar temporalmente la información y afecta a la atención, en definitiva, la eficacia de la actividad. A causa de las alteraciones en la memoria de trabajo se puede observar un rendimiento deficiente en tareas cognitivas y acciones automáticas. Respecto a las tareas de razonamiento y de resolución de problemas complejos se pueden encontrar dificultades al llevarlas a cabo, por ello, se presentan conflictos en el momento de realizar aprendizajes de nuevos comportamientos (Sánchez et al., 2021).

El declive acelerado de la memoria de trabajo puede estar influenciado por falta de estimulación cognitiva, enfermedades neurodegenerativas, problemas nutricionales, accidentes cerebrovasculares, etc. Cuando la memoria de trabajo está significativamente deteriorada, es un predictor de demencia (Sánchez et al., 2021). No hay relación entre el rendimiento de la memoria de trabajo y el género, aunque podría decirse que, de forma descriptiva, las mujeres tienden a padecer mayor deterioro de la memoria de trabajo (Sánchez et al., 2021).

### **3.8. Habilidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas.**

Las habilidades visoperceptivas elementales basadas en la discriminación como por ejemplo de formas, colores, entre otros, no parecen estar afectadas cuando la persona envejece (Bäckman et al., 2004). Viggiano et al. (2006) expresan que se da un descenso en las habilidades

visoperceptivas en la vejez pero que la persona puede llegar a realizar correctamente la ejecución al compensarse con otras habilidades asociadas al procesamiento visual como, por ejemplo, la categoría semántica de los ítems y la familiaridad de las representaciones.

Murman (2015) destaca que se producen cambios en el procesamiento visoespacial y en la praxis constructiva en edades avanzadas, pero el reconocimiento visual de objetos, formas, gestos y signos comunes suelen permanecer estables. Aunque, en el juicio visoperceptivo, las orientaciones espaciales se ven afectadas con la edad. Siguiendo la misma línea, las habilidades espaciales también se deterioran con la edad, aunque éstas suelen mostrarse menos deterioradas en comparación con las visoperceptivas. Esto se relaciona con la familiaridad, como por ejemplo algún rostro conocido u objeto y con la percepción espacial, que es la habilidad de estimar la disposición de los objetos (Glass, 2007). Estas habilidades son la capacidad de establecer relaciones o juicios sobre elementos espaciales como, por ejemplo, su posición, orientación, movimiento, entre otros (Iachini et al., 2009; Moffat, 2009).

Por último, las habilidades visoconstructivas también se ven afectadas durante el envejecimiento. Las habilidades de construcción visual, las cuales permiten la competencia de unir piezas formando y creando un conjunto (Glass, 2007). Es importante añadir que la ejecución adecuada de las habilidades visoconstructivas es más compleja, ya que aparte de verse influenciadas por la velocidad de procesamiento, la familiaridad y déficits sensoriales, es necesario saber coordinar e integrar las otras dos habilidades comentadas anteriormente, con las aptitudes motoras y manipulativas (Ardila, 200).

Murman (2015) recalca que la capacidad de copiar una figura sencilla no se ve afectada, pero cuando esta figura es compleja, como por ejemplo la figura de Rey aparecen dificultades para realizar la copia en los adultos mayores. Cuando realizan tareas de dibujo libre se muestran dibujos simples y poco articulados. En ocasiones, la causa de la falta de rendimiento con la edad se relaciona con el tiempo de reacción en las tareas, sobre todo en las que son cronometradas. En cierto modo es verdad que el tiempo de reacción disminuye con la edad, pero también se ha demostrado que si se excluye el tiempo de ejecución aún se siguen encontrando dificultades y menor rendimiento en las pruebas.

Por último, los déficits sensoriales relacionados con la edad y su influencia en el rendimiento cognitivo deben tenerse en cuenta antes de sacar conclusiones sobre las habilidades visoperceptivas y visoespaciales en el envejecimiento normal (Valentijn et al. 2005).



### **3.9. Lenguaje.**

El lenguaje es un dominio cognitivo caracterizado por poseer capacidades cognitivas cristalizadas y fluidas. En comparación con otros dominios, el lenguaje permanece estable en el envejecimiento (Harada et al., 2013). Se puede decir que las funciones lingüísticas son las que mejor conservadas permanecen en el envejecimiento (Wingfield, 2000).

Además, Verhaeghen (2003), sostiene que algunas de las aptitudes semánticas y de vocabulario pueden probablemente incrementar conforme aumenta la edad. Esta misma idea fue apoyada por Park y Reuter-Lorenz, (2009) y Salthouse (2009), quienes afirman que el vocabulario durante la vejez se mantiene estable o incluso mejora.

Es importante mencionar algunas excepciones como la denominación por confrontación visual que suele disminuir a partir de los 70 años (Zec et al., 2005). La fluidez verbal, la recuperación verbal y ciertas tareas de dominación son sensibles a los cambios que se producen en el envejecimiento (Critchley, 1984).

Bigler (2012) sostiene que la función del habla y el lenguaje, abarcando el vocabulario, el razonamiento verbal y la comprensión de una conversación sin tecnicismos, por lo general se mantiene intacta en los adultos mayores. Por otro lado, la comprensión del habla implica la sensibilidad del sistema nervioso periférico para la percepción y las aptitudes cognitivas características del habla del sistema nervioso central (Sommers, 1997). Como hemos comentado, la comprensión del habla normal no se ve afectada, pero en entornos ruidosos o desfavorables y con un contenido de vocabulario complejo para la persona puede verse alterado.

Aunque las aptitudes lingüísticas que exigen un acceso y recuperación léxica almacenada pueden aparecer afectadas en las personas mayores. Según Mortensen et al. (2006) estos procesos se pueden estudiar en el habla natural y en la fluidez verbal. La fluidez verbal es la capacidad de desarrollar un registro de palabras en un tiempo determinado y también disminuye con la edad (Singh-Manoux et al., 2012).

MacKay et al., (2002) recalcan que el rendimiento puede verse mejorado significativamente cuando se proporcionan pistas fonéticas. En consecuencia, se puede resaltar un declive en las personas mayores sanas en el acceso léxico de las palabras más que en el extravío de la palabra en sí. Sin embargo, Bolla et al. (2010) no encontró cambios diferenciales

significativos entre sus resultados en la fluidez semántica y la fonética. Aunque, Foldi et al. (2003) sostienen que las personas mayores presentan peores rendimientos en la fluidez semántica, que en la fluidez fonética.

Es importante destacar que al estudiar la fluencia verbal durante una tarea se requiere la colaboración de otros dominios cognitivos como la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, etc. Burke y Shafto (2008) defienden la idea de que el rendimiento lingüístico está influenciado por los déficits que presentan en la agudeza visual, dándole así un papel importante a los hándicaps sensoriales.

#### **4. Factores preventivos: reserva cognitiva y neuroplasticidad.**

La hipótesis de reserva cognitiva defiende que hay matices funcionales y estructurales del cerebro que pueden disminuir el efecto funcional de algún proceso patológico (Richards y Deary, 2005), es decir, cuanto mayor sea la reserva cognitiva más se demorarán las manifestaciones y signos clínicos de la patología. Por lo tanto, la reserva cognitiva es un factor protector contra el deterioro cognitivo y diversos tipos de demencia, ya que las funciones se ven contrarrestadas gracias a la compensación de las redes neuronales y la neuroplasticidad (Valenciano-Mendoza y Guàrdia-Olmos, 2014).

Se puede clasificar la reserva cognitiva en dos tipos: activa y pasiva. La reserva cognitiva pasiva depende de las características del individuo, como, por ejemplo: el volumen del cerebro, el número de neuronas, las sinapsis, etc. Y la reserva cognitiva activa, depende de las capacidades de adaptación y de la estimulación ejercitada del cerebro a lo largo de la vida de la persona (Katzman, 1993). En el campo de la neurociencia se plantea que la neuroplasticidad, la compensación y el aumento de vascularización cerebral son las bases neuronales que sostienen y afirman la hipótesis de la reserva cognitiva (Eriksson et al., 1998).

Las personas mayores sanas son capaces de compensar el declive cognitivo y adaptarse (Triado y Villar, 2006). Si ellos tienen elevados niveles de neuroplasticidad al poseer recursos personales que fomentan su adaptación, responden con efectividad a las demandas del ambiente

(Antequera y Grasso, 2019). Baltes y Willis (1982) especifican que la neuroplasticidad es la aptitud que tiene el cerebro para cambiar sus conexiones, estructuras y funciones provocadas a través de factores internos o externos, como, por ejemplo: la experiencia, es decir, la habilidad de mejorar el rendimiento de aprendizaje y progresar su ejecución bajo condiciones favorables (Antequera y Grasso, 2019). Las personas mayores que tienen elevados niveles de neuroplasticidad poseen recursos personales que fomentan su adaptación, respondiendo con efectividad a las demandas del ambiente (Antequera y Grasso, 2019).

En todas las etapas del ciclo vital se crean conexiones neuronales donde el cerebro retiene la capacidad de plasticidad, incluyendo en la vejez, favoreciendo un envejecimiento positivo y saludable (Baltes, 1987; Verhaeghen, 2000). Por lo tanto, se puede concebir el cerebro como plástico, adaptativo y cambiante a lo largo de la vida, siendo su función preparar al adulto mayor frente a los cambios rápidos e impredecibles ambientales y comportamentales (Pascual-Leone et al., 2005). La experiencia altera nuestro cerebro aumentando o disminuyendo las sinapsis que permiten la conexión de las neuronas. Este proceso hace referencia al aprendizaje y se puede producir a cualquier edad, en el envejecimiento podemos generar nuevas neuronas.

Chapell (1996) indica que en la plasticidad podemos encontrar diferencias interindividuales, es decir, no todas las personas tienen el mismo grado de capacidad de plasticidad y para todos los tipos de experiencias. Swaab (1991) informa que la plasticidad es dependiente del uso, por lo tanto, si la persona ejercita la plasticidad a largo de su vida, puede conseguir potencializarla y ser un factor protector ante los déficits del envejecimiento (Fernández-Ballesteros et al., 2007).

Se pueden encontrar controversias entre las observaciones clínicas y el trabajo de la población al estimar la neuroplasticidad y el potencial de aprendizaje en personas mayores. Se determina un bajo rendimiento en las pruebas clínicas y un alto funcionamiento en la vida cotidiana de la persona (González Aguilar et al., 2018). La neuroplasticidad puede ser evaluada a través del potencial de aprendizaje, el cual determina la capacidad que tiene la persona para aprender (Baltes et al., 1982). Estos autores y Vygotsky et al. (1996) exponen que el potencial de aprendizaje es la diferencia entre el rendimiento o aptitudes que presenta el individuo inicialmente y la eficacia que alcanza el sujeto al realizar una ejecución, tras un entrenamiento

óptimo. En definitiva, es la disposición global de aprendizaje que el individuo puede lograr (Baltes, 1982), consiguiendo una buena adaptación al poner en práctica lo aprendido (Lövdén et al., 2010). Por lo tanto, se encuentra una afinidad entre la plasticidad cognitiva y el potencial de aprendizaje, ya que al medir este potencial podemos estimar la presencia de plasticidad cognitiva (Antequera y Grasso, 2019).

Baltes et al. (1984), Baltes (1987), Kliegl et al. (1989), originaron una medida de plasticidad basada en el procedimiento *testing-the-limits* o evaluación potencial de aprendizaje. Este procedimiento ayuda a estimular el nivel de ejecución potencial de un sujeto en condiciones óptimas de evaluación (Schreiber y Schneider, 2007). Se trata de introducir una fase de entrenamiento en la situación de evaluación. La evaluación tradicional conlleva un formato test-entrenamiento-test, aunque también puede aplicarse ítem a ítem, como respuesta a los fallos cometidos por el sujeto en cada ítem. Kliegl y Baltes (1984, 1987) diferencian tres parámetros de plasticidad en el procedimiento *testing-the-limits*. Primero obtienen la línea base a través de un pretest, luego se deduce la línea base de capacidad de reserva (entrenamiento o intervención) que puede consistir en la realización de alguna tarea en ambientes de optimización a través de un entrenamiento. Por último, el desarrollo de la capacidad de reserva a través de un posttest, que se elabora cuando las condiciones de la intervención refuerzan la línea base de la capacidad de reserva. Es importante evaluar la plasticidad cognitiva en la última etapa del ciclo vital, ya que facilita un posible diagnóstico temprano de deterioro cognitivo leve y proporciona una herramienta que estima el potencial de aprendizaje, ayudando a valorar la posible rehabilitación que se pone en práctica en el tratamiento de la estimulación cognitiva (Zamarrón-Cassinello et al., 2008). Aunque el envejecimiento normal se caracteriza por la ausencia de patologías, esto no quita que puedan padecer en un futuro (Navarro-González et al., 2015).

## **5. Resumen.**

Los primeros estudios de inteligencia resaltaron que el envejecimiento está relacionado con un declive en algunas funciones cognitivas y con un crecimiento o estabilidad en otras (Cattell,

1943). Desde entonces, el interés en el estudio de los cambios cognitivos ha dado lugar a varias teorías explicativas, y a un número creciente de estudios basados en metodologías longitudinales y transversales (Correia et al., 2018). Estos revelaron, en el envejecimiento, cambios microscópicos a nivel estructural cerebral en la materia gris y blanca, y consiguientes cambios funcionales evidentes (Harada et al., 2013). Además, señalaron como desde el punto de vista cognitivo, hay un patrón de deterioro característico relacionado con la disminución de la velocidad del procesamiento. Este declive implica déficits en la memoria y en el aprendizaje, que conllevan al mismo tiempo problemas para construir estrategias y realizar una adecuada codificación, almacenamiento y recuperación de la información, etc. También en el envejecimiento normal se ven afectadas las funciones ejecutivas, el lenguaje, las habilidades visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas (Correia et al., 2018; Harada et al., 2013;). Sin embargo, es importante tener en cuenta que no todos los cambios que se producen se manifiestan igual en todos los adultos mayores, existe una amplia heterogeneidad en relación con el deterioro de algunas capacidades. Esto puede deberse a la influencia que hay entre la reserva cognitiva y la neuroplasticidad; y el efecto preventivo que ejerce sobre los cambios que se producen en el envejecimiento.



# **CAPÍTULO 2**

## ***CAMBIOS EN EL ENVEJECIMIENTO PATOLÓGICO***

---





## 1. Envejecimiento patológico.

Junto a los patrones de envejecimiento normales, existen formas de envejecimiento patológico. Conforme el Diccionario Psicológico de la *American Psychological Association* (APA; n.d.), por envejecimiento patológico se indica los cambios que se producen debido a las enfermedades, a diferencia de los cambios asociados con el envejecimiento sano normal. Como se ha indicado anteriormente, se experimentan cambios relativamente leves en las capacidades cognitivas con la edad. Sin embargo, un gran porcentaje de personas tienden a desarrollar con el tiempo un marcado deterioro cognitivo caracterizado por un estado de demencia. Estos individuos entran en la categoría de envejecimiento patológico o “sin éxito” (Moss et al., 2007).

Sin embargo, la investigación clínica en los últimos años ha identificado una condición común a un grupo de individuos que se caracteriza por un deterioro cognitivo en una o más funciones que, aunque pueda afectar mínimamente a la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria, no alcanza el umbral de un estado de demencia moderada (Moss et al., 2007). Esta condición suele habitualmente ser clasificada por los profesionales de la salud como

“deterioro cognitivo leve” (DCL) y puede considerarse razonablemente como una segunda categoría general de envejecimiento “sin éxito” (Moss et al., 2007). A pesar de que varios autores argumentan que el DCL constituye una fase más temprana de la enfermedad de Alzheimer u otros tipos de demencia, existen varias evidencias que sugieren que el DCL representa un estado estático y crónico separado del envejecimiento normal (Moss et al., 2007).

## **2. El Deterioro Cognitivo Leve (DCL).**

A lo largo de los años, el concepto de DCL evolucionó muchas veces. Kral (1962) fue el primero que intentó describir los cambios cognitivos en el envejecimiento normal, acuñando el término “olvido senescente benigno” para delinear el declive en la memoria debido al alcance de la edad (Pertersen y Negash, 2008). Posteriormente, han surgido distintas denominaciones con el objetivo de etiquetar este estado en el límite entre la normalidad cognitiva y la demencia, que nos ayuda a entender estos cuadros clínicos como un primer signo de un deterioro cognitivo (Stracciari et al., 2016).

En 1986 un grupo de investigadores del Instituto Nacional de Salud Mental refiriéndose a los cambios de memoria que se consideraban una variante del envejecimiento normal, propuso el término “deterioro de la memoria asociado a la edad” (Crook et al., 1986). Posteriormente, en 1994 la Asociación Internacional de Psicogeriatría acuñó el término “deterioro cognitivo asociado a la edad” (Levy, 1994) e incluyeron como criterios operativos varios dominios cognitivos que se supone que disminuyen en el envejecimiento normal y que abarcan valores normativos ajustados según la edad y la educación de la persona. En el Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento se incluyó el término “deterioro cognitivo sin demencia” (Graham et al., 1997) con el objetivo de delinear a los individuos con trastornos de la función cognitiva, pero que no era lo suficientemente grave para constituir una demencia.

Recientemente, el DCL ha surgido para representar una etapa de deterioro intermedia de fase preclínica de transición entre el envejecimiento sano y la demencia (Petersen y Negash, 2008). El término DCL, incluido dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades

(CIE-10) de la Organización Mundial de Salud (OMS; 2000), se define como un síndrome delineado por un deterioro cognitivo que es mayor que el esperado para la edad y el nivel de educación de un individuo, pero que no interfiere significativamente con las actividades de la vida diaria (Gauthier et al., 2006). Desde la ampliación de los criterios diagnóstico de 2003, el deterioro cognitivo leve se clasifica en dos subtipos: amnésico y no amnésico (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004).

Por un lado, la forma amnésica de deterioro cognitivo leve, está caracterizada por un declive de la memoria que resulta ser clínicamente significativo, pero que aún no cumple los criterios de la demencia (Petersen, 2011). Sin embargo, en cuanto al resto de dominios cognitivos, como, las funciones ejecutivas, el lenguaje y las habilidades visoespaciales no suelen verse afectadas. Además, a excepción de algunas leves deficiencias, las habilidades funcionales se preservan casi intactas. Por otro lado, la forma no amnésica conlleva un deterioro leve de las habilidades que no están relacionadas con la memoria, afectando principalmente la atención, el uso del lenguaje o las habilidades visoespaciales (Petersen, 2011).

En la práctica clínica, para determinar los fenotipos clínicos de las enfermedades se suele determinar si el deterioro afecta a uno o más dominios cognitivos. En este sentido hay que recordar la diferencia de los subtipos de DCL en DCL a único dominio y DCL a dominios múltiples (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). El subtipo de DCL amnésico de dominio único, es cuando un único dominio cognitivo se encuentra alterado, siendo en este caso la memoria; el subtipo de DCL amnésico de dominio múltiple, está relacionado con modificaciones de la memoria, más al menos otro dominio cognitivo, como puede ser el lenguaje, la función ejecutiva o las habilidades visoespaciales (Petersen et al., 2008). En esta misma línea, el DCL no amnésico de dominio único se diagnostica cuando hay un declive en una sola habilidad cognitiva no relacionada con la memoria, al mismo tiempo el DCL no amnésico de dominio múltiple incluye alteraciones de varios dominios cognitivos no relacionados con la memoria.

En resumen, los cambios cognitivos que suelen pasar con el deterioro cognitivo suelen ser clasificados en: a) DCL amnésico único: cuando sólo hay alteración en la memoria, coincidiendo con la definición operativa de Petersen; b) DCL múltiple: puede ser tanto

amnésico cuando hay alteración de la memoria y de otro dominio cognitivo, como no amnésico cuando hay alteración de varios dominios cognitivos diferentes a la memoria, y c) DCL no amnésico único: cuando hay deterioro en una área cognitiva distinta a la memoria (González-Martínez, et al., 2021).

En los últimos diez años los expertos han realizado diferentes investigaciones sobre la prevalencia del DCL y la incidencia de personas con un funcionamiento cognitivo normal que evolucionan hacia el DCL (Petersen, 2016). Muchos de estos estudios se han realizado a nivel internacional involucrando a varios miles de sujetos, y se estima que la prevalencia global del DCL está en un rango del 12% al 18% en personas mayores de 60 años (Petersen, 2016). Por ejemplo, en un estudio realizado en la población del condado de Olmsted, Minnesota, por los investigadores del grupo de la Clínica Mayo, denominado “Estudio del Envejecimiento”, mostraron que la prevalencia global del DCL era del 16% en residentes de 70 años o más (Petersen et al., 2010).

La condición de declive asociada al DCL está relacionada con la edad, y cuando las pruebas sugieren una etiología de tipo degenerativo es muy probable que la base sea la Enfermedad de Alzheimer (Okello et al., 2009). Como muestran los estudios epidemiológicos longitudinales centrados en el seguimiento de individuos cognitivamente normales, la tasa de progresión, es decir, cuantos individuos desarrollan esta patología, puede variar (Petersen, 2016). Normalmente, como demuestra el “Estudio del envejecimiento de la Clínica Mayo”, basado en un seguimiento de sujetos de 70 años o más durante una mediana de 5 años, la tasa de progresión se sitúa entre el 5% y el 6% anual (Petersen et al., 2010). Las tasas son más bajas en adultos y aumentan considerablemente conforme avanza la edad.

### **3. Demencias.**

Como se ha mencionado anteriormente, en el marco del envejecimiento patológico o “sin éxito” también se incluyen los individuos que desarrollan un deterioro cognitivo marcado, es decir,

caracterizado por un estado de demencia (Moss et al., 2007). Un cuadro de demencia suele relacionarse con la alteración del desempeño normal en el ámbito social y laboral del paciente (Stracciari et al., 2016).

Según la definición de la *World Health Organization* (WHO), el término demencia abarca un síndrome, crónico o progresivo, que conlleva alteraciones de la función cognitiva, en una forma más grave de las alteraciones que normalmente existen en el envejecimiento biológico (WHO, 2021). La demencia incluye trastornos en los dominios cognitivos de la memoria, del razonamiento, de la comprensión, del cálculo, del aprendizaje, del lenguaje y del juicio. Además, las modificaciones cognitivas suelen ir acompañadas por cambios en el tono del humor, del control emocional, en el comportamiento y en la motivación (WHO, 2021).

Hoy en día, la demencia representa una de las principales causas de muerte, siendo la séptima entre todas las enfermedades, además está asociada a una de las mayores causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores a nivel global. Hasta la fecha, unos 55 millones de personas padecen demencia a nivel mundial, con un 60% de pacientes que viven en países de ingresos bajos y medios. Sin embargo, dado el envejecimiento global de la población, se estima que estos números suban a unos 78 millones en 2030 y a 139 millones en 2050 (WHO, 2021). La demencia afecta a los individuos desde múltiples puntos de vista, conllevando problemas físicos, psicológicos, y socioeconómicos, no sólo para los pacientes sino también para sus cuidadores, familias y la sociedad en general. No obstante, la demencia actualmente no tiene cura. Tanto los medicamentos como los tratamientos modificadores de la enfermedad que se han desarrollado hasta ahora, tienen una eficacia limitada. Aunque existen muchas formas de apoyo que mejoran y ayudan a los pacientes con demencia y sus cuidadores o familiares (WHO, 2021).

#### **4. Criterios Diagnósticos.**

En la práctica clínica, para el diagnóstico de los estados patológicos del envejecimiento suelen ser adoptados los criterios que existen en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-

10; WHO, 1993) y en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, 2000; 2013), ahora en su quinta edición.

Respecto a la evolución de los criterios diagnóstico del DCL, destaca que fueron en origen desarrollados por Petersen et al. (1999) de la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota. Estos incluían: (1) quejas de memoria, preferiblemente confirmadas por un informante; (2) deterioro objetivo de la memoria según la edad y la educación; (3) función cognitiva general ampliamente normal; (4) actividades de la vida diaria esencialmente normales; y (5) ausencia de demencia. Por lo tanto, la atención se centró en lo que ahora se denomina DCL amnésico. Luego el grupo de la Clínica Mayo sugirió diferentes subtipos de DCL, que representan el cruce factorial de dominio único/dominio múltiple y amnésico/no amnésico (Anderson, 2019).

Aparte de los múltiples cambios en los criterios de diagnóstico que siguieron en los años siguientes, en 2013 la Asociación Americana de Psiquiatría, propuso finalmente el término Trastorno Neurocognitivo Leve (TNC) para describir el DCL dentro de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5; APA, 2013). Los criterios incluyen:

- A. Evidencia de un modesto deterioro cognitivo respecto a un nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y la memoria, el lenguaje, la percepción-motricidad o la cognición social) basado en:
  - 1. La preocupación de la persona, de un informante o del clínico de que ha habido un deterioro leve de la función cognitiva.
  - 2. Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantificada.
- B. Los déficits cognitivos no interfieren con la capacidad de independencia en actividades cotidianas (es decir, se conservan las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como el pago de facturas o la gestión de la medicación se conservan, pero puede ser necesario un mayor esfuerzo, estrategias compensatorias o adaptaciones).

Ahora, en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) las diferentes entidades conocidas como demencia se han incorporado a la categoría más amplia de Trastornos Neurocognitivos Mayores (APA, 2013). Los criterios diagnósticos son:

- A. Evidencia de un deterioro significativo con respecto a un nivel previo de rendimiento en uno o más ámbitos cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje, la memoria, el lenguaje, la percepción-motricidad o la cognición social) basado en:
1. La preocupación de la persona, de un informante o del clínico de que se ha producido un deterioro significativo de la función cognitiva.
  2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas o, en su defecto, otra evaluación clínica cuantificada.
- B. Los déficits cognitivos interfieren con la independencia en las actividades cotidianas (es decir, como mínimo, requerir asistencia en actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como el pago de facturas o la administración de medicamentos).
- C. Los déficits cognitivos no se producen exclusivamente en el contexto de un delirio.
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.

Especificadores:

- Sin alteración del comportamiento: si la alteración cognitiva no se acompaña de ninguna alteración conductual clínicamente significativa.
- Con alteración del comportamiento (especificar alteración): si la alteración cognitiva se acompaña de una alteración conductual clínicamente significativa (por ejemplo, síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas conductuales). Por ejemplo, el trastorno depresivo mayor o esquizofrenia.

Con respecto a los pacientes con trastornos neurocognitivos, también cabe destacar que, en muchas ocasiones, hay evidencia de un trastorno causal, en el caso de la enfermedad de

Parkinson, la enfermedad de Huntington, una lesión cerebral traumática infección por VIH o SIDA, o un accidente cerebrovascular (Sachdev et al., 2014). Sin embargo, en muchos casos las personas con trastornos neurocognitivos empiezan a manifestar síntomas cognitivos y conductuales que con el paso del tiempo desvelan a su base enfermedades como la EA, la enfermedad cerebrovascular, la degeneración lobar frontotemporal y la demencia de los cuerpos de Lewy (Sachdev et al., 2014). Por lo tanto, en la quinta edición de DSM-V al clasificar los trastornos neurocognitivos graves y leves, utilizan subtipos según la etiología.

## **5. Tipos de demencia.**

Los principales subtipos etiológicos de trastornos neurocognitivos para los que se incluyen criterios en el DSM-5 son: Enfermedad de Alzheimer; Degeneración lobar frontotemporal; Infección por VIH; Enfermedad de Huntington; Enfermedad de los cuerpos de Lewy; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de los priones; Consumo de sustancias y/o medicamentos; Lesión cerebral traumática; Enfermedad vascular; Otra condición médica; Múltiples etiologías; Sin especificar (Sachdev et al., 2014). A continuación, vamos a describir los más relevantes.

### **5.1. Demencia frontotemporal.**

Los pacientes que sufren de Demencia Frontotemporal (DFT) representan entre el 5% y el 10% del total de los individuos que sufren de alguna forma de demencia (Kumar et al., 2021). Normalmente, el inicio de la DFT se presenta entre los 45 y los 65 años, pero el trastorno puede presentarse antes de los 30 años, así como en los adultos mayores (Snowden et al., 2002). La DFT se presenta como un síndrome caracterizado por alteraciones conductuales y de la personalidad, y puede ser acompañada por alteraciones en el lenguaje (Kumar et al., 2021). Para el diagnóstico probable, junto a los síntomas se requiere la evidencia de una mutación genética o la afectación de los lóbulos frontal y temporal en la tomografía computarizada y en la resonancia magnética (Kumar et al., 2021).



Las características clínicas están relacionadas con la degeneración del lóbulo frontal, es decir, alteraciones de la conducta social, del control inhibitorio, del comportamiento sexual, del apetito; comportamientos ritualizados y estereotipados; reducción de la empatía y apatía (Dickerson, 2016). Las funciones instrumentales están relativamente preservadas, mientras que los cambios cognitivos incluyen déficits atencionales, escasa capacidad de abstracción, dificultad para el cambio y tendencias repetitivas (Snowden et al., 2002).

Anteriormente la DFT se denominaba con el término “enfermedad de Pick” que está relacionado con los resultados obtenidos tras el estudio de los tejidos cerebrales, que mostraron inclusiones nombradas “cuerpos de Pick” en las neuronas (Kumar et al., 2021). Actualmente se reconocen dos variantes de DFT, la variante comportamental y la variante del lenguaje (Kumar et al., 2021). Además, la variante de lenguaje suele ser dividida en “afasia progresiva no fluida” y “demencia semántica”. Estas se relacionan con la disminución de la capacidad lingüística (Kipps et al., 2007; Kumar et al., 2021).

La variante conductual de DFT es la más común, afecta principalmente varones y está caracterizada por evidentes cambios en la personalidad y en la cognición social, como desinhibición, apatía, pérdida de empatía, alteración de los patrones de alimentación, comportamientos estereotipados y disminución de los modales y el autocuidado (Johnson et al., 2005; Davies et al., 2006). Desde el punto de vista de la cognición, la DFT conductual se caracteriza como un síndrome disejecutivo, con deterioro de la planificación, la resolución de problemas, la flexibilidad mental, el juicio y la atención. La memoria, la capacidad visoespacial y el lenguaje están preservados (Dickerson, 2016).

## **5.2. Demencia por cuerpos de Lewy.**

La Demencia por cuerpos de Lewy representa un 15% de los casos de demencia, y está caracterizada por alteraciones histológicas denominadas cuerpos de Lewy, o sea inclusiones esféricas intracitoplasmáticas, compuestas por un denso núcleo circular eosinofílico rodeado de fibrillas sueltas (Kumar et al., 2021). Los agregados patológicos nucleicos incluyen las proteínas  $\alpha$ -sinucleína y ubiquitina.

Clínicamente las características base de los pacientes que sufren de demencia por cuerpos de Lewy son: fluctuaciones en el rendimiento cognitivo, alucinaciones visuales,

síntomas de Parkinsonismo como rigidez muscular, movimientos lentos, dificultad para caminar y temblores, entre otros con inicio posterior al desarrollo del deterioro cognitivo. Mientras que el trastorno del comportamiento del sueño REM y sensibilidad severa a los antipsicóticos representan las características diagnósticas sugestivas. Además, los biomarcadores relacionados a la Demencia de cuerpos de Lewy, indican una baja captación de 123-MIBG en la Gammagrafía de inervación miocárdica, mientras que la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones señala una captación reducida del transportador de dopamina en los ganglios basales; por último, la Polisomnografía (PSG) muestra un sueño REM sin atonía (Kumar et al., 2021).

En el caso que el paciente tenga dos características de base o una sugestiva con una o más características principales se dará un diagnóstico probable, mientras que el diagnóstico será posible si el paciente tiene sólo un rasgo central o uno o más rasgos sugestivos (Kumar et al., 2021).

### **5.3. Demencia debida a Enfermedad de Parkinson.**

Junto a la enfermedad de Parkinson (EP), los estudios han revelado que cada año el 10% de pacientes afectados por EP desarrolla una demencia. Esta suele ser clasificada como un deterioro cognitivo que ha superado la etapa de demencia y que se manifiesta en el contexto de un cuadro preexistente de enfermedad de Parkinson (García-Ptacek y Kramberger, 2016). Conforme el grado de declive cognitivo, dentro de la enfermedad de Parkinson pueden individuarse fases distintas: primero, la EP premotora con o sin leves déficits cognitivos, la EP con cognición intacta o con DCL, con prevalencia amnésica, y por último la Demencia de enfermedad de Parkinson (García-Ptacek y Kramberger, 2016).

Las alteraciones cognitivas que afectan a los pacientes con demencia debida a enfermedad de Parkinson, incluyen el síndrome disejectivo asociado a la enfermedad de Parkinson, que conlleva un déficit progresivo en las habilidades de concentración, retención, planificación y organización; y además trastornos en la memoria de reconocimiento con déficit en los recuerdos libres; y en los procesos de atención como perder el hilo del pensamiento, no seguir la conversación o mostrar un estado de alerta fluctuante; y de percepción visual en la percepción del espacio extrapersonal y en el reconocimiento de las formas de los objetos

(García-Ptacek y Kramberger, 2016). En la etapa de demencia, suelen manifestarse también unas alucinaciones visuales complejas en que los pacientes perciben personas, animales u objetos bien formados.

Respecto a las alteraciones fisiopatológicas, estas incluyen la inervación colinérgica, dopaminérgica y noradrenérgica, afectando los ganglios basales, la corteza orbitofrontal, la amígdala y el hipocampo (Emre, 2003; Stracciari et al., 2016).

#### **5.4. Enfermedad de Alzheimer.**

Entre los trastornos neurocognitivos, la enfermedad de Alzheimer (EA) representa una enfermedad neurodegenerativa, siendo la principal causa de demencia en personas de 65 años o más (Alzheimer's Association, 2018). En concreto, la EA es una enfermedad cerebral degenerativa que aparece de manera insidiosa y conlleva progresivamente el declive de las funciones comportamentales y cognitivas, como la memoria, la comprensión, el lenguaje, la atención, el razonamiento y el juicio (Kumar et al., 2021).

Normalmente, la enfermedad de Alzheimer se clasifica en estadios que son diferentes en función de la gravedad de los síntomas. Se encuentra primero el estadio preclínico o presintomático, es decir, una etapa “silenciosa” de la enfermedad en la que ya el cerebro está afectado, pero sin evidentes síntomas clínicos (Sperling et al., 2013). Después conforme el grado de deterioro cognitivo se encuentran la fase leve, y de demencia.

En el curso de esta evolución, la pérdida de memoria episódica a corto plazo se presenta como primer síntoma, acompañada por el mantenimiento inicial de la memoria a largo plazo. Esta se puede producir en la mayoría de los pacientes, aunque no sea el síntoma de presentación (Kumar et al., 2021). Sigue el declive de la habilidad de resolución de problemas, el juicio, el funcionamiento ejecutivo, la falta de motivación y la desorganización, lo que lleva a problemas de multitarea y de pensamiento abstracto. Además, los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad presentan un declive de leve a moderado de las funciones ejecutivas (Kumar et al., 2021). Las siguientes funciones que se ven afectadas son el lenguaje y las habilidades visoespaciales.

En las fases medias y tardías de la enfermedad de Alzheimer empiezan a manifestarse

los síntomas neuropsiquiátricos, que incluyen apatía, el retraimiento social, la desinhibición, la agitación, la psicosis y la deambulación. Mientras que las fases tardías de la enfermedad están caracterizadas por dispraxia, la disfunción olfativa, los trastornos del sueño, los signos motores extrapiramidales y los síntomas parkinsonianos. Por último, se ven afectados los reflejos primitivos, la incontinencia y la dependencia total de los cuidadores (Kumar et al., 2021).

El aumento de la edad constituye el factor de riesgo principal para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, destaca resaltar que también los traumatismos craneoencefálicos, la depresión, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, gestación añosa, el tabaquismo, los antecedentes familiares de demencia, el aumento de los niveles de homocisteína y la presencia del alelo APOE e4 están relacionados con una mayor probabilidad de sufrir de EA (Kumar et al., 2021). Además, aunque menos del 5% de todos los casos de EA están representados por las mutaciones, actualmente tienen mucha relevancia en la investigación sobre la patogénesis del trastorno. Las mutaciones en la proteína precursora del amiloide (gen APP, cromosoma 21), el gen de la presenilina 1 (cromosoma 14) y el gen de la presenilina 2 (cromosoma 1) producen un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia casi completa (Cummings, 2002).

A nivel patofisiológico en la enfermedad de Alzheimer se observan principalmente placas neuríticas anormales y ovillos neurofibrilares que se acumulan progresivamente en el cerebro. Las placas neuríticas están caracterizadas en el centro por un núcleo de proteína amiloide y en alrededor por astrocitos, microglía y neuritas distróficas que suelen contener filamentos helicoidales emparejados (Cummings, 2002). Mientras que los ovillos neurofibrilares, estos están caracterizados por contener filamentos helicoidales pareados de proteína tau anormalmente fosforilada que ocupan el cuerpo celular y se extienden hacia las dendritas (Cummings, 2002).

Además, en los criterios diagnósticos actuales, a pesar de estos dos principales rasgos, en la EA se pueden observar la reducción de la densidad sináptica, la pérdida de neuronas y la degeneración granulovacuolar en las neuronas del hipocampo. Cuando se produce el fenómeno de la pérdida o de atrofia neuronal en las estructuras del núcleo basal, del locus ceruleus y de los núcleos del rafe del tronco encefálico, se observa la carencia de transmisores colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos, respectivamente (Cummings, 2002).

El diagnóstico es unificado y dimensional, se utilizan los mismos criterios para el diagnóstico independientemente de la gravedad y las dificultades cognitivas y funcionales (Dubois et al., 2014). El diagnóstico de la EA debe de presentar dos criterios necesarios; la evidencia de un perfil de memoria episódica específico caracterizado por un déficit en el recuerdo libre que no se normaliza mediante pistas (Dubois y Albert, 2004) y la evidencia de biomarcadores asociados a la enfermedad, apoyando así la presencia de la misma. Se pueden comprobar dichos biomarcadores a través de una resonancia magnética estructural, una neuroimagen molecular con PET o un análisis en LCR de las concentraciones de la proteína amiloide o tau (Dubois et al., 2014).

Aunque los conocimientos sobre su patogénesis y para el desarrollo de una terapia para la enfermedad de Alzheimer, los progresos no obtuvieron éxito en la prevalencia del trastorno, comportando efectos limitados en el curso clínico. Actualmente la *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda, como medicamentos para tratar la Enfermedad de Alzheimer, inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) para los casos leves a moderados, y la memantina, un antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartate) para los niveles de moderados a graves (Klafki et al., 2006). En concreto, estos medicamentos producen, en una cantidad limitada de pacientes, unas mejoras modestas en la manifestación de los síntomas. No obstante, la enfermedad de Alzheimer sigue siendo una enfermedad incurable (Klafki et al., 2006).

Debido a la limitada eficacia de la terapia farmacológica actual, actualmente la investigación está centrada en el desarrollo de tratamientos no farmacológicos (TNF) que mejoren la función, la independencia y la calidad de vida (QoL) de los pacientes (Zucchella et al., 2018). Los TNF incluyen múltiples tipos de intervenciones y metodologías, que comparten el objetivo de mejorar los síntomas de los pacientes, reducir el estrés de los cuidadores y mejorar el entorno (Zucchella et al., 2018). El TNF, no puede influir en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, no obstante, es no invasivo, seguro y tiene pocos efectos secundarios, contribuyendo al mantenimiento de la función y la participación a medida que la enfermedad avanza (Zucchella et al., 2018). Sin embargo, no puede excluirse un efecto directo de las TNF sobre la cognición a través de la plasticidad/adaptación neuronal en las primeras fases de la enfermedad (Zucchella et al., 2018).

## **6. Cambios estructurales en el cerebro.**

### **6.1. Deterioro Cognitivo Leve (DCL).**

En la mayoría de los estudios que han investigado sobre las neuropatologías que conlleva el DCL, se han demostrado modificaciones desde el punto de vista estructural, que solapan a las que pueden encontrarse en adultos mayores sanos y con demencia (Stephan et al., 2012). A través de los estudios de resonancia magnética, resulta que las regiones cerebrales más afectadas por cambios en su estructura, incluyen las áreas del lóbulo temporal medio, en particular del hipocampo y de las regiones entorrinales, y la corteza cingular posterior (Fennema-Notestine et al., 2009). Además, gracias a las medidas de neuroimagen funcional, como, la evaluación de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) y la tomografía computerizada por emisión de fotón único, los investigadores han averiguado respectivamente la presencia de hipometabolismo en las cortezas temporoparietal y el cíngulo posterior y la hipoperfusión de las cortezas parietales y el hipocampo (Habert et al., 2011; Kim et al., 2010).

Además, los recientes desarrollos en las técnicas de neuroimagen contribuyen posiblemente a la detección temprana del DCL, identificando, por ejemplo, la alteración de la sincronización de las señales cerebrales con la magnetoencefalografía (MEG) y la resonancia magnética funcional (fMRI) en los individuos que presentan esta condición (Buldú et al., 2010; Seo et al., 2013). Asimismo, los estudios de electroencefalografía (EEG) y MEG han mostrado aumentos de la potencia en las frecuencias bajas (bandas delta y theta) y una disminución de la potencia en las frecuencias más altas (bandas alfa y beta) en las personas con DCL en comparación con los de los controles (McBride et al., 2014). Lo que sugiere la presencia de modificaciones de los patrones de disparo necesarios para los procesos cognitivos complejos, como la memoria de trabajo y el evitamiento de la distracción hacia procesos más básicos, como la orientación de la atención (Anderson, 2019).

Otros estudios transversales han demostrado a través de EEG y MEG que los pacientes con DCL suelen mostrar una menor complejidad de la señal en comparación con los adultos mayores sanos (Bruña et al., 2012; McBride et al., 2014). Como consecuencia se ha planteado la hipótesis de que estos últimos, suelen tener una dinámica neuronal menos compleja, es decir,

más regular, lo que lleva a una limitación de los estados cerebrales y a una restricción de las transiciones entre ellos (McIntosh et al., 2008). Además, la sincronía de la actividad neuronal oscilatoria del EEG en estado de reposo puede reducirse en el DCL, restringiendo la comunicación de corto y largo alcance (Dauwels et al., 2011).

Por último, no es sorprendente que un rasgo distintivo del DCL amnésico sea la atrofia y el adelgazamiento de las cortezas rinales, combinada con una atrofia del hipocampo que supera la que se observa en el envejecimiento sano (Anderson, 2019). Los estudios muestran que el volumen de la corteza entorrinal anterolateral está correlacionado con el rendimiento en la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) una herramienta de detección cognitiva sensible al DCL (Nasreddine et al., 2005).

## **6.2. Enfermedad de Alzheimer.**

Los hallazgos de la base molecular responsables de esta patología y los modelos del envejecimiento facilitan la comprensión de la enfermedad (Jin, 2010). Como se mencionó anteriormente, la enfermedad de Alzheimer está caracterizada por lesiones cerebrales peculiares, es decir, las placas seniles o placas beta-amiloide en el exterior de la neurona y de ovillos de la proteína Tau en el interior de las neuronas. Además, en los estudios anatomopatológicos se observaron también pérdida neuronal y dendrítica, en los hilos de neuropilas, en las neuritas distróficas, en la degeneración granulovacuolar, en los cuerpos de Hirano y el amiloide cerebrovascular (Castellani et al., 2010). Las placas de beta-amiloide impiden el cruce de comunicación de las neuronas en la sinapsis, mientras que los ovillos de proteínas Tau obstaculizan el transporte de sustancias vitales para el funcionamiento de las neuronas (Bateman et al., 2011; Dubois et al. 2014). Las proteínas Tau y beta-amiloides movilizan la microglía, encargadas de su eliminación. Se produce una inflamación crónica cuando el ritmo de propagación de las proteínas es mayor que la de la microglía. Además, se atrofia el cerebro al perder tantas células, ya que estos cambios causan daños y la muerte de las neuronas (Alzheimer's Association, 2018; Duboi et al. 2014).

Los cambios moleculares pueden iniciarse veinte años antes de la aparición de los síntomas (Jack et al 2011; Sperling et al 2011; Villemagne et al., 2013). Los estudios pioneros de Braak y Braak (1986) mostraron que el área transentorrinal, que incluye la población

neuronal en el puente del lóbulo temporal medial, la corteza entorrinal y el neocórtex temporal, es la primera que se ve afectada y que luego los patrones de degeneración siguen una forma escalonada, pasando por las regiones límbicas (estadio III-IV), hasta las regiones subcorticales (estadio V-VI).

Los investigadores sugieren que existe una relación entre los patrones progresivos de degeneración de las zonas del sistema límbico, de las regiones del neocórtex y de las estructuras cerebrales basales anteriores y el declive en las habilidades cognitivas de las personas que sufren enfermedad de Alzheimer, y es debido a la pérdida sináptica gradual (Arnold et al., 1991; Klucken et al., 2003; Teipel et al., 2005; Terry et al., 1981). Además, varias evidencias sugieren que hay una relación entre mayores niveles de oligómeros solubles de amiloide- $\beta$ 1-42 ( $A\beta$ ) y el daño sináptico y la neurodegeneración, pudiendo causar en consecuencia, los déficits de memoria característicos de esta enfermedad (Serrano-Pozo et al., 2011).

A nivel macroscópico se observa que los cerebros de los pacientes con EA presentan un patrón simétrico típico de atrofia, este suele dañar principalmente a los lóbulos temporales mediales y deja intactas las cortezas motora, sensorial y visual primarias. Como consecuencia, las estructuras cerebrales de los ventrículos laterales, y sobre todo de los cuernos temporales, resultan más dilatados (Serrano-Pozo et al., 2011). Sin embargo, este patrón de adelgazamiento cortical, también puede observarse en las personas que tienen mayor edad. A partir de los 70 años, se observan niveles elevados de solapamiento entre las estructuras cerebrales en los sujetos que padecen la enfermedad y los controles emparejados por la misma edad (Castellani et al., 2010).

A nivel microscópico, el comienzo de la degeneración neurofibrilar se observa en el alocórtex del lóbulo temporal medial (córtex entorrinal e hipocampo), siguiendo y extendiéndose al isocórtex asociativo, con un mantenimiento inicial de las áreas sensoriales, motoras y visuales primarias (Serrano-Pozo et al., 2011). Esta distribución está relacionada con los perfiles neuropsicológicos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, o sea el inicial trastorno de memoria episódica, y las siguientes alteraciones de las habilidades ejecutivas (corteza prefrontal), praxias (corteza parietal), en la orientación visoespacial (corteza occipitoparietal), en la visopercepción (corteza occipitotemporal) y de la memoria semántica (corteza temporal anterior), dando lugar al síndrome de demencia completa (Serrano-Pozo et al., 2011).



Además, con respecto a las placas seniles o placas amiloideas, se sabe que su acumulación suele encontrarse principalmente en la neocorteza, implicando en menor medida el alocórtex (incluida la corteza entorrinal y la formación del hipocampo), los ganglios basales, los núcleos relevantes del tronco cerebral y el cerebelo, con respecto al isocórtex asociativo. Es importante resaltar la disociación que existe entre las cargas de amiloide y de ovillos neurofibrilares en el lóbulo temporal medial. De las áreas isocorticales, como en el caso de los ovillos neurofibrilares, las áreas sensoriales, motoras y visuales primarias tienden a estar menos afectadas en comparación con las áreas multimodales de asociación (Arnold et al. 1991; Braak y Braak 1991). Sin embargo, las evidencias han determinado que no hay una correlación entre la carga amiloide y la gravedad o la duración de la demencia. No obstante, se cree que la cantidad de amiloide medida en todo el manto cortical sí aumenta a lo largo de la enfermedad de Alzheimer (Serrano-Pozo et al., 2011).

La patología subyacente a la atrofia cortical que caracteriza la EA es la pérdida neuronal. Esta sigue a nivel regional y laminar, el patrón de la degeneración neurofibrilar, no obstante, destaca que, en una misma región, la pérdida neuronal supera el número de ovillos neurofibrilares. Por ello, la gradual pérdida de neuronas se relaciona más con los trastornos cognitivos que con el número de ovillos neurofibrilares. Junto a la pérdida neuronal, la pérdida sináptica, destaca como elemento que conduce a la atrofia de las cortezas cerebrales en la EA. Ésta, en términos laminares de espacio y tiempo, sigue la misma evolución de la pérdida neuronal. Se debe especificar que la pérdida de sinapsis, no se atribuye solamente a la pérdida de neuronas, sino que puede adelantar la pérdida neuronal dentro de un área cortical específica. Por ello se supone que ésta sea la explicación por la que la densidad sináptica es el mejor correlato del deterioro cognitivo en la EA (Serrano-Pozo et al., 2011).

## **7. Cambios cognitivos.**

### **7.1. Cambios cognitivos en DCL.**

Normalmente, las personas con DCL manifiestan quejas sobre lagunas en la memoria y presentan discapacidades objetivas en las pruebas formales de memoria, aun así, no logran

cumplir los criterios de demencia (Belleville et al., 2008). No obstante, aunque estos pacientes no tengan patrones evidentes de deterioro cognitivo global, ni importantes impactos funcionales en las actividades de la vida diaria, el riesgo de desarrollar demencia es más alto que en las personas mayores sanas (Belleville et al., 2008). Por esto, para los investigadores, la identificación temprana del deterioro cognitivo se ha convertido en una cuestión de máxima relevancia (Petersen, 2016).

El rasgo principal del DCL ha sido representado por los problemas de memoria (Petersen et al., 1997). En concreto, en los pacientes DCL se han observado déficit de la memoria episódica parecidos a los de EA leve (Petersen et al., 1999). Este componente cognitivo ha sido el más estudiado en el DCL, tratándose de unas de las primeras habilidades que se ven afectadas en la Enfermedad de Alzheimer (Belleville et al., 2008). Este proceso cognitivo incluye la codificación y recuperación de eventos en su contexto espacio-temporal. En muchos estudios de DCL está demostrado la existencia de déficit de memoria episódica al memorizar listas de palabras, textos cortos, así como de material visoespacial (Della Sala et al., 2005; Ivanoiu et al., 2005; Kawas et al., 2003; Loewenstein et al., 2004; Moulin et al., 2004; Petersen et al., 1997, 1999). En concreto, en las pruebas, el rendimiento de las personas con DCL se coloca entre 1,5 y 2 desviaciones estándar por debajo del de los controles, entre los adultos mayores sanos y los pacientes con EA (Belleville et al., 2008).

A través de la manipulación de las condiciones de codificación y recuperación, las investigaciones han tratado de identificar los mecanismos que contribuyen al déficit de memoria episódica, subrayando el papel de los déficits en las condiciones de recuerdo con pistas y sin pistas (Belleville et al., 2008). Por lo tanto, el declive relacionado al DCL conlleva más dificultades en beneficiarse de las pistas en las etapas de codificación y recuperación en comparación al envejecimiento normal. En concreto, las evidencias sugieren que las personas con DCL tienen un problema durante la fase de codificación del material y esa hipótesis está apoyada por los estudios sobre el reconocimiento facial y de materiales verbales, en los que los hallazgos señalan la presencia de déficit (Belleville et al., 2008).

Las dificultades de recuerdos con pistas y reconocimiento sugieren que la alteración de los procesos de codificación del material en la fase de aprendizaje, pueden ser el mecanismo subyacente de las quejas de memoria que conlleva el DCL (Belleville et al., 2008). En el estudio

de los procesos de aprendizaje en el DCL las evidencias demostraron que estas personas comparten con las personas con EA la capacidad de procesar información sobre las características semánticas o esquemáticas del material, pero muestran una incapacidad en el uso de estas al apoyarse en la memoria episódica. Esto es coherente con los hallazgos de que las personas con EA y DCL no pueden hacer uso de la orientación semántica para mejorar su recuerdo (Belleville et al., 2008).

Además, muchos trabajos señalan la presencia de un déficit en la memoria asociativa, es decir la habilidad de asociar elementos previamente no relacionados presentados juntos durante la fase de codificación, o para asociar un elemento a su contexto espacial o visual (Collie et al., 2002; Dudas et al., 2005; Nordahl et al., 2005). En esta misma línea Loewenstein et al. (2004) señalaron un déficit en la memoria de origen, a través de una prueba que consistía en indicar una lista a la que pertenecían algunos elementos. Estos datos apoyan los problemas en la codificación de los ítems con su contexto, un déficit que se relaciona con las disfunciones del hipocampo (Collie et al., 2002).

Se examinaron los resultados de la memoria diferida y la tasa del olvido con la finalidad de estudiar la capacidad de almacenamiento en las personas con DCL. Las evidencias mostraron un deterioro en el recuerdo inmediato y diferido (Hudon et al., 2006; Ivanoiu et al., 2005; Masur et al., 1990; Perri et al., 2005; Petersen et al., 1999). Sin embargo, en las pruebas inmediatas existen evidencias contrastantes que no muestran deterioro (Della Sala et al., 2005), por otro lado, el recuerdo diferido está alterado sistemáticamente (Della Sala et al., 2005; Ivanoiu et al., 2005; Loewenstein et al., 2004). Se ha señalado un mayor deterioro en el recuerdo diferido en los estudios de Maruff et al. (2004) y Perri et al. (2005). Mientras que Moulin et al. (2004) observaron un rápido olvido en personas con DCL. Estos resultados sobre el deterioro del recuerdo diferido y el olvido rápido, sugieren la presencia de un déficit de almacenamiento de información.

Por otra parte, es importante señalar, el efecto que causa el tipo de material en la capacidad de memoria de las personas con DCL, dado que las personas con EA suelen mostrar déficit en una amplia gama de materiales (Belleville et al., 2008). En este sentido, se ha propuesto que la memoria no verbal pueda ser más vulnerable en personas con DCL. Los resultados de los procedimientos de reconocimiento son coherentes con esta opinión. Se

encontró que el reconocimiento estaba sistemáticamente menos deteriorado cuando se utilizaba material no verbal, como caras o patrones visuales, mientras que el patrón es más incoherente con material verbal (Belleville et al., 2008).

Como se mencionó anteriormente, la corteza perirrinal es una de las primeras estructuras cerebrales que se ven afectadas en el DCL, y, junto a la corteza entorrinal, están involucradas en la habilidad de discriminar objetos complejos; mientras que una distinta vía lobar temporal medial, en que participan la circunvolución parahipocampal y la corteza entorrinal medial es responsable del procesamiento de la información espacial (Anderson, 2019). Por ello, en las personas con DCL, no es raro encontrar alteraciones en la memoria de objetos en comparación con los controles sanos, como, por ejemplo, la denominación de los objetos. Mientras que, las pérdidas de memoria espacial se manifiestan en los sujetos con DCL y en las personas mayores sanas, mostrando similitud en el olvido de dónde ponen los objetos o en el reconocimiento de lugares (Anderson, 2019). Además, el córtex perirrinal también está relacionado con la familiaridad de los recuerdos, por ejemplo, pueden reconocer una experiencia anterior, pero sin el recuerdo del contexto original del acontecimiento, así que es posible observar alteraciones en las pruebas que evalúan esta habilidad (Anderson, 2019; Bowles et al., 2016).

En los últimos años el interés en los déficits no relacionados con la memoria, ha subido significativamente, siendo estos déficits secundarios contiguos, o antecedentes a las alteraciones de la memoria verbal (Saunders y Summers, 2011). Por ejemplo, los déficits en la memoria visual, de la atención, de la memoria de trabajo y de las funciones ejecutivas, y la memoria semántica y el lenguaje. Estos déficits secundarios aparecen de forma temprana en la fase preclínica de la EA y son mucho más predictivos de la progresión que los déficits de memoria episódica por sí solos (Saunders et al., 2011). En la revisión de Twamley et al. (2006) los estudios apoyan estos hallazgos, señalando que en la etapa preclínica de EA es común encontrar alteraciones sutiles en la atención, en el aprendizaje, la memoria, en el funcionamiento ejecutivo, en la velocidad de procesamiento, el conocimiento semántico y el lenguaje (Rapp y Reischies, 2005; Storandt, 2008; Storandt et al., 2006).

En el estudio longitudinal sobre los subtipos de DCL, de Saunders y Summers (2011), se observó que los individuos con DCL amnésico en las pruebas de memoria visual estaban significativamente más deteriorados que en los grupos control (sanos) y DCL no amnésico.

Además, notaron que el grupo con DCL amnésico presentaba un declive significativo y notable en el rendimiento de las pruebas de memoria verbal en comparación con los controles emparejados por edad y el grupo de DCL no amnésico. Asimismo, este patrón se produjo también en las medidas de memoria semántica, donde la habilidad de recuperar la información estaba significativamente más deteriorada en el grupo DCL amnésico en comparación a los controles. Mientras que no surgieron resultados significativos entre los grupos con DCL no amnésico y los grupos de control, ni entre los grupos con DCL amnésico y DCL no amnésico. Por eso, los autores hipotetizan que existe un deterioro de la habilidad de memoria semántica en el DCL amnésico, mientras que el DCL no amnésico muestra un nivel de rendimiento de la memoria semántica equivalente al del grupo de control de edad coincidente.

Respecto a los estudios sobre la atención, en 2010, Saunders y Summers demostraron en un grupo de pacientes con DCL amnésico y DCL subjetivo la presencia de declive en el procesamiento atencional, con alteraciones en la atención sostenida compleja, detección de objetivos y en la amplitud visoespacial. Es importante resaltar que en el grupo con DCL subjetivo, se observaron mayores déficits en la atención selectiva, de la atención sostenida simple y la recuperación del lenguaje. Mientras que ambos grupos mostraron rendimientos similares en las medidas de atención sostenida compleja, detección de objetivos o atención dividida. Además, el grupo con DCL amnésico no se diferenció del grupo con EA en una medida de amplitud visoespacial, y el grupo con DCL subjetivo no se diferenció del grupo con EA en una medida de atención sostenida compleja.

Luego, en 2011 los autores observaron, en los pacientes con DCL amnésico y DCL no amnésico, déficits consistentes y significativos en todas las medidas de atención (Saunders et al., 2011). En especial, las evaluaciones en la línea base, y de 10 y 20 meses mostraron rendimientos significativamente más bajos en ambos grupos que en controles en las habilidades de atención dividida, atención selectiva y atención sostenida en la realización de actividades (compleja y simple). Uno de los resultados más destacados es el enlentecimiento significativo en el tiempo de reacción en las actividades que requieren habilidades de atención sostenida simple, tanto en el grupo con DCL amnésico como en el grupo con DCL no amnésico. Además, se observó un aumento significativo del tiempo de reacción en una tarea de atención dividida en el grupo con DCL amnésico (Summers et al., 2011).

Anteriormente, se ha comentado que en los patrones de envejecimiento sano la velocidad de procesamiento de la información tiende a disminuir, no obstante, se observa una ralentización desproporcionada relacionada con las limitaciones cognitivas en una gama de trastornos cerebrales. Entre ellos, sobre todo, destacan las condiciones de degeneración cerebral como la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve amnésico (DCL) y su conversión en demencia (Haworth et al., 2016). En el ámbito de la investigación, generalmente la velocidad de procesamiento de la información se suele operacionalizar en términos de tiempo de reacción (RT), es decir, el tiempo que transcurre entre la presentación de un estímulo y la siguiente respuesta comportamental, medido en una serie de pruebas a intervalos relativamente cortos (Haworth et al., 2016).

En los experimentos realizados por Phillips et al. (2013), se encontraron diferencias en la variabilidad intraindividual del tiempo de reacción (IIVRT), es decir una medida altamente correlacionada a la velocidad de procesamiento, entre los pacientes con DCL amnésico y con EA y los controles sanos, en una tarea de discriminación de un objetivo. Específicamente, comparando los pacientes con DCL amnésico y los controles sanos, los autores notaron un mayor grado de IIVRT y una velocidad de procesamiento más lenta en el primer grupo en comparación con el grupo de control. Estos resultados también se observaron en una segunda tarea con una mayor carga de elaboración cognitiva, aunque las puntuaciones fueron significativamente mayores para el grupo DCL (Phillips et al., 2013).

Luego, Haworth et al. (2016), a través de la prueba *Trail Making Test* (TMT; Tombaugh, 2004) parte B, comúnmente utilizada en la evaluación neuropsicológica, notaron diferencias significativas en los tiempos de reacción entre un grupo de sujetos con DCL amnésico y los controles sanos, mostrando un aumento de los tiempos de reacción necesarios para completar la prueba en los afectados por DCL. Además, en la misma publicación, los autores demostraron la presencia de diferencias significativas entre los dos grupos, en una componente de tiempo de reacción de una prueba de búsqueda visual, con tiempos de reacción más elevados en el grupo DCL amnésico. Los autores resaltan la relación que existe entre la velocidad de procesamiento de la información, y la integridad neurofisiológica, siendo las alteraciones de la materia blanca y los cambios en los neurotransmisores asociados con el enlentecimiento de la misma (Haworth et al., 2016). Por lo tanto, las pruebas simples de tiempo de reacción pueden formar parte de la

evaluación diagnóstica, del estado, de la etapa, de la progresión y el éxito de la intervención (Haworth et al., 2016).

En los trabajos de Saunders et al. (2010) y Saunders et al. (2011) también se identificaron déficits de memoria de trabajo en los individuos con DCL. Los autores en 2010 demostraron la presencia de alteraciones en la memoria de trabajo en dos grupos de DCL (subjetivo y amnésico), mostrando rendimientos inferiores en comparación a los controles sanos (Saunders et al., 2010). Asimismo, en 2011 los autores identificaron un patrón de deterioro de la memoria de trabajo también en pacientes con DCL amnésico y no amnésico (Saunders et al., 2011). En concreto, tanto el grupo DCL amnésico, como el grupo con DCL no amnésico, mostraron en los intervalos longitudinales, unos déficits significativos en la memoria de trabajo espacial y de la amplitud espacial visual. Los resultados sugieren que hay evidentes alteraciones del componente ejecutivo central de la memoria de trabajo en ambos grupos con DCL. Concretamente, en los grupos se observó un deterioro en la adquisición de reglas, en el cambio de conjuntos atencionales y dificultades en el uso de estrategias (Saunders et al., 2011).

Por último, las evidencias de los últimos años han informado que también existen alteraciones en diferentes tareas neuropsicológicas que miden funciones ejecutivas (Arnáiz y Almkvist, 2003). Por ejemplo, en Ready et al. (2003) observaron que el declive del funcionamiento ejecutivo es común en los pacientes con DCL, subiendo de manera significativa con respecto a las puntuaciones de la línea base. Rapp et al., (2005) en un estudio longitudinal de 4 años, sobre el rendimiento cognitivo de 187 adultos mayores sanos en la línea base, administraron pruebas de atención y función ejecutiva y de funciones de aprendizaje y de recuerdo, mostrando que las tareas de control ejecutivo se ven significativamente afectadas en la fase preclínica de la EA, concluyendo que las pruebas de atención y función ejecutiva son predictores fiables de la enfermedad antes del diagnóstico.

## **7.2. Cambios cognitivos en Enfermedad de Alzheimer.**

El progresivo declive de múltiples dominios cognitivos representa la característica clave de la enfermedad de Alzheimer (Corey-Bloom, 2002). Las alteraciones que caracterizan las etapas más tempranas de la enfermedad de Alzheimer (EA), afectan principalmente a dos dominios cognitivos, es decir la memoria y la capacidad de ejecución (Albert, 1996).

Especialmente se observan déficits en las pruebas de memoria que reflejan la diferencia entre el recuerdo inmediato y el diferido, y en las tareas que evalúan la flexibilidad cognitiva (Albert, 1996). Otros estudios señalan, además, que inicialmente la EA conlleva también problemas de atención y en la capacidad de aprender nueva información (Rapp y Reischies, 2005; Skelton y Skelton, 1991).

Cuando la enfermedad avanza, el deterioro se extiende a otros dominios de la memoria, como la memoria semántica y a otros dominios de la cognición, como el lenguaje, como, por ejemplo, la expresión, denominación y comprensión del discurso y las funciones visoespaciales, como, por ejemplo, problemas de construcción y problemas de orientación espacial (Lindeboom y Weinstein, 2004). Es evidente que, los síntomas tempranos de la EA reflejan específicamente la enfermedad a gran escala de las redes neuroanatómicas, con déficit clínicos coherentes con el lugar neuroanatómico del impacto (Weintraub et al., 2012).

Los cambios neurofibrilares asociados a la EA que suelen producirse en las estructuras del lóbulo temporal (por ejemplo, el hipocampo, el córtex entorrinal medial) causan la interrupción de la red neuronal responsable del funcionamiento de la memoria episódica. Por lo tanto, no es sorprendente que un déficit en la capacidad de aprender y recordar nueva información (es decir, amnesia anterógrada) sea el rasgo característico clínico de la patología de la EA (Weintraub et al., 2012).

Desde un punto de vista neuropsicológico, en las personas con EA se observan déficits en varias tareas de memoria episódica que utilizan distintos procesos cognitivos, como en las pruebas de recuerdo libre, reconocimiento y aprendizaje por parejas, en prácticamente todas las modalidades (por ejemplo, auditiva, visual, olfativa) (Weintraub et al., 2012). En el apartado sobre el DCL, se observó sistemáticamente que en las pruebas de memoria episódica las personas con EA tienden a mostrar un rápido olvido de la información a lo largo del tiempo, con un deterioro en comparación con los controles de la misma edad similar en las componentes de reconocimiento y recuerdo libre de las tareas (Weintraub et al., 2012). Estos hallazgos demuestran que el déficit de memoria episódica en la EA está relacionado con el deterioro en la consolidación más que con una recuperación ineficaz de la nueva información (Delis et al., 1991). Además, el deterioro de la memoria episódica se atribuye a otros dos mecanismos: el aumento de la sensibilidad a la interferencia, debido a la disminución de los procesos



inhibitorios que conducen a la producción de errores de intrusión, y el uso defectuoso de la información semántica para reforzar la codificación (Weintraub et al., 2012).

Por lo que se refiere a los déficits en las funciones ejecutivas, como en la manipulación mental de la información, la formación de conceptos, la resolución de problemas y el comportamiento dirigido por pistas, que suelen presentarse al principio del curso de la EA y suelen ser evidentes en la fase de DCL. Especialmente el declive de la capacidad para manipular mentalmente la información se relaciona con el principio de la EA. en este sentido, Lafleche y Albert (1995) demostraron que en las personas con demencia leve hay un deterioro significativo, en comparación a los controles, en las pruebas que requerían el cambio de conjuntos, la autovigilancia o la secuenciación, pero no en las pruebas que requerían la atención dirigida por pistas o la resolución de problemas verbales.

Además, en los pacientes con EA se observa un rendimiento deficitario en varias pruebas neuropsicológicas, como, por ejemplo, las tareas complejas de resolución de problemas que requieren manipulación mental, como la Torre de Londres (Lange et al., 1995), la tarea modificada de ordenación de tarjetas de Wisconsin (Bondi et al., 1993), las pruebas de integración relacional (Waltz et al., 2004) y otras pruebas de funciones ejecutivas, como la tarea del laberinto de Porteus, la parte B de Trial-Making-Test (TMT) y las matrices progresivas de Raven (Grady et al., 1988). Según los investigadores este deterioro de las funciones ejecutivas está relacionado con la neuropatología que conlleva la EA, sobre todo con la carga de marañas neurofibrilares en la corteza prefrontal. Como muestra la evidencia, en pacientes con patología regional de la corteza prefrontal hay una disfunción ejecutiva predominante (Johnson et al. 1999; Waltz et al. 2004).

Las dificultades en la manipulación mental que afecta a los pacientes con EA son también evidentes en las pruebas de memoria de trabajo. Los estudios muestran que el declive de la memoria de trabajo al principio es leve y conlleva principalmente un deterioro en el ejecutivo central, dejando relativamente intacta la memoria inmediata (Baddeley et al., 1991; Collette et al., 1999). Solo en las etapas más tardías de la EA produce alteraciones en los otros componentes del sistema de memoria de trabajo (Baddeley et al., 1991; Collette et al., 1999). Por consecuencia, los defectos en las tareas de atención en los pacientes con EA se pueden explicar con este modelo, porque, de hecho, estos últimos muestran deterioro en las tareas de

atención complejas que dependen de la asignación efectiva de recursos atencionales, como, por ejemplo, tareas de procesamiento dual, o que requieren una desconexión y cambios de atención eficientes (Weintraub et al., 2012). Mientras que, la capacidad de centrar y mantener la atención sólo suele verse afectada en las últimas fases de la enfermedad. Esto se ve reflejado en los pacientes con demencia leve mostrando un rendimiento normal de las pruebas de atención inmediata en comparación con las pruebas espaciales (Cherry et al., 2002).

Anteriormente se mencionó que la velocidad de procesamiento disminuye de manera desproporcionada, en comparación con lo que se observa en los patrones de envejecimiento normales, también en el caso de la enfermedad de Alzheimer (Haworth et al., 2013). Hay evidencias de tiempos de reacción elevados y una variabilidad intraindividual del tiempo de reacción (IIVRT) significativamente más lenta en la probable enfermedad de Alzheimer, en comparación con los controles sanos (Phillips et al., 2013). En diferencia con el envejecimiento cognitivamente sano, la IIVRT suele aumentar, tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el DCL, y en este proceso juega un papel fundamental la integridad del procesamiento de la información (Phillips et al., 2013). Por esta razón, destaca su potencial como complemento de la evaluación neuropsicológica y la identificación de aquellos que corren el riesgo de sufrir un mayor grado de deterioro funcional y conductual en DCL.

Por ejemplo, en Phillips et al. (2013), se realizó un segundo estudio en el que compararon el tiempo de reacción y la IIVRT entre los pacientes con EA y controles sanos. Los resultados mostraron que la velocidad de procesamiento era significativamente más lenta en el grupo de personas con EA en comparación con el grupo de controles sanos, y además la IIVRT resultó significativamente mayor en el grupo con EA, en contraste con la condición de control. En condiciones de aumento de la carga de procesamiento, es decir, al rodear el objetivo de la tarea con información distractora, dio lugar a una disminución significativa de la velocidad del tiempo de reacción. Sin embargo, el enlentecimiento del tiempo de reacción fue significativamente mayor para el EA en comparación con el grupo de control. Por lo que se refiere a la IIVRT, también se vio un enlentecimiento en ambos grupos al aumentar el número de distractores, pero la magnitud del aumento de la IIVRT en respuesta a la información distractora fue significativamente mayor para el grupo EA en comparación con el grupo control. Los autores concluyeron que hay un aumento de la IIVRT y una ralentización de los tiempos

de reacciones, lo que indica que el procesamiento de la información en el DCL y la EA puede estar más comprometido de lo que revelan las pruebas neuropsicológicas rutinarias.

Por lo que se refiere al lenguaje, en los pacientes con EA leve, se observa un deterioro de esta habilidad, este destaca en las pruebas de denominación de objetos, fluencia verbal y categorías semánticas. Este patrón de declive parece estar relacionado con el deterioro de las estructuras y en el contenido de la memoria semántica que soportan el lenguaje. Cuando la enfermedad avanza, surgen problemas en el conocimiento de determinados elementos o conceptos y las asociaciones entre ellos, a medida que se ven afectadas las áreas de asociación temporales, frontales y parietales en los que se cree que se almacenan de forma difusa (Weintraub et al., 2012).

Además, el deterioro de la memoria semántica, se ha demostrado a través de tareas que indagaron en el conocimiento de conceptos particulares en distintos modos de acceso y salida como, por ejemplo, fluidez, nombramiento de confrontación, clasificación, correspondencia de palabras con imágenes y generación de definiciones. En concreto se asume que la pérdida de conocimiento, en contraposición a la recuperación del conocimiento intacto, llevaría a la consistencia del rendimiento a través de los ítems (Chertkow y Bub 1990; Hodges et al., 1992). Estos estudios señalaron que los pacientes con EA mostraban declive en todas las medidas de la memoria semántica y, cuando un elemento de estímulo particular se olvidaba o se identificaba correctamente en una tarea, era probable que se olvidara de identificar correctamente en otras tareas que accedían a la misma información de forma diferente.

La pérdida de conocimiento de los atributos y asociaciones que definen una categoría semántica concreta, pueden reflejarse al disminuir la capacidad de generar palabras de forma eficiente a partir de un conjunto pequeño y altamente relacionado de ejemplares durante las pruebas de fluidez verbal. Por ello, las personas con EA muestran deterioro en la fluidez de categorías, por ejemplo, generando listas de animales, que en la fluidez de letras (Butters et al., 1987; Henry et al., 2004, 2005; Monsch et al., 1992). El hecho de que los pacientes con EA tengan más dificultades en la tarea de fluidez que exige más a la integridad de la memoria semántica puede explicarse porque tienen un deterioro en la estructura y organización de la memoria semántica más que una incapacidad general para recuperar o acceder al conocimiento semántico (Weintraub et al., 2012).

La enfermedad de Alzheimer conlleva también déficits en las habilidades visoespaciales, que pueden presentarse en cada momento del trastorno, es decir, también en las etapas tempranas. Estos déficits resaltan en las tareas visoconstructivas y tareas que requieren habilidades visoperceptuales y orientación visual, y están relacionados con la pérdida de la interacción efectiva entre sistemas de procesamiento de información cortical distintos y relativamente intactos (Morrison et al., 1991). En efecto, parece que en los pacientes con EA haya un déficit de “*feature-binding*”, es decir, se notan alteraciones en la comunicación entre las áreas que procesan características distintas de los estímulos, como la forma y color.

Los cambios que se observan en el procesamiento de la información visual y en la atención selectiva y dividida, a lo largo del alcance de la edad, se agravan en la EA. Además, la detección visual del movimiento disminuye en algunos individuos con DCL, y más aún en aquellos con diagnóstico de EA, por ello este síntoma puede constituir un marcador independiente de aquellos con probabilidad de tener patología de EA (Mapstone, 2003). A través del paradigma del campo visual completo, en el que se mide el tiempo de reacción a objetivos visuales periféricos en presencia de varios niveles de estímulos visuales distractores, se ha demostrado el estrechamiento de la ventana de atención visoespacial (Ball et al., 1988). La enfermedad de Alzheimer comporta unos tiempos de reacción aún más elevados en la identificación de estímulos periféricos, lo que causa una mayor incidencia de accidentes de tráfico en pacientes con demencia por EA (Ball y Owsley, 2003; Rizzo et al., 1997).

Al principio, en la EA puede presentarse también atrofia de la corteza posterior (ACP) relativamente circunscrita, con una demencia dominada por la disfunción visual de orden superior (Weintraub et al., 2012). En este caso, los pacientes con el síndrome clínico de la ACP presentan agnosia visual prominente, apraxia constructiva y presentan algunas o todas las características del síndrome de Balint, como la ataxia óptica, la apraxia de la mirada y la simultanagnosia. Además, pueden mostrar rasgos del síndrome de Gerstmann, como acalculia, desorientación derecha-izquierda, agnosia de los dedos y agrafia. Puede también tener un defecto en el campo visual, una disminución de la atención visual, un deterioro de la percepción del color o una disminución de la sensibilidad al contraste (Della Sala et al., 1996).

## 8. Influencia de la neuroplasticidad y reserva cognitiva en el envejecimiento patológico.

En el anterior capítulo se ha relacionado el concepto de reserva cognitiva como un factor protector ante el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento normal. Además, es importante añadir que dicho factor es influyente en los adultos mayores que sufren DCL o algún tipo de demencia (Stern, 2009). Los estudios de Stern (2002, 2006, 2009) dieron orígenes a la hipótesis de reserva cognitiva al intentar explicar por qué algunas veces no se manifestaba una relación coherente entre la observación *postmortem* de la estructura cerebral patológica característica de la demencia y los síntomas clínicos cognitivos y comportamentales que presentaba la persona.

En el anterior capítulo hemos clasificado la reserva cognitiva en activa y pasiva. En relación a la reserva cognitiva pasiva y el envejecimiento patológico, Bartrés-Faz y Arenaza-Urquijo (2011) resaltaron que los adultos mayores que presenten un cerebro con un mayor volumen, mostrarían una prolongación de los estadios preclínicos de una enfermedad neurodegenerativa. Por otro lado, si se relaciona con la reserva cognitiva activa, Valenzuela y Sachdev (2006), Stern (2009) y Medaglia et al. (2017) le han dado mucho hincapié al papel que juega la compensación. A lo largo de la vida se construyen mecanismos de compensación que en el envejecimiento son útiles para enfrentarse a los déficits que se producen. Estos mecanismos permiten reunir redes cerebrales alternativas y/o adicionales, con la finalidad de compensar las dañadas, consiguiendo la adecuada ejecución de tareas o facilitando que un estado clínico resista a los signos característicos de la patología.

Los adultos mayores tienen la capacidad de utilizar estrategias implícitas o explícitas con el fin de tolerar y paliar los cambios relacionados con el deterioro. Un claro ejemplo de compensación implícita sería cuando un lóbulo, por ejemplo, el frontal, facilita la ejecución de tareas, cuyo cometido es responsable del trabajo de otro lóbulo, por ejemplo, el temporal. Este tipo de compensación es conocida como compensación cerebral al tener un carácter más neurológico. Por otro lado, la compensación explícita está relacionada con estrategias de carácter conductual y cognitivo con la finalidad de compensar el declive (Díaz et al., 2010). Este tipo de compensación es conocida como la reserva cognitiva. Ésta no puede medirse directamente, por lo tanto, se suele estudiar las variables o indicadores relacionados y/o

influyentes sobre la existencia o no de deterioro cognitivo y la reserva cognitiva.

Los estudios pretenden dar explicación al modo en el que los adultos mayores que sufren una patología neurodegenerativa no manifiestan sintomatología clínica al emplear estrategias cognitivas, manteniendo un rendimiento efectivo, en respuesta de la demanda del entorno (Jones et al., 2011). Las diferencias individuales no únicamente dependen de la edad, existe una gran influencia de las características psicosociales, las cuales se consideran predictoras en la reserva cognitiva y de la capacidad de afrontar patologías sin que los daños sean manifestados (Arosio et al., 2017).

Se ha demostrado como la reserva cognitiva es un factor protector para muchas patologías, Sumowski et al. (2014) subrayan esta evidencia en la EA. Tras los enfoques dirigidos a aumentar el funcionamiento cognitivo, la teoría de reserva cognitiva ha demostrado tener el potencial de retrasar la progresión del DCL o de la demencia (Anderson, 2019; Stern, 2012). Stern (2012) clasifica reserva cerebral y reserva cognitiva con la finalidad de explicar las diferencias interindividuales que se dan en los cambios y patologías cerebrales comunes en la EA. Al mismo nivel de patología, una persona con alta reserva cognitiva afronta mejor la enfermedad que uno con una baja reserva cognitiva, a través de mecanismos de compensación preexistentes. Estos estudios informaron de algunas mejoras en las pruebas objetivas de la memoria y otras capacidades cognitivas (Belleville et al., 2006; Belleville et al., 2018; Jeong et al., 2016; Schimtter-Edgecombe y Dyck, 2014) y mejoras en la memoria subjetiva (Belleville et al., 2006; Belleville et al., 2018; Troyer et al., 2008).

En el estudio de Serra et al. (2011) participaron pacientes con EA, dividiéndolos en grupos en función del nivel educacional. Pudieron observar cómo gracias a la reserva cognitiva, las personas con altos niveles educacionales, aunque presentaban pérdidas de la sustancia gris en la corteza entorrinal y polos temporales, típicos de la EA, tenían un mejor rendimiento en las pruebas. Además, estos requerían mayores atroñas cerebrales para expresar los mismos signos de deterioro que los pacientes con menores niveles educacionales.

En sus estudios de neuroimagen, Van Loenhoud et al. (2017) también señalaron el papel protector que ejerce la reserva cognitiva ante la presencia de atrofia cerebral, es decir, de un menor volumen de la sustancia gris, en pacientes con un alto nivel de escolaridad. Estos autores explican este fenómeno basándose en que estos pacientes al poseer un mecanismo de reserva cognitiva alto, mantienen un buen funcionamiento cognitivo, al poder tolerar la carga

patológica. En esta misma línea, Lamotte et al. (2016) evidenciaron que los pacientes con estas características mostraban resultados positivos en el rendimiento de las habilidades visoconstructivas y en tareas de recuperación verbal.

Como hemos comentado en el capítulo anterior, la reserva cognitiva está muy relacionada con la neuroplasticidad (Jones et al., 2011). La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso en adaptarse tanto a nivel neuronal como a nivel cognitivo (Willis et al., 2009). Estos dos conceptos mantienen una interacción entre el sistema nervioso y el entorno durante todo el ciclo vital y facilitan el funcionamiento cognitivo óptimo y la posibilidad de originar estrategias para fortalecer la plasticidad (Fernández-Ballesteros et al., 2007).

El concepto de plasticidad va aumentando el interés de los investigadores por los efectos cerebrales, conductuales y mejoras cognitivas que muestra en las personas mayores con DCL (Baltes y Kliegl, 1992; Fernández-Ballesteros et al., 2005; Singer et al., 2003). Kolb et al. (2011) relacionan el envejecimiento y la demencia con la plasticidad cerebral, asociando las respuestas neuronales que surgen ante la aparición de enfermedades neurodegenerativas. En la EA, como hemos comentado antes, la pérdida neuronal del hipocampo es mucho mayor que en las personas mayores sanas (Coleman y Flood, 1987). Sin embargo, Mirmiran et al. (1996) evidenciaron que la EA conservaba una cierta plasticidad dependiente del uso neuronal. Geddes y Cotman (1989) aunque enfatizan que, al inicio de la enfermedad, la plasticidad podría tener funciones compensatorias.

Stern (2002) sostiene que, en función de la cantidad de reserva, la capacidad de aumentar el rendimiento se verá influenciada por el uso eficaz de las redes neuronales o de las redes neuronales alternativas. Este planteamiento destaca la influencia que tiene el desuso y el uso de las redes neuronales en el envejecimiento y la creencia de que es posible potenciar ese desuso y la plasticidad a través de rehabilitación (Fernández-Ballesteros et al., 2007).

Los últimos estudios sobre la neuroplasticidad proporcionan un enfoque terapéutico dirigido a la estimulación cognitiva (EC). Castillo et al. (2020) comentan que la EC aporta un beneficio terapéutico en el tratamiento de los déficits cognitivos relacionados con la demencia. Según ellos, la EC, es una intervención no farmacológica (desarrollada en el próximo capítulo), que permite la generación de procesos de neuroplasticidad a través de los estímulos neuropsicológicos, pudiendo de esta manera, rehabilitar las funciones alteradas.

## **9. Resumen**

En la edad adulta no es raro encontrar formas patológicas de envejecimiento, es decir, trayectos caracterizados por cambios debidos a las enfermedades relacionadas con la edad, más allá del declive de envejecimiento típico (APA., n.d.).

El envejecimiento patológico, o sin éxito, incluye condiciones de declive moderado de las funciones cognitivas, como en el caso del DCL, y también formas de deterioro cognitivo más avanzadas, que impactan en la autonomía individual y social, como en el caso de las demencias (Moss et al., 2007). El DCL, o trastorno neurocognitivo leve, puede causar fallos en uno o más dominios cognitivos y, en función de las funciones cognitivas afectadas, suele ser clasificado entre DCL amnésico o no amnésico (Anderson, 2019). El DCL afecta entre el 12 y 18% de los mayores de 60 años, y representa un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, con una tasa de progresión elevada entre el 5-6% (Petersen et al., 2010).

El término demencia indica un síndrome, crónico y progresivo, que afecta a múltiples dominios cognitivos, causando cambios a nivel psicoemocional, y representa una de las principales causas de mortalidad y discapacidad de la edad adulta (WHO, 2021). En el sistema de clasificación del DSM-V, la condición demencia se denomina “Trastorno neurocognitivo mayor” y está clasificada en diferentes subtipos (APA, 2013). Entre todas, la demencia de Alzheimer (EA) es la más común. Ésta, junto al DCL, conlleva unos cambios a nivel estructural cerebral que se solapan en las etapas tempranas. Primero se ven afectadas las áreas del lóbulo temporal medio, en particular del hipocampo y de las regiones entorrinales, y la corteza cingular posterior. Por lo tanto, el rasgo principal es el déficit en la memoria episódica, en el recuerdo inmediato y diferido. Sin embargo, no es raro encontrar también cambios en las funciones ejecutivas, en la memoria de trabajo y en la habilidad de atención, sobre todo en las etapas tempranas.

Los síntomas tempranos reflejan específicamente la enfermedad a gran escala de las redes neuroanatómicas, con déficit clínicos coherentes en el lugar neuroanatómico del impacto. Cuando la enfermedad avanza, el deterioro se extiende a otros dominios de la memoria, como la memoria semántica y a otros dominios de la cognición, como el lenguaje y las habilidades visoespaciales, y el individuo pierde su autonomía. No obstante, gracias a los fenómenos de



reserva cognitiva y neuroplasticidad es posible que en algunos individuos la patología no se manifieste a lo largo del tiempo. Estos dos fenómenos dependen de la edad y de factores individuales, como características psicosociales, las cuales se consideran predictoras.

En el caso de la reserva cognitiva el concepto de compensación juega un papel importante, como en el caso de la compensación implícita, es decir estructural, o explícita, a través de estrategias conductuales. Además, esta representa un factor protector contra la atrofia cerebral y otras patologías. Mientras que la neuroplasticidad, un concepto relacionado con la reserva, permite adaptarse tanto a nivel cognitivo como neuronal, permitiendo que los individuos optimicen su posibilidad de originar estrategias, y de compensar la enfermedad. Gracias a estos los estudios se está proporcionando un enfoque terapéutico dirigido a la estimulación cognitiva (EC), esta intervención permite la generación de procesos de neuroplasticidad a través de los estímulos neuropsicológicos, pudiendo de esta manera, rehabilitar las funciones alteradas.



# CAPÍTULO 3

## *TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS Y ESTIMULACIÓN POR CORRIENTE DIRECTA*

---



## **1. Tratamientos no farmacológicos.**

En relación a la evidencia científica de los tratamientos farmacológicos, aunque han mostrado hallazgos interesantes, actualmente hay un estancamiento en sus resultados ya que no hay avances significativos que logren minimizar el deterioro de las capacidades cognitivas de los pacientes con demencia (Fink et al., 2018). Medicamentos como la rivastigmina, la galantamina, el donepezilo, o la memantina, aunque pueden temporalmente reducir los síntomas que manifiesta la demencia, sus resultados han demostrado ser poco eficaces, limitados y heterogéneos (Alzheimer's Association, 2018).

En este marco de resultados, cobra fuerza el concepto de terapia no farmacológica (TNF) referido a una intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada, replicable y potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante, mejorando la calidad de vida de las personas sanas o enfermas (Alves et al., 2013; Alzheimer's Association, 2018; Tárraga, 1997).

Uno de los objetivos principales de los tratamientos no farmacológicos en la demencia es el mantenimiento de las funciones cognitivas a través de procedimientos terapéuticos que

estimulan las áreas cognitivas, emocionales, sociales y físicas del individuo (Pino y Escárcega, 2016).

Es clave señalar que las TNF han de estar basadas en el método científico para ofrecer intervenciones eficaces; Olazarán et al. (2010), señalan que las TNF se han desacreditado en varias ocasiones por verse afectadas una serie de limitaciones, como por ejemplo, por la utilización de grupos pequeños y mal definidos en las investigaciones, por una mala organización y la ausencia de un protocolo del uso, proceso y condiciones de las sesiones, por la ausencia de un modelo teórico, y falta de medidas ciegas para evaluar los resultados, etc. Sin embargo, estas técnicas a diferencia de las farmacológicas, muestran beneficios eficaces, pocos efectos secundarios y una aplicación flexible a las particularidades de los individuos. Por ese motivo, son una buena elección en las intervenciones. Tras aplicar diferentes TNF, se ha comprobado la eficacia especialmente en la estimulación cognitiva en personas que padecen EA (Aguirre et al., 2013).

La Estimulación Cognitiva es un conjunto de técnicas y estrategias que pretenden optimizar el rendimiento del funcionamiento de las diversas capacidades y funciones cognitivas (percepción, atención, memoria, lenguaje, etc.) a través de una serie de situaciones y actividades determinadas que se estructuran en base a un programa de intervención. La estimulación cognitiva, se basa en la característica de plasticidad cerebral que tiene el sistema nervioso, como hemos comentado antes, en la vejez, el cerebro está capacitado para adaptarse y reorganizarse estructuralmente y funcionalmente a través de las experiencias, facilitando así el mantenimiento de las funciones o posibilitando un nuevo desarrollo de las funciones cognitivas que asegure una buena calidad de vida (Espert Tortajada y Villalba Agustín, 2014).

Existe una amplia literatura de programas basados en la estimulación cognitiva para la demencia que han obtenido buenos resultados en el mantenimiento cognitivo y la mejora de la calidad de vida (Di Nuovo et al., 2020; Dyer et al., 2018). Por ejemplo, Tsantali et al. (2017) utilizando un programa de estimulación cognitiva para la memoria, consistente en 32 sesiones grupales de 4 meses de duración, dirigido a personas con enfermedad de Alzheimer moderada, encontraron una progresión más lenta del deterioro. Kolanowski et al. (2016) con un programa de estimulación cognitiva de 4 semanas para personas con demencia donde se realizaron 5 sesiones individuales de 30 minutos, encontraron mejores puntuaciones en las funciones ejecutivas. Tarraga et al. (2006) concluyeron que la estimulación cognitiva mejora la cognición

en personas con demencia de Alzheimer tras un programa de 24 semanas con 5 sesiones semanales, aunque este efecto se atenúa con el tiempo.

Otras TNF señaladas por su eficacia en el ámbito cognitivo y de aplicación en adultos mayores son el entrenamiento cognitivo, la rehabilitación cognitiva y la terapia de orientación a la realidad. El entrenamiento cognitivo, tiene como objetivo aumentar el rendimiento cognitivo y se apoya en programas cognitivos relacionados con el aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas específicas (Jean et al., 2010). La Rehabilitación Cognitiva implica el aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas a través del uso de estrategias individualizadas, con la finalidad de mantener o recuperar capacidades funcionales. Se trata de unas actividades terapéuticas y dinámicas, diseñadas con el fin de reducir los déficits cognitivos tras una lesión o enfermedad (Wilson, 2002). Se ha aplicado en deterioro cognitivo leve y demencias muy iniciales buscando la potenciación de aquellas habilidades cognitivas que la persona mantiene intactas (Arroyo-Anlló et al., 2012; Wilson, 2002). La Orientación de la Realidad, busca la reorientación temporal, espacial y personal de la persona, generalmente se usa con personas que sufren demencias. El objetivo principal es que el individuo compense o reaprenda datos sobre sí mismo, favoreciendo de esta manera, su identidad personal (Spector et al., 2004). Esta técnica proporciona efectos positivos conductuales y cognitivos al disminuir la confusión y desconexión del medio (Spector et al., 2004).

Además de las TNF comentados anteriormente, que se dirigen más a los aspectos cognitivos, existen otras terapias dentro de la TNF que trabajan otros aspectos determinantes en la calidad de vida de los pacientes con deterioro cognitivo y demencia tipo Alzheimer:

- El entrenamiento de Actividades de la Vida Diaria (AVD), es gradual y consiste en guiar y ayudar únicamente cuando sea necesario con el fin de que el paciente consiga mantener su autonomía en las actividades.
- La musicoterapia, la música ya sea de forma pasiva o activa, estimula cognitivamente. Además, provoca motivación, refuerzo afectivo y activación física.
- Las terapias de apoyo y psicoterapia, ayudan a sostener las pérdidas que pueden darse en el envejecimiento a través de estrategias cognitivo-conductuales.
- Las intervenciones conductuales, aquí se refuerzan las conductas adaptativas y se cambian las que no son adaptativas (Pino y Escárcega, 2016).

- Las intervenciones sensoriales, donde se aplica la estimulación multisensorial, basándose en técnicas no farmacológicas de ambientación. Estas estimulan los sentidos: visuales, olfativos, gustativos, auditivos o táctiles, con la finalidad de favorecer las operaciones cognitivas o de mejorar la afectividad o la conducta (De Macedo et al., 2015). Este tipo de estimulaciones pueden reducir el deterioro intelectual tanto en personas mayores sanas (Reijnders et al., 2013) como personas mayores que sufren algún tipo de demencia (Aguirre et al., 2013).
- Terapia con animales, con utilización de animales de compañía para motivar al paciente y provocar una mejoría global (cognitiva, afectiva y social).
- El ejercicio físico, con el objetivo de mantener el cuerpo activo y mejorar la resistencia, la flexibilidad, el equilibrio y la coordinación.

Finalmente, en los últimos años, la Terapia de Reminiscencia está teniendo un fuerte impacto en el ámbito de los adultos mayores (Satorres et al., 2021) y de las demencias (González et al., 2015). Este tipo de terapia trabaja la memoria episódica y biográfica a largo plazo (Meléndez et al., 2018). Para ello, antes es importante adaptar la intervención a la edad, cultura y personalidad del individuo, y se debe conocer la biografía de la persona.

Según Webster (2003), la reminiscencia es el recuerdo y la interpretación presente de acontecimientos vitales pasados, que hemos experimentado en algún momento de nuestra vida. Al traer al presente a nuestra conciencia estos acontecimientos pasados, podemos darles un sentido. Esta terapia tiene el objetivo de mejorar la calidad de vida y aumentar el bienestar de las personas, favoreciendo y ayudando a potencializar la identidad de la persona expresando sus experiencias pasadas (Laborda Soriano, 2002). Además, este tipo de terapias benefician a la persona a tener una mejor adaptación en el envejecimiento (Butler, 1963).

## **2. Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS).**

Dentro del ámbito clínico, además de las señaladas en el apartado anterior, existen otras técnicas de estimulación cognitiva como la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS). Esta técnica está enmarcada en las intervenciones no farmacológicas y se basa en la idea de la



capacidad de modular la actividad cortical e impulsar mecanismos de neuroplasticidad (Boggio et al., 2012).

La estimulación transcraneal por corriente directa no invasiva (tDCS), es una técnica de neuromodulación no invasiva, donde se aplican corrientes eléctricas continuas de baja intensidad en áreas de la corteza cerebral, a través de dos o más electrodos colocados en el cuero cabelludo, logrando facilitar o inhibir la actividad espontánea de las neuronas (Brunoni et al., 2012; Montenegro et al., 2017; Woods et al., 2016). Por lo tanto, la modulación de la excitabilidad de las neuronas puede obtenerse al manipular el potencial de la membrana de las neuronas corticales hacia la hiperpolarización o despolarización (Nitsche y Fregni, 2007), consiguiendo potencializar o inhibir el funcionamiento cerebral (Nitsche et al., 2008). A partir del desarrollo del manual de seguridad y la ausencia de efectos adversos graves, esta técnica se ha convertido en un instrumento interesante para el estudio de los efectos de la estimulación cerebral local en las funciones cognitivas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con lesiones del sistema nervioso central (Utz et al., 2010).

Históricamente y revisando la literatura científica, los efectos de la administración de corriente eléctrica se conocen desde hace más de doscientos años (Nitsche et al., 2008). En la época Romana, Scribonius Largus señaló los beneficios de aplicar un pez eléctrico (el Torpedo) sobre el cuero cabelludo para aliviar fuertes dolores de cabeza (Brunoni et al., 2012). Más adelante, Galeno de Pérgamo y Plinio el Viejo obtuvieron hallazgos similares. El médico musulmán Ibn-Sidah propuso tratar la epilepsia tras el siluro eléctrico en el siglo XI (Brunoni et al., 2012). En el siglo XVIII, tras el descubrimiento de la pila eléctrica, se pudieron evaluar mejor los efectos de la estimulación transcraneal. Se descubrió que al estimular con corrientes eléctricas en periodos de tiempo variables se conseguían distintos efectos fisiológicos (Brunoni et al., 2012). Aldini, fue el primero que documentó de manera sistemática la administración clínica de las corrientes galvánicas, con el objetivo de tratar la melancolía grave (Brunoni et al., 2012).

Luego, la comunidad científica perdió el interés por la tDCS tras el descubrimiento de la terapia electroconvulsiva por parte de Bini y Cerletti en la década de 1930 (Utz et al., 2010). Sin embargo, en los años 1960 surgieron estudios que demostraron que a través de la tDCS es posible afectar las funciones cerebrales por efecto de la modulación de la excitabilidad cortical

(Albert, 1966a, 1966b). En sus estudios con animales, Albert (1966a, 1966b) descubrió que administrando una corriente catódica en la corteza medial de la rata se inhibía la retención, mientras que la aplicación de una corriente anódica aceleraba la habilidad de consolidación mnésica (Albert, 1966a, 1966b). A pesar de estos descubrimientos se volvió a abandonar el interés por la tDCS por la llegada de los tratamientos psicofarmacológicos (Utz et al., 2010).

Fue a finales del siglo XX cuando esta técnica fue reevaluada, gracias a los estudios pioneros de Priori et al. (1998) y de Nitsche y Paulus (2000). Estos autores demostraron en los seres humanos que administrando corrientes eléctricas directas de baja intensidad por vía transcraneal en la corteza motora se podían eficazmente aportar cambios bidireccionales y polaridad dependientes en las áreas corticales. Específicamente se notó como estimulando con corriente directa de polaridad anodal se obtiene un aumento en la excitabilidad cortical, mientras que aplicando una corriente catodal este efecto disminuye (Nitsche y Paulus, 2000; Priori et al., 1998). Además, los estudios previos con animales mostraron que la inducción de cambios en la actividad cerebral y en la excitabilidad cortical pueden permanecer dentro de largos periodos de tiempo después de la estimulación con electrodos intracerebrales o epidurales (Bindman et al., 1964). Estos efectos de larga duración están relacionados con la síntesis proteica y con cambios químicos en el microambiente intracelular (Nitsche et al., 2008).

En resumen, la tDCS consiste en una técnica no invasiva, económica, de uso sencillo y exenta de efectos adversos. Puede ser administrada fin de variar la excitabilidad cerebral (Utz et al., 2010). A tal fin, se aplican corrientes directas débiles (1-2 miliamperios; mA) que modifican el potencial de reposo de las neuronas corticales a través de dos electrodos, es decir, un ánodo y un cátodo, en distintas zonas del cráneo. La tDCS no solo aporta efectos durante su administración, sino que también efectos posteriores importantes (Nitsche y Paulus, 2001) que dependen de la duración de la estimulación. Por estas razones la tDCS se considera como un recurso prometedor para las investigaciones en el aprendizaje, en la neuroplasticidad y en la neurorrehabilitación (Utz et al., 2010).

Como se ha comentado antes, la tDCS administra la corriente directa sobre el cuero cabelludo tras un aparato “estimulador” de corriente constante. Se trata de una batería de 9 voltios, y mediante un pequeño transformador, por lo general, se administra la corriente hasta 2 miliamperios (mA). En este aparato van conectados unos electrodos de diferentes polaridades

(ánodo y cátodo) (Iyer et al., 2005, Nitsche y Paulus, 2000; Nitsche y Paulus, 2001). Los electrodos están hechos de goma o caucho conductores, que habitualmente tienen un tamaño de entre 20-35 cm<sup>2</sup> (Filmer et al., 2014). Generalmente se aplica este tamaño para que resulte una densidad de corriente de 0,03-0,08 miliamperios (mA)/cm<sup>2</sup> cuando se utilizan con una corriente de 1-2 mA. Aunque, otros estudios han sugerido que a través de un tamaño de electrodo menor es posible que los efectos del electrodo se concentren más en la zona de estimulación (Utz et al., 2010). No obstante, aún no existe un consenso sobre el tamaño ideal de los electrodos. Los electrodos se colocan sobre esponjas sintéticas mojadas con solución salina para no correr el riesgo de provocar reacciones químicas en el punto de contacto entre el electrodo y la piel (Nitsche et al., 2003b).

Hay dos tipos de montajes, los unipolares, los cuales presentan un electrodo, negativo o positivo sobre el cuero cabelludo, mientras que el otro se localiza en alguna zona extracefálica y los bipolares, en los cuales ambos electrodos se encuentran en posiciones cefálicas (Montenegro et al., 2017). La eficacia de la estimulación depende del posicionamiento de los electrodos, que determina la distribución espacial y la dirección del flujo de corriente (Utz et al., 2010). En esta línea Reinhart et al., (2017) resaltan que, según la región a estimular, varía el campo eléctrico y el gradiente iónico que produce la tDCS.

Los estudios clásicos utilizaban un ánodo y un cátodo colocados en función de la habilidad cognitiva de interés, pero también se puede aplicar un ánodo y dos cátodos (Miranda et al., 2006) o dos ánodos y dos cátodos (Ferrucci et al., 2008). En algunos casos, para evitar confusión debida a dos referencias cefálicas, suelen recomendar colocar un electrodo como referencia extra cefálica (por ejemplo, la parte superior del brazo derecho (Cogiamanian et al., 2007)). Sin embargo, al aumentar la distancia entre los electrodos incrementa el del flujo de corriente en el cerebro y de la profundidad de la densidad de corriente (Miranda et al., 2006). No obstante, ninguna de las ubicaciones resulta ser una localización perfecta para estudio, ya que no se puede evitar la influencia de otras regiones cerebrales (Reinhart et al., 2017). El tamaño, la polaridad y la posición de los electrodos, la intensidad de la corriente aplicada y las propiedades del tejido en la zona estimulada influyen sobre la densidad de corriente cortical (Wagner et al., 2007). Aproximadamente el 45% de la corriente suministrada al cráneo llega a la superficie de la corteza (Rush y Driscoll, 1968).

La colocación de los electrodos debe estar basada en los sistemas internacionales de colocación de electrodos. El Sistema Internacional 10/20 es un método reconocido internacionalmente para describir la ubicación de los electrodos sobre el cuero cabelludo. El sistema se basa en la relación entre la ubicación de un electrodo y el área subyacente de regiones cerebrales. Los números 10 y 20 se refieren al hecho de que la distancia entre el electrodo adyacente es del 10% o 20% de la distancia total frontal-posterior o derecha izquierda del cráneo. El desarrollo de sistemas de hardware EEG multicanal ha dado como resultado la disponibilidad y el uso frecuente de una mayor densidad de electrodos EEG con una resolución espacial mejorada. Por lo tanto, la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica propuso y aceptó como estándar una modificación, denominada sistema 10-10 (Acharya et al., 2016).

Después de la colocación de los electrodos, la intensidad de corriente aumenta con una “rampa” al nivel elegido. Durante el proceso los sujetos suelen sentir un leve cosquilleo, pero esto en breve desaparece, cuando la intensidad de la corriente es inferior a 1,5 mA (Hummel y Cohen, 2005). En la estimulación *sham* o simulada, utilizan el mismo montaje que en la estimulación real, y la intensidad de la corriente aumenta en ambas condiciones en forma de rampa, pero gradualmente se apaga después de unos segundos. Esto hace que los sujetos no puedan distinguir entre la estimulación real y el placebo (Utz et al., 2010). Por esta razón esta técnica resulta un recurso de investigación en el campo de la neurorrehabilitación y la neurociencia cognitiva al poder comparar los resultados con un grupo control y placebo. Es importante señalar que pueden minimizarse los posibles efectos adversos (más adelante se detalla los posibles efectos adversos) si se aplican estos periodos de rampa al principio y al terminar el periodo de estimulación, incrementando y reduciendo el voltaje conforme se aplica la tDCS.

Hoy en día no hay una clara explicación de los mecanismos de acción de la tDCS. Sin embargo, hay evidencia consistente sobre los efectos de la estimulación anodal y catodal. Mediante la tDCS se genera un campo eléctrico, en concreto tras la estimulación anodal (polo positivo) las membranas neuronales se despolarizan, incrementando la tasa de disparo espontáneo y la excitabilidad de las neuronas corticales, viceversa, a través de la estimulación catodal (superficie negativa) las membranas de las neuronas se hiperpolarizan, conduciendo a la disminución de la tasa de disparo neuronal y la excitabilidad (Reinhart et al., 2017; Utz et al.,

2010;). Generalmente la diferencia de potencial entre el ánodo y cátodo crea una fuerza electromotriz que impulsa a los iones cargados positivamente, como, por ejemplo: el potasio, el calcio y el sodio; lejos del ánodo y cerca del cátodo y viceversa con los iones cargados negativamente, como por ejemplo el cloro (Reinhart et al., 2017). Por lo tanto, el efecto de la tDCS se emite en un área diana que está parcialmente determinada por la polaridad de la estimulación (Nitsche et al., 2015). La estimulación sostenida durante unos minutos induce alteraciones fisiológicas que duran varias horas o más de 1 día (Monte-Silva et al., 2013). La estimulación repetida causa alteraciones a largo plazo en la plasticidad sináptica, un proceso importante y relacionado con el aprendizaje y la formación de la memoria (Stagg y Nitsche, 2011).

Aunque los gradientes iónicos sean relevantes para entender los efectos que causa la tDCS, no se puede atribuir los efectos únicamente por los cambios del potencial eléctrico, ya que, si únicamente existiera ese mecanismo subyacente, al desconectar la estimulación transcraneal, el cerebro volvería a un estado de normalidad rápidamente (Syková y Nicholson, 2008), sin embargo, se puede observar cómo los efectos duran minutos o incluso horas después de desconectar el campo eléctrico. Por ejemplo, Nitsche y Paulus (2001) demostraron largos efectos posteriores de la tDCS, hasta 90 minutos después de la aplicación de la tDCS en la corteza motora, además se ha relacionado la duración de estos con la longitud de la estimulación y de la intensidad de la corriente.

En los estudios farmacológicos se demostró que los bloqueadores de los canales iónicos dependientes del voltaje, conducen a la disminución o eliminación de los efectos durante la administración de la estimulación, mientras que el antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) dextrometorfano anula los efectos a largo plazo de la tDCS (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2003a). Por ello, se asume que los efectos a nivel del potencial de membrana conducen a los efectos a corto plazo de la tDCS, mientras que en los efectos a largo plazo juega un papel importante la modulación de la fuerza del receptor NMDA. Según Liebetanz et al. (2002) y Nitsche et al. (2003a) los efectos secundarios de la tDCS se pueden explicar con los efectos de potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD), fenómenos bien conocidos de neuroplasticidad y dependientes de los receptores NMDA. Sin embargo, Ardolino, et al. (2005) sugieren que los efectos a largo plazo son causados por alteraciones en

la función de la membrana neuronal, posiblemente derivadas por los cambios en el pH y en las proteínas transmembrana. Nitsche et al. (2005) tras un estudio con Estimulación magnética transcraneal (EMT), afirmaron que la estimulación a corto plazo depende de la modificación de los potenciales de membrana en reposo subumbrales. En cambio, los efectos posteriores son inducidos por cambios de facilitación e inhibición intracorticales.

Aparte de la polaridad de la estimulación, los factores como el tipo y la orientación espacial de las neuronas, y la intensidad de la estimulación contribuyen también a la dirección de la modulación cortical. Nitsche et al. (2015) indican la importancia tanto de la duración como de la intensidad de la estimulación en relación a los efectos que produce la tDCS. También, se señalan como aspectos que pueden determinar la efectividad la magnitud y dirección de los electrodos en la corteza cerebral (Antonenko et al., 2019a).

De forma general se puede decir que la tDCS se trata de un procedimiento seguro, manejable y de bajo costo (Boggio, et al., 2012). En relación con sus potenciales efectos secundarios, podemos concluir que es una técnica muy segura, sin ningún efecto secundario importante, siempre que se tengan en cuenta los protocolos de seguridad establecidos internacionalmente en su aplicación (Nikolin et al., 2018).

Generalmente, se recomienda una intensidad de estimulación de máximo 2 mA por un total de 20 minutos (Iyer et al., 2005, Nitsche et al., 2003b). Con dichos protocolos, el grupo de Nitsche et al. (2003a) ha aplicado la estimulación a más de 500 pacientes (20 minutos), sin apreciar la aparición de ningún evento adverso grave. Únicamente algunos sujetos refieren la aparición de una ligera sensación de hormigueo debajo del electrodo durante los primeros segundos de estimulación, o la sensación de un breve destello de luz si la estimulación se activa o desactiva abruptamente. De forma similar, Iyer et al. (2005), también con aplicaciones de 20 minutos, señalan que no se aprecian efectos adversos, a excepción de un leve enrojecimiento transitorio bajo el electrodo de estímulo (se observó en dos de 103 sujetos sanos). Finalmente, algunos sujetos han comentado que se han sentido fatigados durante la estimulación (Poreisz et al., 2007).

En una revisión sistemática se evidenció que al aplicar la tDCS la mayoría de los pacientes no informaron sobre los efectos secundarios, sin embargo, algunos resaltaron una sensación de picazón, un hormigueo, dolor de cabeza, irritación e incomodidad (Brunoni et al.,

2011). En el caso de la irritación puede producirse al terminar la intervención por el contacto con la piel de los productos electroquímicos ocasionados por la corriente directa (Brunoni et al., 2011; Durand et al., 2002). De este modo y basándose en la revisión Matsumoto y Ugawa (2017), se puede concluir que los protocolos estándar han sido utilizados ampliamente en sujetos sanos, así como en pacientes con trastornos neurológicos y psicológicos, y solo se han informado de forma infrecuente de algunos problemas cutáneos transitorios bajo los electrodos, o de discreta cefalea posterior en algún individuo. Estos efectos adversos han sido descritos por los sujetos especialmente cuando se ha administrado la tDCS en las cortezas prefrontal medial, prefrontal lateral, parietal u occipital (Reinhart et al., 2017). Además, en las sesiones múltiples de tDCS se manifiestan los mismos efectos adversos (dolor de cabeza, picor) en los grupos que recibieron estimulación activa en comparación con los grupos de estimulación placebo. Asimismo, los estudios no encontraron ni efectos adversos cognitivos ni indicadores de daño cerebral tras la estimulación con tDCS (Nitsche y Paulus, 2001; Utz et al., 2010).

Por último, es importante tener en cuenta, por razones de seguridad, que la estimulación cerebral no puede ser administrada a sujetos humanos que recientemente se hayan sometido a una neurocirugía cerebral o que tengan implantes metálicos dentro del cerebro. Entre otros criterios de exclusión se incluyen, alta sensibilidad cutánea en el cuero cabelludo y la presencia de signos de epilepsia. Se señala que algunos medicamentos pueden interferir con los efectos de la técnica de tDCS, como los neurolépticos y antiepilépticos, los antidepresivos, los benzodiazepinas y la L-Dopa (Hesse et al., 2007).

### **3. Técnica de la tDCS en adultos mayores sanos.**

En capítulos anteriores se ha comentado que las funciones de la memoria se muestran altamente afectadas en el envejecimiento. Existen varios estudios que demuestran los efectos positivos de la modulación que ejerce la tDCS sobre la memoria en adultos mayores. Muchos de estos estudios respaldan los beneficios de la tDCS apoyándose en las comparaciones de los grupos de tDCS activo y los grupos de tDCS simulados. Recientemente, en el metaanálisis de Huo et

al. (2021) se destacan tres revisiones (Hsu et al., 2015; Inagawa et al., 2019; Summers et al., 2016). Especialmente se ha mostrado un gran impacto en sus resultados de Hsu et al. (2015) y Summers et al. (2015), evidenciando los efectos de la tDCS en las funciones cognitivas, específicamente en la memoria, en los adultos mayores sanos, mientras que la revisión de Inagawa et al. (2019) mostró resultados inconclusos.

En la revisión de Summers et al. (2016) se analizó los efectos de la tDCS anódica sobre las funciones cognitivas en adultos mayores. Se centraron en tres medidas de resultados: memoria y memoria de trabajo (por ejemplo, tarea de memoria de trabajo, tarea de recuerdo, memoria visual y tarea de memoria a largo plazo) (Berryhill et al., 2012; Flöel et al., 2012; Jones et al., 2015; Manenti et al., 2013; Park et al., 2014; Sandrini et al., 2014; Seo et al., 2011), las funciones ejecutivas con la resolución de problemas y toma de decisiones (por ejemplo, tarea de riesgo y tarea de prueba de repetir *No-Go*) (Boggio et al., 2010, Harty et al., 2014) y la producción del lenguaje (por ejemplo, tarea de recuperación semántica de palabras y tarea de denominación de imágenes visuales) (Fertonani et al., 2014; Holland et al., 2011; Meinzer et al., 2013; Meinzer et al., 2014). Finalmente, estos estudios sugirieron que la aplicación de tDCS anódica muestra beneficios a las funciones cognitivas, especialmente en las tareas relacionadas con la memoria y la memoria operativa, con un tamaño del efecto de 0,45.

En los estudios de memoria de trabajo que reúnen esta revisión Summers et al. (2016), Berryhill et al. (2012) obtuvieron mejoras en las tareas visuales y verbales de memoria de trabajo al colocar el ánodo sobre la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC) izquierda o derecha. Jones et al. (2015); al seleccionar la tDCS sobre la corteza prefrontal, parietal o prefrontal/parietal (alterna), la memoria de trabajo mejoró en todos los grupos que recibieron tDCS activo. Park et al. (2014) observó el impacto positivo que genera la tDCS sobre la corteza prefrontal bilateral combinada con el entrenamiento cognitivo en la memoria de trabajo verbal y el rendimiento de la prueba de extensión de dígitos en adultos mayores sanos. Para ello, compararon la tDCS anódica y simulada. Los beneficios de los pacientes que fueron estimulados se mantuvieron pasadas las 4 semanas de la intervención. Seo et al. (2011) presentaron tareas de memoria de trabajo verbal y visoespacial a adultos mayores sanos. Dichos participantes fueron sometidos a tDCS sobre la DLPFC. Se obtuvieron efectos positivos únicamente en las tareas que evaluaban la memoria de trabajo verbal tanto en los tiempos de



reacción como en el rendimiento y precisión de la tarea en comparación con el grupo simulado.

En otras investigaciones que analizan la efectividad de la tDCS en la memoria de trabajo, Hoy et al. (2013) analizaron los efectos conductuales y neurofisiológicos en el rendimiento de la memoria operativa al recibir tDCS sobre la DLPFC izquierda, mientras que el cátodo se colocó sobre la región supraorbital derecha. Estos autores demostraron la mejora de la eficacia del proceso cognitivo en sujetos sanos, si bien debe señalarse que los efectos eran mejores con las sesiones de 1 mA que con 2 mA. Teo et al. (2011) aplicaron a 12 sujetos sanos tres sesiones, la primera con un voltaje de 1 mA, la segunda de 2 mA y la última con *sham*, posicionando el ánodo en la DLPFC izquierda y el cátodo en el área supraorbital contralateral. Se obtuvieron mejoras en la memoria de trabajo, y una mayor exactitud y velocidad en el tiempo de reacción cuando los sujetos recibieron descargas de 2 mA.

En los estudios de Fregni et al. (2005; 2006) y Andrews et al. (2011) se encontraron mejoras en la memoria de trabajo cuando aplicaron la tDCS anódica sobre la DLPFC en sujetos sanos. En este sentido, en el estudio de Dockery et al. (2011) se mostraron efectos positivos en la memoria de trabajo visoespacial y en el de Zaehle et al. (2011) localizaron una oscilación amplificada en las bandas de electroencefalografía (EEG), es decir, en la actividad eléctrica del cerebro, tras aplicar tDCS anódica, provocando un aumento en el rendimiento de la memoria de trabajo (Lisman e Idiart, 1995; Jensen y Tesche, 2002).

Ohn et al. (2008) estimularon la DLPFC con el objetivo de estudiar los efectos que producía esa estimulación sobre la memoria de trabajo a través de un estudio cruzado simple ciego con control simulado. Las tareas de memoria de trabajo verbal se vieron altamente mejoradas en el grupo activo en comparación con el simulado. Dicho efecto se conservó 30 minutos después de la estimulación. Teixeira-Santos et al. (2015) realizaron una revisión sistemática con la finalidad de estudiar el impacto de la tDCS en la memoria de trabajo en adultos mayores sanos. Los resultados obtenidos fueron positivos, se dedujo que la tDCS anodal, aplicada a la corteza prefrontal o parietal, puede modular el rendimiento de la memoria de trabajo.

Por otro lado, Stephens et al. (2016) quisieron estudiar los efectos de la tDCS en la memoria de trabajo de forma ecológica a través de las tareas del hogar. Los resultados evidencian mejoras en los entrenamientos de memoria de trabajo, aunque los participantes que

recibieron 2mA de tDCS obtuvieron mayores ganancias y mantuvieron esos beneficios después de un mes en comparación con los que recibieron una estimulación de 1mA.

Arciniega et al. (2018) iniciaron una comparación al aplicar la tDCS entre dos parámetros, un montaje bifrontal y un montaje frontoparietal, con el objetivo de estudiar sus efectos en el rendimiento de la memoria de trabajo. Se realizó una estimulación en línea, mientras desempeñaban una tarea de control de memoria visual a largo plazo y una tarea de memoria visual. Los resultados mostraron beneficios en los participantes que recibieron tDCS unilateral derecha. Únicamente en la tarea de memoria visual se obtuvieron beneficios, y cabe resaltar que, tuvo mayor impacto los resultados de los adultos mayores que presentaban inicialmente una baja capacidad en la memoria de trabajo.

Actualmente, Indahlastari et al. (2021) usaron modelos individualizados procedentes de resonancias magnéticas en adultos mayores para observar los cambios de conectividad funcional tras aplicar la tDCS. Aplicaron la tDCS sobre la DLPFC izquierda y la corteza prefrontal ventrolateral izquierda (VLPFC) con la finalidad de analizar el efecto de estos parámetros en la memoria de trabajo. La evaluación del estudio se basó en dos momentos temporales (línea de base y durante la estimulación) y en dos condiciones (tDCS activa y tDCS simulada). Los resultados mostraron relaciones positivas al aplicar la técnica sobre el DLPFC izquierda activa en comparación con la simulada, pero no se reflejaron cambios en la conectividad funcional de la VLPFC izquierda.

Centrándonos en los estudios que indagan sobre la relación de la tDCS y la memoria, Flöel et al. (2012) al administrar la tDCS anódica sobre la corteza temporoparietal en 20 personas mayores sanas demostraron su beneficio sobre la capacidad de memorizar y retener el aprendizaje de la ubicación de objetos. Además, se verificó un mantenimiento de los efectos una semana después del aprendizaje. En la misma línea, Manenti et al. (2013) se interesaron en estudiar si la estimulación de la tDCS sobre la DLPFC o sobre la corteza parietal logra mejorar la memoria episódica verbal. Los resultados mostraron que la aplicación en ambas posiciones de esta técnica durante la fase de recuperación facilita la memoria episódica verbal. Sugirieron de esta manera que la localización de la tDCS en ambos sitios es beneficiosa al modular las capacidades de memoria episódica a largo plazo en adultos mayores. Por otro lado, Sandrini et al. (2014) investigaron los efectos de la tDCS sobre la DLPFC izquierda en los

recuerdos episódicos existentes a través de la reconsolidación en personas mayores. En sus hallazgos se vieron un aumento de los recuerdos episódicos verbales existentes y una disminución de los olvidos en comparación con el grupo control. En otro estudio, como en el de Chi et al. (2010), se planteó como objetivo incrementar o reducir temporalmente la excitabilidad en la memoria visual, comprobando en sujetos sanos que la estimulación catódica izquierda disminuye la excitabilidad, mientras que la estimulación anódica derecha aumenta la excitabilidad.

Como se ha comentado en capítulos anteriores, es muy común que los adultos mayores muestren dificultades para recordar nombres propios (Leirer et al., 1990). En general, la memoria asociativa disminuye en el envejecimiento normal (Howard et al., 2006; Yonelinas et al., 2007), sobre todo las tareas que requieren relacionar rostros y nombres. Los estudios de Marshall et al. (2004) y Javadi y Walsh (2011) revelaron mejoras en los recuerdos declarativos al aplicar la tDCS anódica sobre la DLPFC en personas mayores sanas. Boggio et al. (2009) confirmaron que la actividad de modulación de los lóbulos temporales anteriores con estimulación cerebral tDCS antes o durante una tarea cognitiva dada, es un método efectivo para cambiar el procesamiento de la memoria. Mediante estimulación anódica comprobaron la efectividad para reducir los falsos recuerdos. Además, se ha evidenciado que el recuerdo de nombres y la recuperación de palabras tras aplicar tDCS anódica sobre los lóbulos temporales mejora en pacientes mayores (Fiori et al., 2011).

En el estudio de Ross et al. (2010) tras la aplicación tDCS sobre lóbulos temporales anteriores mejoró el recuerdo de nombres propios de caras famosas en adultos jóvenes. Más adelante, Ross et al. (2011) decidieron estudiar si la eficacia de la tDCS modula el recuerdo de los nombres propios de personas conocidas y lugares cuando se aplica sobre los lóbulos temporales anteriores en adultos mayores. Se encontraron resultados similares al estudio anterior, aunque en cierto modo, la modulación del rendimiento del recuerdo en los adultos mayores obtuvo más beneficios, dado que el envejecimiento se ve afectado por una disminución normal del recuerdo de nombres propios (James, 2006; James et al., 2008).

Por otro lado, Diez et al. (2017) observaron una reducción sustancial de los falsos recuerdos después de la estimulación anódica sobre los lóbulos temporales anterior izquierdo. Esta intervención puede funcionar como un centro de integración al procesar materiales

verbales relacionados de forma asociativa en el contexto del aprendizaje episódico.

Actualmente, Fresnoza et al. (2022) destacaron el problema que padecían las personas mayores al memorizar y recuperar los nombres propios. Otro tipo de información personal, como, por ejemplo, la profesión, puede no verse tan afectada al ser procesada esa información de manera distinta. Estos autores les dan un papel muy importante a los lóbulos temporales anteriores, específicamente expresan que el recuerdo de los nombres propios está relacionado con los lóbulos temporales anterior izquierdo. De esta manera, se dispusieron a estimular esta región con la tDCS y mostraron a través de los resultados mejoras en la recuperación de los nombres propios en los adultos mayores.

En otro estudio reciente, Meléndez et al. (2021) comprobaron que la tDCS en general aumentaba la capacidad del reconocimiento verdadero y disminuía los recuerdos falsos en adultos mayores sanos. Compararon un grupo activo y un grupo estimulado. Al grupo activo se le administró estimulación anódica a 2 mA durante 20 min sobre la DLPFC y una tarea de evaluación que estimaba el reconocimiento verdadero y falso. Estos autores concluyeron, tras los resultados, que la estimulación mejoraba el recuerdo al aumentar el número de elementos que los adultos mayores recordaron y reducir los errores de memoria.

Chow et al. (2021) sostienen que escuchar música autobiográficamente destacada despierta recuerdos personales del pasado y la estimulación mejora durante un tiempo la capacidad de la memoria. Por ello, realizaron un estudio donde combinaron los efectos de la tDCS y escuchar música. Administraron tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Analizaron tres condiciones: tDCS activa con escucha de música de manera simultánea, tDCS simulado con escucha de música o solamente tDCS. Evaluaron la memoria de trabajo, a través de la tarea de extensión de dígitos, y la memoria de reconocimiento, a través de la tarea de reconocimiento auditivo de palabras. Respecto a las tareas de memoria de trabajo se obtuvieron efectos positivos en el intervalo de dígitos en orden inverso en los participantes que recibieron estimulación activa mientras escuchaban música. Si bien no se encontraron efectos significativos en el reconocimiento auditivo de palabras, sí se mostraron cambios en la actividad neuronal subyacente en la memoria de reconocimiento después de escuchar música mientras reciben estimulación en comparación con los otros grupos. De esta manera, estos autores sugieren que esta combinación de neuroestimulación puede ser útil para mejorar el

rendimiento cognitivo en los adultos mayores sanos.

Tanto en la memoria declarativa como en la implícita, la tDCS muestra cambios significativos positivos. De Vries et al. (2011) revelaron mejoras en el aprendizaje implícito de una gramática artificial en sujetos sanos suministrando la tDCS sobre el área de Broca. Además, hay evidencias de que la estimulación anodal, pero no la catodal, en la corteza prefrontal izquierda mejora el aprendizaje de la clasificación implícita (Kincses et al., 2004).

Siguiendo con los beneficios que puede aportar esta técnica al aprendizaje, en el laboratorio de Investigación de la Fuerza Aérea, en la Base Wright-Patterson, en Estados Unidos, se realizó un experimento con el objetivo de analizar si la tDCS puede potencializar la productividad del personal militar. Los resultados mostraron incrementos en el rendimiento del potencial de aprendizaje y en la atención. En este estudio al entrenar el rendimiento de la atención, se situaron los electrodos en la DLPFC y se pudo observar que las personas que fueron estimuladas por la tDCS no reducían su nivel de concentración y atención en todo el tiempo que duraba la prueba. Respecto al potencial de aprendizaje, los investigadores pensaron que para obtener resultados óptimos era mejor estimular la corteza motora al mismo tiempo que el sujeto realizaba la actividad virtual, pero después de la simulación, decidieron suministrar la tDCS a la inversa con la finalidad de hiperpolarizar la actividad de la corteza prefrontal, implicada en el pensamiento consciente. Se observaron diferencias entre el grupo control y los sujetos estimulados de un 250% (Young, 2014).

Otros estudios han observado los beneficios que la tDCS puede aportar en el aprendizaje de las personas. El estudio de Kincses et al. (2004) aplicó la estimulación en el prefrontal izquierdo y la corteza visual primaria observándose que con solo 10 minutos de estimulación anódica aumentaba el aprendizaje implícito. Flöel et al. (2008) aplicaron la estimulación durante 20 minutos con un voltaje de 1 mA sobre la parte posterior del área perisilviana izquierda con el objetivo de mejorar el aprendizaje verbal asociativo. Estos autores plantearon tres condiciones: tDCS anódica, tDCS catódica y una sesión simulada. Observaron que la anódica mejoraba los resultados en relación a las otras condiciones con una reducción significativa de los tiempos de respuesta. Además, los resultados revelaron que la técnica también enriquece el aprendizaje del idioma.

Coffman et al. (2012) demostraron que la aplicación de la tDCS en sujetos sanos mejora

el rendimiento durante el aprendizaje en una actividad de detección de objetos visuales difíciles. Situaron el ánodo en la posición F10 y el cátodo en la parte superior del brazo izquierdo, durante 30 minutos. Concretamente, se observó una mayor exactitud al clasificar y localizar los objetos, y, además, aquellos participantes que fueron estimulados con un voltaje de 2 mA tuvieron mejores puntuaciones que aquellos que recibieron 1 mA. Se demostró de esta manera una correlación entre los cambios de comportamiento con el aprendizaje y la intensidad de los voltajes que recibe el sujeto.

Sandrini et al. (2016) demostraron que al ser aplicada la estimulación en la DLPFC izquierda durante la fase de aprendizaje aumentaba el recuerdo tardío del material verbal episódico en personas mayores. En este estudio de doble ciego, el 50% recibieron estimulación y el otro 50% *sham*, comprobando que la estimulación anódica mejoraba la evocación de los recuerdos episódicos, y obteniéndose diferencias en el recuerdo demorado en comparación con los participantes que recibieron placebo.

Actualmente, Perceval et al. (2020) analizaron los efectos de la tDCS multisesión en la consolidación de la memoria, el aprendizaje, y el mantenimiento del contenido de la memoria novedosa. Los adultos mayores realizaron un paradigma de aprendizaje asociativo verbal durante cinco días mientras recibían estimulación sobre la corteza prefrontal izquierda. Los resultados revelaron mejoras en el aprendizaje y la memoria. Cada día al aplicar la tDCS multisesión activa aumentaba el rendimiento de recuperación después de la intervención. Los beneficios se mantuvieron al día siguiente, a la semana y a los tres meses. Estos autores sugirieron, a través de los resultados, que los adultos mayores sanos habían mostrado un mayor rendimiento en las capacidades de aprendizaje, pudiendo la tDCS disminuir el declive característico en la vejez.

Siguiendo con la revisión Summers et al. (2016), en los estudios que se centran en la producción del lenguaje, Fertoni et al. (2014) investigaron si la tDCS afectaba en los adultos mayores sanos al realizar una tarea de denominación. Se aplicó la tDCS sobre DLPFC en adultos mayores. Aplicaron dos tipos de procedimientos, en línea y fuera de línea. Los hallazgos revelaron una reducción de los tiempos de reacción verbal y mejoras en el rendimiento de denominación, aunque solamente en los participantes a los que se le administró la tDCS en línea. Estos autores sugirieron la idea de que el procesamiento de recuperación léxica puede

modularse únicamente si se aplica la estimulación a una red neuronal activa. Holland et al. (2011) registraron las respuestas neuronales y las conductuales a través de la combinación de la tDCS anódica sobre el frontal izquierdo y una resonancia magnética funcional (fMRI) de nombres de imágenes. Los resultados revelaron que la tDCS presentaba efectos neuronales relevantes en el comportamiento y propios de la región. Las respuestas de denominación fueron más rápidas y se relacionaron con una disminución de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre en el área de Broca. Estos autores resaltan la importancia del área de Broca dentro de la red de nombres normal y los beneficios que muestran la tDCS al trabajar esa región en la neurorehabilitación. El estudio de Meinzer et al. (2013) también combinaron la tDCS y la fMRI. En este caso la tDCS se colocó sobre la circunvolución frontal inferior izquierda. Los adultos mayores tenían la tarea de generar palabras semánticas abiertas. La fMRI registró los cambios provocados por la tDCS a nivel neuronal. Se puede observar cómo la tDCS anódica aumentó el rendimiento de la tarea, pudiendo incluso obtener estos participantes un patrón de conectividad neuronal similar al de los jóvenes. Concluyeron que la tDCS puede revertir durante un tiempo el declive en la cognición, la actividad y conectividad cerebrales característicos del envejecimiento normal.

Meinzer et al. (2014) creen que la tDCS permite el aumento del deterioro del lenguaje, por ello, evaluaron los efectos de la tDCS administrada a la corteza motora primaria. Como los estudios anteriores, en este también emplearon la fMRI para analizar los mecanismos neuronales subyacentes a los efectos de tDCS. Se obtuvieron mejoras en la recuperación de palabras en comparación con el grupo simulado y las imágenes de fMRI mostraron que la tDCS favorece la activación neuronal durante la realización de las pruebas de habla motora, facilitando una recuperación léxica y el procesamiento del habla, aumentando de esta manera el rendimiento de los adultos mayores.

Por último, la revisión de Summers et al. (2015), en los estudios de los beneficios de la aplicación de la tDCS en las funciones ejecutivas, Boggio et al. (2010) presentaron a adultos mayores sanos una tarea de juego donde se trabaja el equilibrio de riesgo y respuestas seguras mientras recibían tDCS anódica sobre DLPFC derecha y tDCS catódica sobre la DLPFC izquierda, tDCS anódica sobre la DLPFC izquierda y tDCS catódica sobre la DLPFC derecha, o estimulación simulada. En este caso, se evidenció que al recibir estimulación en el ánodo

izquierdo y el cátodo en el derecho los adultos mayores eligen respuestas con un mayor grado de riesgo en comparación con los que recibieron simulación o los que recibieron estimulación del ánodo derecho y el cátodo izquierdo. Estos resultados fueron opuestos a unos previos que realizaron con jóvenes. Los jóvenes seleccionaron respuestas menos arriesgadas cuando recibían otro tipo de estimulación. Estos autores propusieron que la modulación de la actividad cortical en jóvenes y ancianos produce efectos conductuales opuestos, apoyando así cambios fundamentales en el procesamiento cognitivo en los ancianos.

Por otro lado, Harty et al. (2014) estudiaron los efectos de la tDCS sobre DLPFC derecho e izquierdo en la conciencia de error en adultos mayores sanos. Cuando se aplicaba esta técnica sobre las regiones DLPFC derechas, mejoró el rendimiento al realizar una prueba computarizada de conocimientos de errores, mostrando de esta manera la evidencia de estas regiones en el mantenimiento de la conciencia en errores.

Otra revisión sistemática más actual, Goldthorpe et al. (2020), se centró en las aplicaciones de la tDCS en la memoria y recopilaron estudios que engloban diversos dominios. Se mostraron efectos positivos al aplicar esta técnica en la memoria de trabajo, episódica, asociativa, semántica y de procedimiento. Principalmente los efectos se relacionaron con la administración de la tDCS sobre DLPFC izquierda, la región temporoparietal y la corteza motora primaria.

En general, los hallazgos comentados sugieren que la aplicación de la tDCS sobre el DLPFC izquierdo o derecho puede compensar el declive de las funciones cognitivas relacionadas con el envejecimiento normal. Sin embargo, el metaanálisis de Galli et al. (2019), por el contrario, al meta-análisis de Huo et al. (2021) no comprobó que la tDCS causará efectos positivos sobre la memoria. Es cierto que en todos los estudios que se recopilaron se hallaban mejoras en al menos una condición de las que analizaron, pero estadísticamente no mostraron evidencias significativas. Estos autores resaltan la importancia que tiene el avance sobre este tipo de investigaciones a nivel teórico y práctico, ya que defendían la idea de que los artículos seleccionado podrían no ser concluyentes al no comprender los parámetros de estimulación específicos y las condiciones experimentales que precisan esta técnica para este tipo de pruebas.



## 4. Técnica de la tDCS en adultos mayores con enfermedades neurodegenerativas.

### 4.1. DCL y Alzheimer inicial.

En los últimos años se ha aumentado el número de investigaciones sobre los efectos de las técnicas de neuromodulación, como la tDCS, en los aspectos cognitivos en las enfermedades neurodegenerativas. Como hemos mencionado anteriormente, hay evidencia prometedora de los beneficios que la tDCS aporta a nivel cognitivo en los sujetos sanos. Por lo tanto, a partir de estos datos, es posible asumir que la tDCS podría tener la capacidad de mejorar la cognición en pacientes con DCL o demencia. En concreto, hoy en día, aunque es limitado, hay un número cada vez mayor de evidencias que sugieren un papel potencial para la tDCS en la mejora de las funciones cognitivas en el DCL. Por ejemplo, en 2017 se publicó una revisión sistemática centrada sobre los efectos de la administración de la tDCS en los síntomas cognitivos en pacientes con DCL y demencia de Alzheimer, que informó de resultados variables (Liu et al., 2017). Sin embargo, de los estudios que cumplían los requisitos, la publicación de Meinzer et al. (2015) fue el único centrado en personas con DCL, aportando resultados prometedores.

Meinzer et al. (2015) administraron una tarea de recuperación semántica de palabras a 18 pacientes con DCL y 18 controles sanos que recibieron tDCS anodal en el área de la circunvolución frontal inferior ventral izquierda o placebo. La corriente aumentó dentro de 10 segundos antes del inicio de unas sesiones de escáner funcional y, la mantuvieron estable hasta el término de una tarea semántica (anodal), o la apagaron después de 30 segundos (placebo). Tras la estimulación *sham*, los pacientes con DCL cometieron significativamente más errores en las pruebas cognitivas en comparación con los controles sanos. Mientras que mediante la estimulación anodal, se observaron mejoras significativas en los pacientes con DCL, con un aumento en las puntuaciones de recuperación semántica de palabras que alcanzaba el nivel de los controles. Al lado de las mejoras conductuales, las neuroimágenes funcionales revelaron una normalización de la activación neuronal durante la ejecución de la tarea, así como en la conectividad funcional en reposo (Meinzer et al., 2015).

Luego, en Inagawa et al. (2019), se realizó una revisión sistemática sobre la aplicación de la técnica de tDCS en los pacientes con DCL y Demencia de Alzheimer, y se sometieron los

estudios a una ulterior meta-análisis. Sin embargo, no encontraron claras evidencias sobre la eficacia de la tDCS anodal multisesión, atribuyendo sus hallazgos a la escasez de número de estudios y a las diferentes medidas utilizadas. Entre los estudios incluidos, los que involucran a personas con DCL muestran beneficios tras la aplicación de la técnica de tDCS (Manenti et al., 2016; Yun et al., 2016). En el estudio de Manenti et al. (2016) investigaron cómo la aplicación de tDCS anodal administrada en el área dorsolateral prefrontal izquierda, más la terapia física durante 25 minutos al día, 5 días a la semana, durante 2 semanas, podrían beneficiar a los pacientes con Enfermedad de Parkinson con DCL, desde el punto de vista cognitivo y motor. En concreto los resultados mostraron un efecto significativo de la tDCS anodal combinada con la fisioterapia en los rendimientos cognitivos en la escala frontal-subcortical PD-CRS, en la escala total PD-CRS y fluidez verbal. A diferencia del grupo de estimulación simulada, sólo el tratamiento con tDCS anodal más fisioterapia indujo una mejora en la puntuación total de PD-CRS. Además, Yun et al. (2016) observaron los efectos de la administración de tDCS longitudinal en pacientes con DCL en las medidas cognitivas y en la actividad metabólica cerebral. El protocolo incluía nueve sesiones de tDCS activo o *sham* a lo largo de tres semanas (tres veces a la semana). Los resultados mostraron un aumento significativo en el metabolismo cerebral a lo largo de las tres semanas de tratamiento con tDCS activo, con mejoras tanto en la satisfacción subjetiva de la memoria como en las estrategias de memoria. Además, el metabolismo cerebral posterior al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de tDCS activo que en el grupo simulado.

Gonzalez et al. (2018) realizaron también una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis para investigar la eficacia de la tDCS sola, o combinada con un training cognitivo en personas con DCL o demencia. Del total de los estudios incluidos, 4 se centraron en pacientes con DCL, por un total de 53 sujetos (Ladenbauer et al., 2017; Manenti et al., 2016; Murugaraja et al., 2017; Yun et al., 2016). En concreto, la administración de la tDCS resultó tener un moderado efecto positivo en la memoria y en el lenguaje en los pacientes con DCL. Por ejemplo, en Ladenbauer et al. (2017) se administró la tDCS para mejorar el declive en la calidad del sueño relacionada a los problemas de memoria de personas con DCL. Los autores administraron un paradigma de tDCS anodal bilateral sobre la DLPFC izquierda y derecha, colocando las referencias en el mastoideo ipsilateral, y luego compararon los resultados con un paradigma de estimulación placebo. A parte de un beneficio en la calidad de las fases del sueño

relevantes para la memoria de los participantes, los autores señalaron unos beneficios en el rendimiento de las medidas de memoria visual debidos a la estimulación. Por otro lado, Murugaraja et al. (2017) realizaron un estudio observacional, incluyendo 11 pacientes con DCL que recibieron tDCS anodal de intensidad de 2 mA y por 20 minutos al día durante 5 días consecutivos, tras un electrodo colocado en la DLPFC izquierda y el cátodo sobre la región supraorbital derecha. Se observaron mejoras significativas en la prueba de deterioro de la memoria de imágenes (PMIT), en el recuerdo inmediato y diferido de los pacientes. Los resultados se mantuvieron cinco días y al mes después de la estimulación.

Otras evidencias prometedoras sugieren un potencial de la aplicación de la tDCS combinada a entrenamientos cognitivos para mejorar el funcionamiento cognitivo de los pacientes con DCL y DCL amnésico (de Sousa et al., 2020; González et al., 2021; Lu et al., 2019). Por ejemplo, Lu et al. (2019) mostraron beneficios de la tDCS combinada a un entrenamiento de memoria de trabajo en medidas de cognición global y específicas en una muestra de 201 adultos mayores con DCL debido a EA. Para la estimulación los autores colocaron el ánodo sobre el córtex temporal lateral izquierdo y cátodo sobre el miembro contralateral superior. Evaluaron la cognición global y los dominios cognitivos específicos mediante la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva (ADAS-Cog), la prueba de fluidez verbal de categorías, la memoria lógica, los dígitos y las pruebas de amplitud visual. Específicamente tras la combinación de tDCS y entrenamiento cognitivo, mejoran el recuerdo diferido, la capacidad de memoria de trabajo, y la memoria lógica.

de Sousa et al. (2020) administraron una combinación entre tDCS anodal activa durante 20 sobre la corteza temporo-parietal derecha y un entrenamiento de memoria episódica asociativa de objeto-localización en pacientes con DCL y en adultos mayores sanos. Los resultados mostraron un beneficio tras la aplicación de tDCS anodal en el éxito del entrenamiento solo en los pacientes con DCL, pero no se observó un mantenimiento después de un mes. Los análisis exploratorios sugieren un impacto positivo en el rendimiento en línea, pero un efecto negativo en el rendimiento fuera de línea en los pacientes con DCL. Además, los autores indicaron que los pacientes con bajo rendimiento inicial mostraban un mayor beneficio de la tDCS anodal, concluyendo que el entrenamiento cognitivo en el DCL puede ser mejorado por la tDCS anodal.

González et al. (2021) indagaron, tras un estudio de pruebas controladas aleatorizadas los efectos de un tratamiento tDCS combinado con un entrenamiento cognitivo a unos participantes mayores con DCL. Los participantes fueron aleatorizados a tres grupos: las personas que realizaron un entrenamiento cognitivo más estimulación activa, las personas que recibieron tDCS *sham* más un entrenamiento cognitivo y las personas que únicamente realizaron un entrenamiento cognitivo. En este estudio colocaron el ánodo sobre la DLPFC izquierda y el cátodo en el músculo braquiorradial contralateral. Los tres grupos mejoraron en las puntuaciones de cognición global y de memoria cotidiana, manteniéndose estables estas mejoras en el seguimiento, con tamaños de efecto mayores en el grupo que recibió tDCS y un entrenamiento cognitivo. El entrenamiento cognitivo, condujo a mejoras, especialmente a favor de la combinación con la estimulación tDCS en las actividades de atención y memoria de trabajo con una disminución de los tiempos de finalización y reacción.

Recientemente, Manenti et al. (2020) comprobaron el efecto de la tDCS anodal en la DLPFC izquierda en la memoria episódica en adultos mayores con DCL amnésicos, después de un recordatorio contextual. Primero, los participantes aprendieron una lista de palabras, luego a las 24 horas recibieron una estimulación tDCS (activa o *sham*) tras un recordatorio contextual. 48 horas y un mes después de la sesión de aprendizaje se evaluó la recuperación de la memoria en recuerdo libre y en reconocimiento. En concreto, se observaron mejoras en la memoria de reconocimiento en los sujetos que recibieron estimulación activa en comparación con la estimulación *sham*. Por ello, la tDCS resulta una técnica prometedora en la intervención de la memoria episódica en los DCL amnésicos.

Por lo que se refiere a las últimas evidencias que señala la literatura, Chen et al. (2022) publicaron una revisión y meta-análisis evaluando los efectos de la tDCS en el deterioro cognitivo en pacientes con DCL y EA de leve a moderada. En concreto los hallazgos del meta-análisis destacan que, en comparación con el tratamiento de tDCS placebo, el tratamiento con tDCS activa mejoró significativamente la función cognitiva global de los pacientes con EA y DCL. Sin embargo, no encontraron mejoras en los síntomas conductuales, la memoria de reconocimiento, la atención y las funciones ejecutivas. Además, estos autores sugirieron que al aplicar el tratamiento en las áreas cerebrales relacionadas con el lóbulo temporal la estimulación resulta más eficaz. Entre todos, se observaron mayores beneficios en los sujetos con EA, respeto

a los pacientes con DCL. Aun así, este reciente meta-análisis aporta importantes pruebas de la mejora cognitiva de la tDCS en pacientes con DCL y EA de leve a moderada.

Dos estudios incluidos en la revisión de Chen et al. (2022) investigaron los efectos de la combinación de la tDCS y entrenamiento cognitivo en muestras de pacientes con DCL (Das et al., 2019; Martin et al., 2019). Por ejemplo, Martin et al. (2019) estudiaron los beneficios de la tDCS complementaria a un entrenamiento cognitivo para mejorar los beneficios de la memoria. Los 68 participantes fueron aleatorizados a dos condiciones: una condición de tDCS activa, con una intensidad 2 mA durante 30 minutos y de 0,016 mA durante 30 minutos, y una condición tDCS placebo con una intensidad de 0,016 mA durante 60 minutos. Todos los participantes realizaron un entrenamiento cognitivo de manera combinada a la estimulación durante 15 sesiones a lo largo de un período de 5 semanas. En el post tratamiento, el grupo que recibió un entrenamiento cognitivo más la tDCS activa mostró mejoras significativas en la Tarea de Aprendizaje Verbal de California en comparación con el grupo placebo, aunque no se observaron diferencias entre los grupos. En el seguimiento de 3 meses, ambos grupos mostraron mejoras en la memoria en comparación con el pretratamiento, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos. Los autores concluyeron que la combinación de tDCS activa y el entrenamiento cognitivo no producían una mayor mejora de la memoria en comparación con la condición *sham*. Sin embargo, hipotetizan que la tDCS de baja intensidad (utilizada como *sham*) puede haber contribuido con efectos biológicos.

Luego, en el estudio de Das et al. (2019), combinaron un entrenamiento cognitivo y la tDCS en 22 pacientes con DCL. En concreto aplicaron tDCS anodal en la circunvolución frontal inferior izquierda (IFG) y un programa de entrenamiento de razonamiento *gist* (SMART), comparando a una condición de tDCS *sham* combinada con SMART. Los pacientes completaron ocho sesiones de SMART, por 4 semanas durante 20 minutos antes de cada sesión, y fueron evaluados después de la intervención y a los 3 meses. Los resultados muestran mejoras en las funciones ejecutivas en las personas que recibieron estimulación más el SMART, por lo tanto, no se pudieron apreciar efectos positivos tras la tDCS a nivel cognitivo. Sin embargo, sí se observó un hallazgo clave de la investigación en el aumento del flujo sanguíneo hacia la corteza frontal media derecha tras la administración de tDCS a la IFG izquierda más el SMART.

Las otras evidencias citadas por Chen et al. (2022) indagaron los efectos de tDCS sola,

en el DCL (Gomes et al., 2019; Stonsaovapak et al., 2020). Gomes et al. (2019) investigaron los efectos cognitivos de tDCS anodal administrada a 58 participantes mayores de 60 años con DCL. Para la estimulación, aplicaron una corriente de 2 mA durante 30 minutos en 10 sesiones, dos veces por semana poniendo el ánodo en la DLPFC izquierda. Los sujetos fueron evaluados antes y después de las 10 sesiones mediante tareas cognitivas generales y pruebas cognitivas específicas. De los resultados destacan beneficios debidos a la aplicación de la tDCS en las pruebas de funcionamiento ejecutivo y fluidez verbal medidas por el CAMCOG, en el recuerdo de palabras de WMLT. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el grupo de tDCS *sham* para ninguna otra tarea. Stonsaovapak et al. (2020) aplicaron una estimulación anodal DLPFC izquierda, administrando una corriente de 2 mA durante 20 minutos y una estimulación placebo, 3 veces por semana durante 4 semanas. La evaluación tuvo lugar en la primera estimulación, en la última sesión y 4 semanas después del tratamiento. El grupo activo reveló beneficios para la atención visual sostenida en los tres momentos temporales, la memoria de trabajo espacial y la memoria visual después de la primera estimulación, y una disminución del tiempo de reacción en la memoria visual después de 12 sesiones. Además, los beneficios en la atención visual sostenida y en la memoria visual se mantuvieron 4 semanas después del tratamiento.

Por último, en Chen et al. (2022) se cita el estudio de Im et al. (2019) que sugiere el potencial terapéutico de la tDCS repetida en casa, en pacientes y EA inicial, compatible con DCL. Los participantes recibieron múltiples sesiones de tDCS en el área de la corteza prefrontal, tras una corriente de 2 mA, durante 30 minutos, diariamente durante 6 meses. Al inicio y a los 6 meses de seguimiento, se administraron pruebas neuropsicológicas y una tomografía por emisión de positrones de 18F-fluoro-2-deoxiglucosa (FDG-PET). En comparación con la tDCS simulada, la tDCS activa mejoró la cognición global medida con el *Mini-Mental State Examination* y la función del lenguaje evaluada por el *Boston Naming Test*, pero no el rendimiento del recuerdo diferido. Además, la tDCS activa evitó la disminución en la función ejecutiva a un nivel marginal.

#### **4.2. Demencia de tipo Alzheimer.**

Como hemos comentado anteriormente, la tDCS anódica, al aumentar las bandas de EEG se puede considerar como un método que ayuda a la influencia de las funciones cognitivas

(Antal et al., 2004) y útil para el tratamiento de demencia neurodegenerativas (Schmitt, 2005). Como tratamiento de la EA puede emplearse la tDCS al poder modular los neurotransmisores, como, por ejemplo, dopaminérgico (Nitsche et al., 2006), serotoninérgico (Nitsche et al., 2009) y colinérgico (Kuo et al., 2007). Puesto que el tratamiento farmacológico en la EA es limitado (Birks, 2006), la tDCS puede optar como un enfoque alternativo y/o complementario.

La EA engloba cambios en la actividad neuronal y en el flujo sanguíneo cerebral provocados por la alteración sináptica. Esta alteración es originada por factores como el almacenamiento de péptido  $\beta$ -amiloide, las alteraciones en la neuromodulación debidas a la degeneración de los sistemas transmisores de aminas moduladoras, los cambios en las oscilaciones cerebrales, y las alteraciones en la conectividad de la red neuronal. La tDCS es capaz de modular la actividad neuronal, cambia los neurotransmisores según la polaridad, modifica la actividad cerebral oscilatoria, altera los patrones de conectividad, entre otras. Dichos en otras palabras, la tDCS mejora los sustratos neurobiológicos que sustentan el deterioro cognitivo en la EA. De esta manera, la tDCS se usa como una técnica no farmacológica en la EA, ya que es capaz de aumentar las funciones cognitivas que se ven afectadas por los cambios que engloban la EA mencionados antes (Hansen, 2012).

Este tipo de técnicas son interesantes para beneficiar este tipo de pacientes al no observarse en diversos estudios efectos adversos tras su aplicación (Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008). Además, crecientes evidencias basadas en la tDCS anódica tanto en sujetos sanos como con DCL, muestran beneficios en las funciones cognitivas tras el aplicar la técnica. Sin embargo, similares hallazgos se encuentran en la literatura centrada en la aplicación de intervenciones de tDCS, para mejorar las funciones cognitivas en sujetos con EA. Por ejemplo, en el metaanálisis de Chen et al. (2022), se estudiaron los efectos que produce la tDCS en las funciones cognitivas con pacientes con EA de leve a moderada. Los resultados mostraron mejoras en la cognición general, aunque de forma específica no se apreciaron beneficios significativos en los síntomas conductuales, la función de memoria de reconocimiento, la atención y la función ejecutiva. En general, estos autores resaltan, a través de los resultados, que los adultos mayores con EA se ven más beneficiados que los que sufren DCL.

Hay otros estudios que han evidenciado los efectos positivos que puede tener la tDCS

sobre la cognición general en la EA. Gangemi et al. (2021) realizaron dos estudios, uno para evaluar los efectos a corto plazo de la tDCS en pacientes con EA moderada, y el otro para analizar los mismos efectos, pero a largo plazo. En ambos estudios se compararon grupos de estimulación activa y grupos control, utilizando el mismo protocolo, es decir, colocando los electrodos sobre la corteza frontotemporal izquierda. Generalmente los resultados fueron beneficiosos, tanto en las pruebas neuropsicológicas (cognición general, actividades de la vida diaria, memoria, funciones ejecutivas, etc.), como en las evaluaciones neurofisiológicas (EEG) que se estudiaron. Anteriormente, Khedr et al. (2014) ya habían estudiado la eficacia a largo plazo de la tDCS administrada a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, en la neurorehabilitación de la EA. Sus resultados evidenciaron mejoras en la cognición general y en las pruebas de inteligencia. Asimismo, es importante destacar que este aumento del rendimiento seguía observándose al finalizar la intervención, al mes y a los dos meses después.

Sin embargo, la literatura reciente presenta también resultados contradictorios. Por ejemplo, en el meta-análisis de Gu et al. (2022) se analizaron los beneficios de la tDCS en distintos dominios cognitivos en pacientes con EA. Se observaron efectos de la tDCS en la función cognitiva general. No obstante, no se revelaron cambios significativos entre el grupo control y activos en las funciones de atención, funciones ejecutivas, lenguaje y memoria. Mientras que, en el metaanálisis de Inagawa et al. (2019), que reunió ocho artículos, indicó resultados inconclusos, evidenciando la ausencia de beneficios cognitivos claros tras aplicar tDCS multisesión en pacientes con EA. En ese estudio, la medida de resultado fue la cognición global evaluada con MMSE y ADAS-Cog. Estos autores, especularon tras sus resultados que la tDCS no puede restaurar la cognición global. Del mismo modo, en el artículo de Suemoto et al. (2014) no se mostraron mejoras en la cognición global tras aplicar la tDCS activa sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en pacientes con EA moderado.

Los estudios sobre los efectos en la memoria al aplicar esta técnica en personas mayores con enfermedades neurodegenerativas son muy relevantes, ya que la memoria se ve más afectada, sobre todo en la EA, que en el envejecimiento normal.

Respecto a la memoria de reconocimiento en la EA, Ferrucci et al. (2008) evaluó los cambios cognitivos que origina la aplicación de la tDCS sobre las áreas temporoparietales en pacientes con EA. Administraron tDCS anodal, tDCS catodal y tDCS simulada. Obtuvieron



beneficios significativos en la tDCS anodal, cuyo efecto se mantuvo 30 minutos después de la intervención, evidenciando un aumento duradero en la excitabilidad cerebral. Se demostró de este modo, que la tDCS puede impulsar cambios positivos en el rendimiento de la memoria de reconocimiento en estos pacientes. En otro estudio, Boggio et al. (2009) estudió los efectos de la tDCS en 10 pacientes que sufrían EA. Colocó la tDCS anódica sobre la corteza temporal izquierda (TC) y la DLPFC. Los resultados mostraron beneficio en el reconocimiento y la memoria de trabajo. Posteriormente, Boggio et al. (2012) investigaron los efectos que se producían en la memoria tras aplicar la tDCS anodal sobre la corteza temporal en pacientes con EA. Con la participación de 15 pacientes, la tDCS manifestó cambios favorables en la memoria de reconocimiento visual, incluso pasadas las 4 semanas de aplicar la técnica.

Recientemente, Rasmussen et al. (2021) midieron los efectos de la tDCS, colocando los electrodos sobre la DLPFC izquierda, en los adultos mayores con EA. Utilizaron las imágenes por resonancia magnética (IRM) para analizar el campo eléctrico y se evaluaron los pacientes con pruebas neuropsicológicas. Las medidas de las pruebas y las imágenes fueron recogidas durante dos tiempos, antes de la intervención y después de la intervención. Los resultados mostraron cambios a nivel neuronal y mejoras significativas en la memoria y en la cognición general en el grupo que había recibido estimulación activa en comparación con la simulada.

Por otro lado, en otros estudios se encontraron resultados contrapuestos, en que no encontraron correlaciones positivas entre la técnica tDCS y la memoria (Bystad et al. 2016; Cotelli et al. 2014). Por ejemplo, Cotelli et al. (2014) estudiaron los cambios que se dan al administrar la tDCS anódica sobre la DLPFC izquierda combinada con un entrenamiento de memoria asociativa. En este estudio los adultos mayores con EA se dividieron aleatoriamente en tres grupos: grupo que recibe tDCS activa más entrenamiento de la memoria, grupo que recibe tDCS simulada más entrenamiento de la memoria y grupo que recibe tDCS activa más entrenamiento motor. A las dos semanas después de la intervención, se observaron mejoras en el rendimiento en ambos grupos sometidos a entrenamiento cognitivo, en comparación con el grupo de tDCS activa más entrenamiento motor. Por ello, los autores enfatizan los beneficios que encuentran en la rehabilitación individualizada de la memoria en pacientes con EA, a pesar de la eficacia de la tDCS. Luego, Bystad et al. (2016) estudiaron los efectos de la tDCS sobre la memoria verbal en pacientes con EA, mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado

con un grupo control (*sham*). Colocaron los electrodos sobre la corteza temporal izquierda con una intensidad de 2 mA. Los resultados no revelaron cambios significativos entre ambos grupos en la función de la memoria verbal. No obstante, en referencia a la cognición general, sí que se pudieron observar diferencias significativas entre los diferentes grupos.

La memoria de trabajo y las funciones ejecutivas son otros dominios que se ven alterados en la EA. Roy et al. (2021) querían comprobar si al administrar la tDCS se producían cambios sobre estos dominios en adultos mayores con EA. Los electrodos se colocaron sobre el DLPFC izquierdo y la circunvolución angular. Tras la estimulación se mostraron cambios en la conectividad funcional, la tDCS facilitó la disminución de la conductividad funcional anormalmente incrementada entre estas regiones cerebrales, involucradas en la memoria de trabajo y las funciones cognitivas, debido a la enfermedad. Actualmente, Majdi et al. (2022) realizaron una revisión que investiga la eficacia de la tDCS en pacientes con EA, evaluando dominios cognitivos como la memoria de trabajo, atención, función cognitiva global, etc. Los resultados revelaron que la tDCS es beneficiosa en el rendimiento que implica tareas de memoria de trabajo y cognición general, aunque no mostraron efectos significativos en las capacidades atencionales. Además, Cespón et al. (2019) mostraron mejoras en el rendimiento de la capacidad de memoria de trabajo después de la intervención de tDCS en una muestra de adultos mayores con EA. Los participantes completaron una tarea de memoria de trabajo antes y después de recibir tDCS anódica, catódica y simulada sobre la DLPFC. Sorprendentemente, los controles sanos tuvieron efectos tras la aplicación de la tDCS anódica y las personas mayores con EA tras la administración de tDCS catódica. Por ello los efectos obtenidos, revelan la importancia de la interacción entre la polaridad de la tDCS y el estado neuronal que muestra el paciente.

En este último año, el estudio de Andrade et al. (2022) combinó los efectos de la tDCS anódica multirregión con estimulación cognitiva en pacientes con EA, para analizar los efectos de ambas terapias no farmacológicas sobre el rendimiento cognitivo y la actividad cerebral. Los pacientes se dividieron en dos grupos, ambos recibían estimulación cognitiva, pero a un grupo se le administraba estimulación activa y a otro simulada. Se colocaron los electrodos en diferentes regiones: corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha, área de Broca, área de

Wernicke, corteza de asociación somatosensorial izquierda y derecha. Los resultados mostraron en el grupo activo mejoras en la función cognitiva general y cambios en la actividad cerebral del EEG en comparación con el grupo simulado. Estos autores recalcan la posibilidad de que la combinación de la tDCS y la estimulación cognitiva sean útiles para modular la actividad cortical y aumentar las funciones cognitivas en pacientes con EA.

En conclusión, actualmente existen controversias sobre si es razonable utilizar tDCS como un instrumento terapéutico alternativo en la EA. Es una técnica fácil de aplicar para enfermedades neurodegenerativas como la EA y presenta en algunos artículos beneficios en las funciones cognitivas y cambios en polarización de la membrana, el flujo sanguíneo cerebral, la conectividad funcional, etc., los cuales se alteran en la EA y en otro tipo de demencias.

## **5. Resumen.**

Aunque los tratamientos farmacológicos pueden temporalmente reducir los síntomas que manifiesta la demencia, sus resultados han demostrado ser poco eficaces, limitados y heterogéneos (Alzheimer's Association, 2018). Por este motivo, ha cobrado fuerza el concepto de TNF, como un tratamiento alternativo. En concreto, la tDCS entra dentro del grupo de terapias no farmacológicas, se trata de una técnica de neuromodulación no invasiva, donde se aplican corrientes eléctricas continuas de baja intensidad en áreas de la corteza cerebral, a través de dos o más electrodos colocados en el cuero cabelludo, logrando facilitar o inhibir la actividad espontánea de las neuronas (Brunoni et al., 2012; Montenegro et al., 2017; Woods et al., 2016). Los investigadores cada vez van mostrando más interés en el estudio de esta técnica al ser un procedimiento seguro, manejable y de bajo costo (Boggio, et al., 2012). Se han podido encontrar beneficios de esta técnica al ser administrada tanto en adultos mayores sanos como en adultos mayores con DCL o EA.



# **CAPÍTULO 4**

## ***MATERIAL Y MÉTODO***

---



A lo largo del presente capítulo se exponen los objetivos e hipótesis de este estudio y se describe de forma detallada la muestra, los instrumentos administrados a los participantes, el procedimiento que se lleva a cabo y finalmente una descripción de los análisis realizados para comprobar los objetivos planteados.

## **1. Objetivos e hipótesis.**

Este estudio parte de un objetivo general, que es comprobar en diversas funciones cognitivas la eficacia de la tDCS cuando se aplica en una muestra de adultos mayores sanos y en una muestra de pacientes con Trastorno neurocognitivo (TNC) leve; además, debe tenerse en cuenta que los participantes de cada uno de estos dos grupos serán asignados aleatoriamente para que la aplicación de la estimulación sea realizada bien de forma activa o bien mediante placebo. Además, en el caso de los adultos mayores sanos se realiza un diseño con medidas pre post

intervención, y en el caso de los TNC leves además se realiza una medida de seguimiento. A continuación, se presentan los objetivos específicos:

**Objetivo 1.** Comprobar si la aplicación de la tDCS mejora el rendimiento de la función cognitiva general.

**OE1.H1.** En el grupo de adultos mayores sanos, y debido a que su estado cognitivo general es normal, se sugiere como hipótesis que cuando se compare el grupo activo con el grupo placebo no existirán diferencias en la post intervención, además, el grupo activo tampoco mostrara un incremento significativo de su rendimiento.

**OE1.H2.** En el grupo TNC se espera que (a) mientras que el grupo placebo mantendrá sus puntuaciones estables en las tres evaluaciones, el grupo activo incrementará estas tras la intervención y las mantendrá en el seguimiento. Cuando se comparan se compran los grupos (b) en la post intervención el grupo activo mostrará puntuaciones significativamente mejores que las del grupo placebo y además (c), debería mantener estas puntuaciones significativamente más altas en el seguimiento.

**Objetivo 2.** Conocer la efectividad de la tDCS sobre la memoria inmediata y sobre el total de palabras aprendidas.

**OE2.H1.** Respecto a los adultos mayores sanos en pruebas relacionadas con la memoria inmediata se espera que los efectos de la tDCS no provoquen un cambio significativo en las puntuaciones obtenidas entre la línea base y el post tratamiento. Además, cuando se comparen el grupo placebo y activo tampoco se mostrarán diferencias en el rendimiento.

**OE2.H2.** Sin embargo, respecto las pruebas relacionadas con el total de palabras aprendidas en los adultos mayores sanos, se hipotetiza que: (a) se obtendrán mejoras en las puntuaciones del grupo activo entre la línea base y el post tratamiento; (b) al comparar los resultados del grupo activo con el grupo placebo se espera obtener diferencias significativas, con un aumento en el rendimiento en el grupo activo.



**OE2.H3.** En el grupo TNC leve se plantea que tanto el grupo activo como el grupo placebo en las pruebas relacionadas con la memoria inmediata no mostrarán mejoras significativas cuando se compare su línea base con el post tratamiento y en el seguimiento, y, por tanto, al comparar ambos grupos, placebo y activo, en los diferentes momentos temporales no existirán diferencias significativas.

**OE2.H4.** Respecto al total de palabras aprendidas y el quinto ensayo de recuerdo de las palabras se espera que en los TNC leve (a) el grupo activo, incremente significativamente el número de palabras recordadas y aprendidas cuando se compare la línea base con el postratamiento y el seguimiento, y desde el postratamiento al seguimiento se mantendrán; (b) en el grupo placebo se espera no observar cambios significativos entre las tres evaluaciones; (c) por último se observaran diferencias entre los grupos tanto en la medida de postratamiento como en la de seguimiento, siendo más altas las puntuaciones del grupo activo.

**Objetivo 3.** Conocer la efectividad de la tDCS en la memoria diferida de los TNC leve.

**OE3.H1.** Se espera que (a) el grupo activo, incrementará sus puntuaciones significativamente desde la línea base al postratamiento y el seguimiento, y desde el postratamiento al seguimiento se mantendrán; (b) en el grupo placebo se espera no observar cambios significativos entre las tres medidas, mostrando por tanto un mantenimiento de sus puntuaciones; (c) por último se observaran diferencias entre los grupos tanto en la medida de postratamiento como en la de seguimiento, siendo más altas las puntuaciones del grupo activo.

**Objetivo 4.** Conocer si la aplicación de la tDCS muestra eficacia en los resultados relacionados con la memoria de trabajo.

**OE4.H1.** En el grupo de adultos mayores sanos, se sugiere como hipótesis que (a) a los que se aplique estimulación activa mostrarán en el post tratamiento

un aumento significativo en su rendimiento comparado con su línea base; (b) en el grupo placebo no existirán diferencias entre la línea base y el postratamiento; finalmente (c) al comparar ambos grupos, se obtendrán diferencias entre las medidas de postratamiento.

**OE4.H2.** En el grupo TNC se espera que (a) los participantes con estimulación activa evidencien los beneficios que puede aportar la tDCS, incrementando de este modo sus puntuaciones en la medida postratamiento y manteniéndolas en el seguimiento; (b) en el grupo placebo se espera observar un mantenimiento en las puntuaciones de las evaluaciones postratamiento y seguimiento; por ultimo (c) al comparar el grupo placebo y activo se espera observar diferencias significativas entre los grupos, siendo más altas las puntuaciones del grupo activo en el postratamiento y en el seguimiento.

## **2. Participantes.**

Este estudio se compone de dos muestras diferenciadas, una de adultos mayores sanos y otra de pacientes con diagnóstico de TNC leve por posible enfermedad de Alzheimer.

En relación a los criterios de elegibilidad para los adultos mayores sanos se planteó que debían tener 65 o más años y no tener síntomas de deterioro cognitivo. Por lo que se refiere a los TNC leve, también deben ser sujetos de 65 o más años y además deben tener el diagnóstico de TNC leve basado en los criterios del DSM 5 (APA, 2013) y por tanto deberá existir evidencia de un declive cognitivo fundamentado en los siguientes criterios:

1. La preocupación acerca de la cognición por parte del propio individuo o de un informante que le conoce.
2. Existencia de un rendimiento menor del esperado o empeoramiento a lo largo del tiempo en una evaluación objetiva entre 1 y 2 *DT*.

3. Los déficits cognitivos no deben interferir en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas.

Debe señalarse que en el caso de diagnóstico “por enfermedad de Alzheimer posible” no es necesario que exista evidencia mediante prueba médica de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer, pero han de cumplirse los siguientes tres criterios:

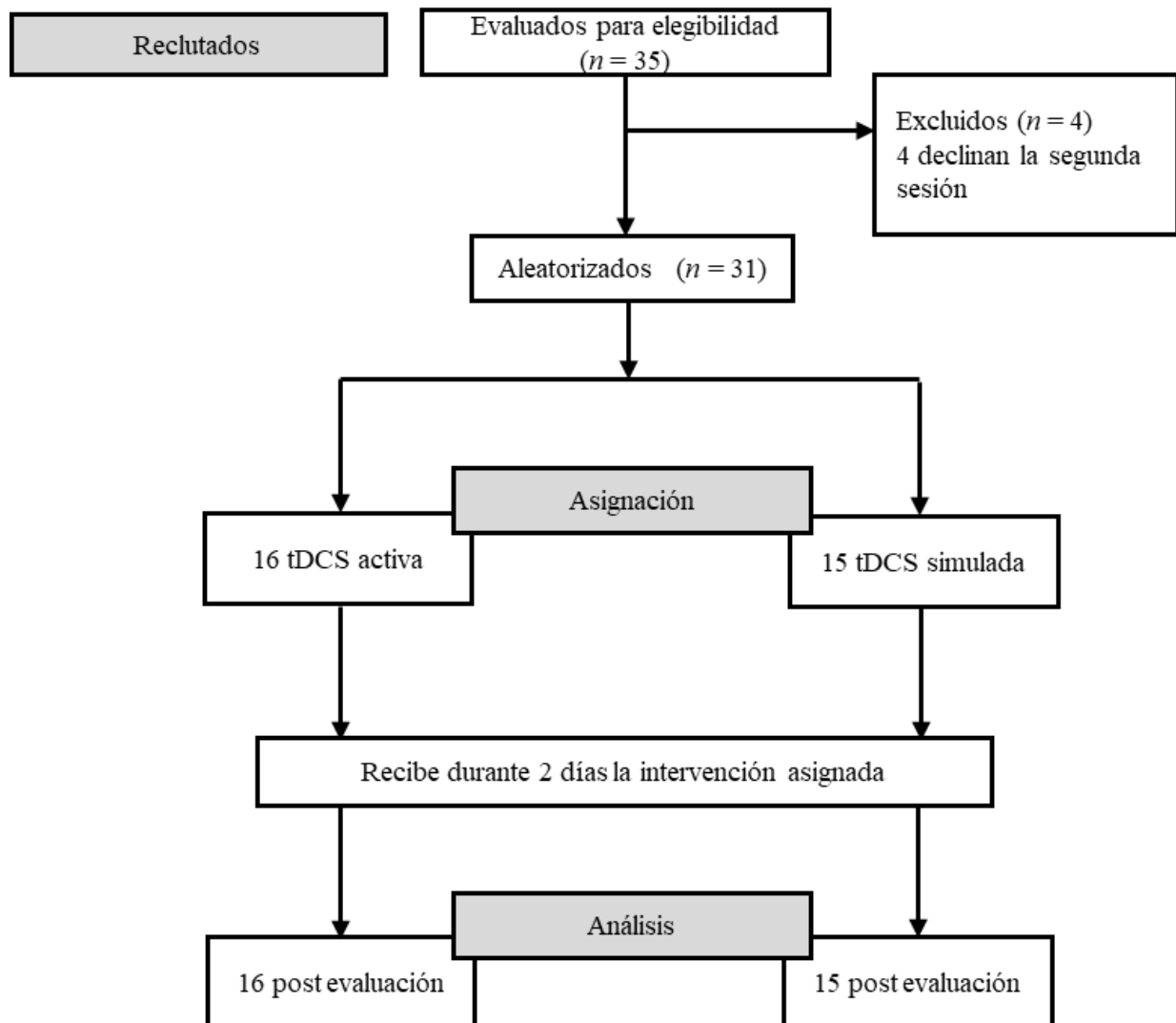
- a. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
- b. No existir evidencia de una etiología mixta.
- c. Evidencia clara de un declive en el dominio de memoria y aprendizaje (TNC leve).

Por lo que se refiere a los criterios de inclusión, para el grupo de adultos mayores sanos debían obtener una puntuación igual o mayor de 26 en el Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (MEC; Lobo et al., 2002) y una puntuación como máximo de 1 en Escala de Deterioro Global (GDS; Reisberg et al., 1982); como criterios de inclusión los TNC leves debían obtener una puntuación igual o superior a 23 puntos en el Mini Examen Cognoscitivo (MEC; Lobo et al., 2002) y puntuaciones iguales a un nivel 3 en la Escala de Deterioro Global (GDS; Reisberg et al., 1982). Por último, en ambos grupos, se excluyeron los sujetos con contraindicaciones para la tDCS (implantes metálicos, intracraneales, hipertensión intracraneal), enfermedad cerebrovascular significativa o síntomas psiquiátricos graves.

## **2.1. Adultos mayores sanos.**

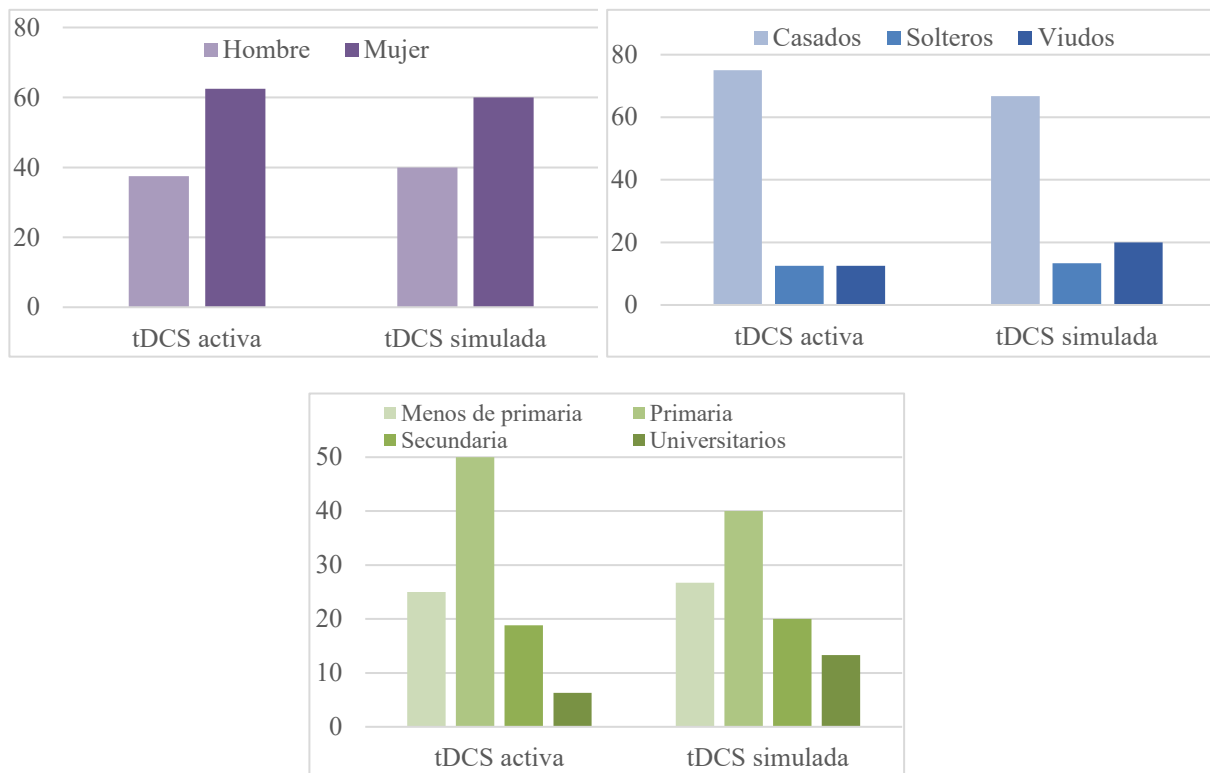
En cuanto al grupo de adultos mayores sanos, como se ha presentado en la figura 1 fueron reclutados 35 sujetos de los que fueron excluidos 4 debido a que no asistieron a la segunda sesión. Finalmente participaron 31 sujetos con edades entre 65 y 80 años ( $M = 69,97$ ,  $DT = 4,05$ ), el 61,3% fueron mujeres y el 38,7% fueron hombres; el 71% estaban casado, un 12,9% solteros y un 16,1% viudos y en relación a su nivel académico un 25,8% tenía menos de primaria, el 45,2% primaria, el 19,4% secundaria y un 9,7% estudios universitarios.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del grupo adultos mayores sanos.



Los 31 sujetos fueron asignados de forma aleatoria a los dos grupos de tDCS activa y simulada; a continuación, se describen estos grupos. En relación a la edad, el grupo tDCS activa compuesto por 16 sujetos con edades entre 65 y 78 años, se obtuvo una edad media de 69,8 ( $DT = 3,5$ ), en el grupo tDCS simulada los participantes tenían edades entre 65 y 80 años con una media de edad de 70,1 ( $DT = 4,7$ ). En relación al nivel cognitivo el grupo activo se obtuvo una puntuación media de 29,8 ( $DT = 0,6$ ) y el grupo simulado obtuvo una puntuación media de 29,9 ( $DT = 0,5$ ). A continuación, en la figura 2 se presentan los gráficos de comparación de los dos grupos de tDCS para el género, el estado civil y el nivel académico.

Figura 2. Género, estado civil y nivel académico del grupo adultos mayores sanos.

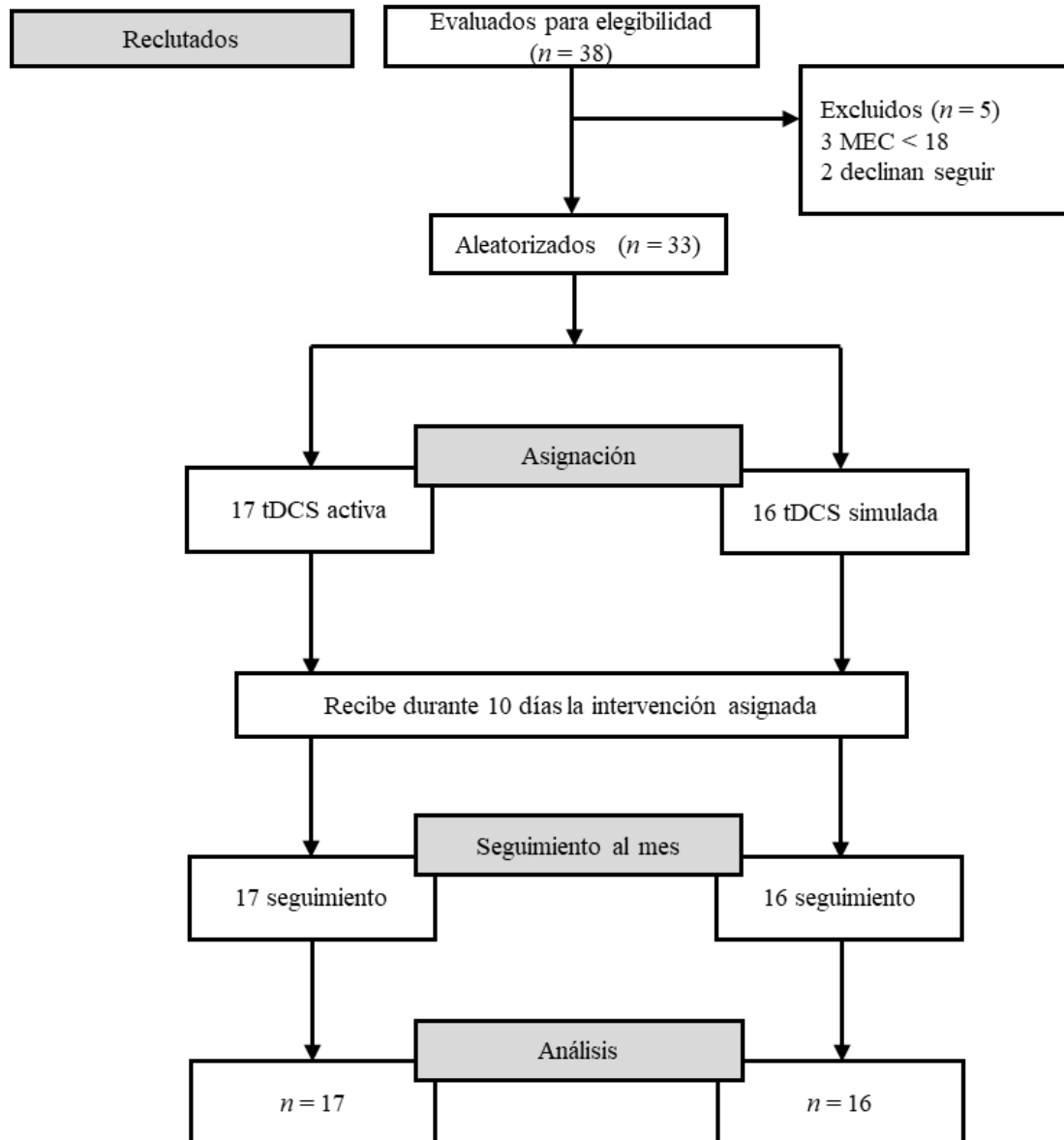


Para conocer la homogeneidad de la muestra, se analizaron las diferencias entre los grupos, no obteniéndose diferencias en: edad ( $t(29) = 0,217, p = 0,830$ ); género ( $\chi^2(1) = 1,58, p = 0,209$ ); estado civil (Mann-Whitney  $z = 0,545, p = 0,682$ ) y nivel de escolarización (Mann-Whitney  $z = 0,315, p = 0,770$ ), ni en los resultados de deterioro cognitivo evaluado con el MEC ( $t(29) = 0,592, p = 0,559$ ). Por tanto, se confirma que no existen diferencias entre grupos en ninguna de las variables descritas considerándose así los grupos homogéneos.

## 2.2. Trastorno neurocognitivo leve.

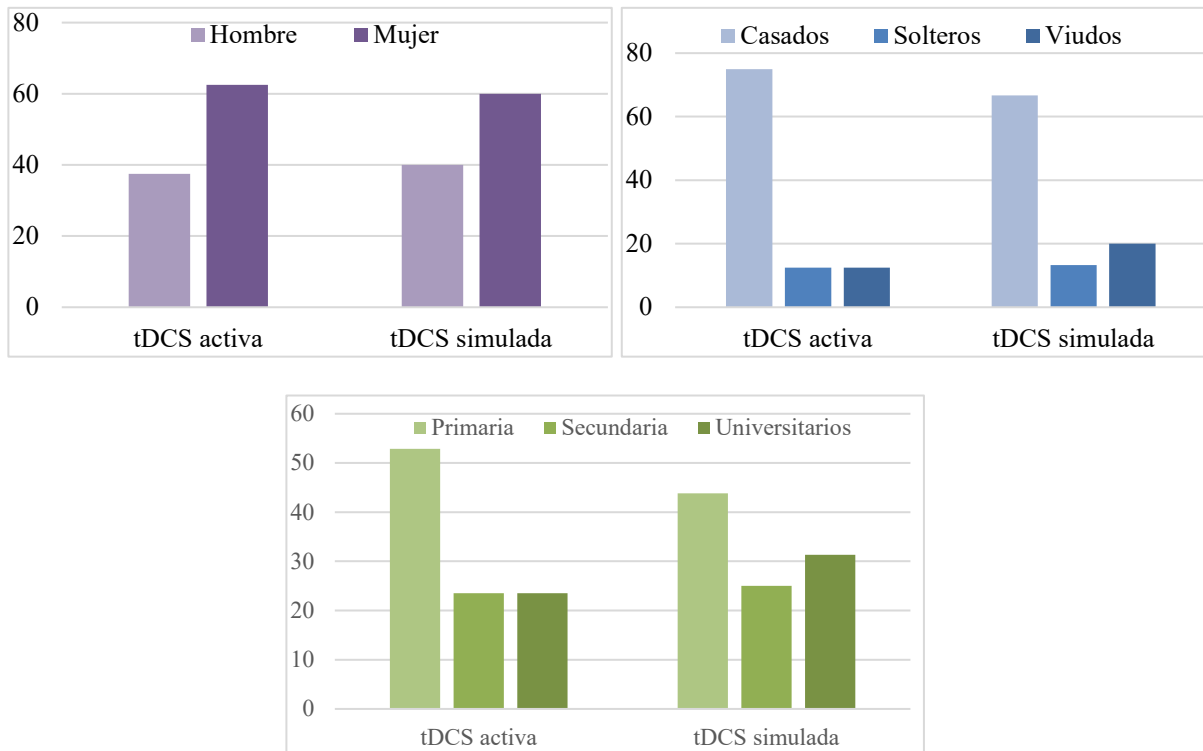
En cuanto al grupo de TNC leve por enfermedad de Alzheimer posible, como se ha presentado en la figura 3 fueron reclutados 38 sujetos, de los que tres fueron excluidos por tener una puntuación en el MEC menor de 18 y dos sujetos que declinaron seguir con el procedimiento. De este modo, participaron 33 sujetos cuyas edades estaban comprendidas entre 65 y 87 años, siendo la media de edad de 75 años ( $DT = 6$ ); el 48,5% fueron mujeres y el 51,5% fueron hombres, en relación al estado civil el 72,7% estaban casados, un 15,2% solteros y un 12,1% viudos, y en relación a su nivel académico un 48,5% tenía primaria, el 24,2% secundaria y un 27,3% estudios universitarios.

Figura 3. Diagrama de flujo de los participantes del grupo TNC leve.



Los 31 sujetos fueron asignados de forma aleatoria a los dos grupos de tDCS activa y simulada; a continuación, se describen estos grupos. En relación a la edad el grupo tDCS activa compuesto por 17 sujetos con edades entre 65 y 78 años se obtuvo una edad media de 76,6 ( $DT = 5,7$ ), en el grupo tDCS simulada participaron 16 sujetos con edades entre 65 y 80 años con una media de edad de 73.4 ( $DT = 6,2$ ). En relación al nivel cognitivo el grupo activo se obtuvo una puntuación media de 23,9 ( $DT = 3,2$ ) y el grupo simulado se obtuvo una puntuación media de 23 ( $DT = 4$ ). A continuación, en la figura 4 se presentan los gráficos de comparación de los dos grupos de tDCS para el género, el estado civil y el nivel académico.

Figura 4. Porcentajes de género, estado civil y nivel académico del grupo TNC leve.



Para conocer la homogeneidad de la muestra, se analizaron las diferencias entre los grupos, no obteniéndose diferencias en: edad ( $t(31) = 1,517, p = 0,139$ ); género ( $\chi^2(1) = 0,30, p = 0,862$ ); estado civil (Mann-Whitney  $z = 0,230, p = 0,873$ ) y nivel de escolarización (Mann-Whitney  $z = 0,566, p = 0,572$ ), ni en los resultados de deterioro cognitivo evaluado con el MEC ( $t(31) = 7,58, p = 0,454$ ). Por tanto, se confirma que no existen diferencias entre grupos en ninguna de las variables descritas considerándose así los grupos homogéneos.

### 3. Instrumentos.

#### 3.1. Pruebas neuropsicológicas.

Se realizó una evaluación neuropsicológica con el fin de obtener una valoración acerca del rendimiento y nivel cognitivo de los participantes. En relación al protocolo debe señalarse que gran parte de los instrumentos fueron administrados en ambas muestras, sin embargo,

también se aplicaron pruebas específicas a cada grupo, que en el caso del grupo de TNC leve fue debido a la necesidad de mejorar el proceso de diagnóstico y que el caso de los adultos mayores sanos fue debido a la necesidad de eliminar el sesgo de aprendizaje ya que entre la evaluación de la línea base y la postevaluación tan solo pasaban aproximadamente 24 horas.

De este modo, las pruebas aplicadas a ambos grupos fueron Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (MEC; Lobo et al., 2002), Escala de Deterioro Global (GDS; Reisberg et al., 1982), Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC; Benedet y Alexandre, 1998), de la Escala de Inteligencia para Adultos las subpruebas de dígitos directos e inversos (WAIS-III; Wechesler, 2001). Además, de forma específica en cada grupo, para los adultos mayores sanos se aplicó la subprueba de historias del *Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT; Wilson et al., 2003); en el caso del grupo TNC leve se aplicaron el Test de Alteración de la Memoria (T@M; Rami et al., 2007), la Figura Compleja de Rey (Rey, 1984) y del Test Barcelona las subpruebas de subpruebas de evocación categorial y fluencia verbal fonológica (Peña-Casanova, 2005). A continuación, se detallan todas estas pruebas.

Mini Examen Cognoscitivo (MEC; Lobo et al., 2002) es la versión adaptada y validada en España de la prueba *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975). El MEC es una prueba de cribado para evaluar cuantitativamente la presencia y la gravedad del deterioro cognitivo, no proporcionando un diagnóstico de ninguna entidad nosológica específica. El test está estructurado y su administración es sencilla requiriendo de 5 a 10 minutos aproximadamente para su administración. La prueba, proporciona una puntuación total de entre 0 y 30 puntos que se obtienen mediante la suma directa de las puntuaciones que proporcionan los aciertos de las subpruebas/ítems que la componen. La prueba incluye once ítems, agrupados en 5 secciones: orientación, fijación, atención y cálculo, recuerdo diferido, lenguaje y construcción. El punto de corte más ampliamente aceptado y frecuentemente utilizado es 23; las puntuaciones iguales o menores a esta cifra indican la presencia de un déficit cognitivo. Puesto que la prueba se desarrolló como instrumento de “screening” o cribado de déficit cognitivos, una puntuación baja (igual o menor a 23) indica tanto la probabilidad de un trastorno cognitivo como la necesidad de una evaluación más exhaustiva. Las puntuaciones bajas no deben ser utilizadas para hacer un diagnóstico de demencia o para discriminar entre diversas formas de demencia u otros trastornos. Sin embargo, el MEC puede ser utilizado para clasificar



la gravedad del déficit cognitivo en pacientes con demencia u otras enfermedades médicas. De forma general, se recomiendan los siguientes puntos de corte para propósitos clasificatorios: función cognitiva normal = 27-30; déficit cognitivo leve = 21-26; déficit cognitivo moderado = 11-20, y déficit cognitivo grave = 0-10 puntos.

Escala de Deterioro Global (GDS; Reisberg et al., 1982). La GDS representa una medida para la evaluación del estado cognitivo principalmente enfocada al análisis cualitativo de la memoria y a la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria. La escala delimita siete niveles globales, que son clínicamente distinguibles entre ellos, y van desde (1) normalidad hasta (7) demencia grave, presentando una descripción característica de los síntomas para cada nivel. El 1 y 2 indican respectivamente la ausencia de deterioro, o la presencia de un declive mínimo que correspondería con el deterioro cognitivo subjetivo o las quejas subjetivas de memoria. El nivel 3 se corresponde con el deterioro cognitivo leve y ya se señalan las primeras manifestaciones clínicas del deterioro. El nivel 4 correspondería con una demencia de tipo inicial en la que ya existirían manifestaciones claras de deterioro a nivel cognitivo y en las actividades instrumentales. El nivel 5 hace referencia a demencias de tipo moderado en donde las habilidades cognitivas ya están claramente afectadas y además existe una inicios de deterioro de las actividades básicas de la vida diaria. Finalmente, los niveles 6 y 7 corresponden con un deterioro cognitivo grave y muy grave.

Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC; Benedet y Alejandre, 1998). Este test informa sobre distintos aspectos como la curva de aprendizaje del evaluado, los efectos de primacía y recencia, el uso de estrategias de aprendizaje, la susceptibilidad a la interferencia, la retención de la información a corto y a largo plazo, el beneficio de las claves semánticas a la hora de recordar las palabras, la discriminabilidad y el sesgo de respuesta. En este trabajo el TAVEC se aplicó con el objetivo de evaluar la memoria inmediata, la memoria diferida y la capacidad de aprendizaje. El TAVEC en su versión original presenta tres listas de palabras: una lista de aprendizaje (lista A), una lista de interferencia (lista B) y una lista reconocimiento (lista C). Para este trabajo se ha empleado la lista A, que es una lista semántica y estructurada, formada por 16 palabras compuesta por 4 categorías: frutas, herramientas, prendas de vestir y especias. Para su aplicación, el entrevistador leía por primera vez la lista de palabras y se le pedía al participante que repita todas las palabras que recuerda en el orden que prefiera, este

mecanismo se repite cuatro veces más. A parte, para evaluar la memoria diferida tras 20 minutos del recuerdo inmediato se le vuelve a pedir al sujeto que recuerde la lista de la compra sin ser leída previamente. Finalmente, para la evaluación del recuerdo libre inmediato y memoria a corto plazo se obtiene una puntuación para el ensayo 1 (puntuación entre 0 y 16), otra para el ensayo 5 (puntuación entre 0 y 16) y otra para el total de palabras aprendidas en los cinco ensayos (puntuación entre 0 y 80). Mientras que para la evaluación de la memoria diferida se utiliza como puntuación el número total de palabras recordadas tras los cinco ensayos pasados los 20 minutos de la última lectura de la lista.

La subprueba de historias del *Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT; Wilson et al., 2003), es una prueba destinada a detectar problemas en el funcionamiento de la memoria en situaciones similares a las de la vida cotidiana. Además de su validez ecológica, una de las ventajas del RBMT es que ofrece la posibilidad de utilizar cuatro versiones, de manera que se puedan realizar diferentes evaluaciones a lo largo del tiempo sin que el aprendizaje medie en los resultados; para este trabajo se utilizaron las versiones A y D. El RBMT consta de 12 subpruebas de la que se seleccionó la de “Recuerdo inmediato de una historia”. Para la realización de la prueba, el evaluador lee una historia corta compuesta por 21 bites de información que están diferenciados en la propia prueba y se pide al sujeto que trate de retener la máxima información posible; una vez se finaliza la lectura se le pide al participante que repita la historia de la manera más parecida posible. Los bits de información son contabilizados con un punto cuando es recordada con las palabras exactas o sinónimos muy similares y con medio punto cuando el participante, recuerda la idea parcialmente o se utiliza sinónimos aproximados, pero no expresa exactamente igual la frase.

Test de Alteración de la Memoria (T@M; Rami et al., 2007). Esta prueba evalúa memoria inmediata y diferida, diferenciando distintos subtipos: memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre y memoria de evocación con pistas. Su administración requiere aproximadamente 5 minutos y es sencilla, rápida y fácil de puntuar. La puntuación total es de 50, siendo la puntuación de corte para considerar que el participante presenta enfermedad de Alzheimer 31 puntos, mientras que el punto de corte óptimo para distinguir el deterioro leve de tipo amnésico de las quejas subjetivas de memoria es 37 puntos. Se recomienda que la puntuación sea analizada no solo con el total,

sino también teniendo en cuenta las puntuaciones obtenidas en cada apartado, permitiendo de esta manera y a partir de las puntuaciones parciales para cada bloque de memoria tener una visión más global y precisa del paciente.

Escala de Inteligencia para Adultos subpruebas de dígitos directos e inversos (WAIS-III; Wechsler, 2001). De forma general, este subtest de dígitos permite evaluar capacidad atencional, exponiendo al sujeto a cantidades de información que se van incrementando. La tarea de dígitos directos se usa frecuentemente para medir amplitud de recuerdo inmediato donde se le pide al sujeto que repita la secuencia de números en el mismo orden en que son leídos por el examinador. Por otro lado, en la tarea de dígitos inverso, se le pide al sujeto que diga las cifras escuchadas en orden inverso, es decir, al revés de cómo se las presenta el examinador. Con esta prueba se miden procesos como la memoria de trabajo y la flexibilidad mental. Ambas subpruebas están formadas por ocho bloques, que corresponden a dos ítems cada uno. Se finaliza la prueba cuando el sujeto falla en los dos ítems de un mismo elemento o realiza todos bloques correctamente. Por cada ítem correcto se le asigna un punto, habiendo una puntuación máxima de 16 en ambos. De la suma total de puntos conseguidos se calculan las puntuaciones directas, que posteriormente pueden ser convertidas a puntuaciones escalares mediante la tabla estandarizada de la prueba, estas últimas puntuaciones varían según la edad del participante.

La Figura Compleja de Rey (Rey, 1984). Esta prueba se utiliza para evaluar tanto memoria como otras capacidades ejecutivas como son la planificación, destrezas motoras, memoria operativa y habilidades visoconstructivas y espaciales; estas variables son importantes a tener en cuenta a la hora de valorar un sujeto con posible TNC (Cherrier et al., 1999). Para la aplicación de la prueba el sujeto primero reproduce atentamente un dibujo geométrico complejo, posteriormente (tras 3 minutos) reproduce de forma diferida, en esta última parte de la prueba, la figura diferida debe ser realizada sin tenerla a la vista y sin recibir ninguna ayuda verbal que le permita identificar la forma o la localización de ninguno de los elementos que integran la figura. Se trata de una prueba de aplicación individual y de tiempo variable y para realizar la prueba en ambas fases es necesario proporcionarle al paciente lápiz y papel. La forma de puntuación es igual para ambas partes, en total el dibujo incluye 18 elementos, a cada elemento se le otorga una puntuación de un máximo de dos puntos, hasta un mínimo de cero,

dependiendo del nivel de similitud que haya plasmado con la figura; elemento realizado pero mal situado: 1 punto; por cada elemento deformado incompleto pero reconocible y bien situado: 1 punto; deformado incompleto pero reconocible y mal situado: 0,5 puntos; y por cada elemento irreconocible o ausente, 0 puntos. La suma de todas las puntuaciones asignadas a todos los elementos arroja la puntuación directa, que se convierte en una puntuación centil en la que 50 es el punto de corte.

Test Barcelona subpruebas de evocación categorial y fluencia verbal fonológica (Peña-Casanova, 2005). El objetivo del Test de Barcelona es estudiar las actividades mentales superiores para profundizar y avanzar en el conocimiento clínico de los pacientes. Se trata de una batería que integra diversas pruebas de exploración neuropsicológica; está compuesto por 41 subtest que incluyen 55 subpruebas que evalúan diferentes ámbitos cognitivos (lenguaje, orientación, retención, evocación categorial, comprensión verbal, etc.). En la subprueba de evocación categorial se pide al participante que nombre el mayor número posible de palabras pertenecientes a la categoría de “animales” durante un minuto. En el caso de la fluencia verbal fonológica se le pide al participante que diga el máximo de palabras que comiencen por la letra “p” durante 3 minutos. Mediante esta prueba se evalúa la capacidad de acceso y evocación a elementos del almacén léxico y semántico. Entre los procesos involucrados se han señalado la atención, la memoria semántica, la velocidad de procesamiento de la información, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo (Ruff et al., 1997). Al evaluar se asigna un punto por cada palabra correcta (no se puntúan la repetición de palabras y/o derivados). Es importante tener en cuenta el nivel académico, así como la edad al valorar las puntuaciones obtenidas; en función de estas dos variables y del número de palabras evocadas el participante obtiene una puntuación directa que puede ser convertida a centil.

### **3.2. Características de la aplicación de la tDCS.**

Se utilizó un estimulador HDCStim (Newronika TM, Milán, Italia) para realizar una tDCS no invasiva con una intensidad de corriente continua de 2 mA y con una densidad de .08 mA/cm<sup>2</sup>. Este trabajo se basó en una estimulación monocanal, situando el ánodo en el canal 1(CH1) y el cátodo en el conector central.

En relación a los electrodos, las esponjas tenían un tamaño de 5 x 5, y se empapaban en

solución salina, para favorecer el paso de la corriente. Respecto al montaje de los electrodos sobre el gorro de neopreno, de acuerdo con el Sistema Internacional 10-10, el ánodo se colocó en la posición F7, coincidiendo con la región de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC), y el cátodo se colocó en Fp2, coincidiendo con el área supraorbital derecha (rSO). Esta posición se ha utilizado en estudios anteriores para estimular las funciones cognitivas (Chrysikou et al., 2013; Javadi y Walsh, 2012; Leshikar et al., 2017; Medvedeva et al., 2018). Además, diversos estudios de neuroimagen sugieren como principal zona de estimulación de la memoria declarativa la DLPFC izquierda (Cabeza y Nyberg, 2000a y b). Además, diversos estudios han comprobado que la DLPFC está implicada en la codificación, manipulación y organización, y recuperación del contenido verbal (Barbey et al., 2013; Cabeza et al., 2002; Nyberg et al., 2003), también la revisión de Manenti et al. (2012) confirma esta implicación pues se observan mejoras en el rendimiento del contenido verbal tras aplicar estimulación cerebral no invasiva sobre la DLPFC. Por otra parte, la DLPFC está especializada en la función ejecutiva (Otero y Barker, 2014) y se encuentra hipoactivada en los TNC (Peelle et al., 2014) por lo que su estimulación es fundamental para reducir la hipoactivación. Por último, estimularla mejora el rendimiento en cognición general (Matthews, 2015). De este modo y dado que los estudios sugieren que la DLPFC podría ser una de las principales bases neurales responsables del déficit cognitivo generado por la EA (Liang et al., 2011; Murugaraja et al., 2017), estimular esta zona modularía dichos déficits (Meinzer et al., 2015; Murugaraja et al., 2017).

El tiempo de aplicación de estimulación fue de 20 minutos con una rampa inicial de 30 segundos de aumento y final de 30 segundos de disminución de la corriente para que el participante se adapte a la sensación de la corriente.

Al programar el estimulador HDCStim se pueden crear protocolos de estimulación mediante placebo o *sham* o estimulación activa. Cuando se aplicó el *sham* se utilizó el mismo procedimiento que cuando se realizaba la estimulación activa, aunque en este caso, la corriente eléctrica se aplicó solo en las rampas de manera que los participantes del grupo placebo tienen la sensación de aumento al inicio de la sesión y de disminución al final de la sesión, teniendo por tanto total sensación de haber recibido la sesión completa de estimulación al poder notar la misma sensación inicial de hormigueo en la piel igual que siente el grupo de estimulación activa.

## **4. Procedimiento.**

De forma general para ambas muestras el procedimiento de evaluación se realizó mediante una entrevista individual con dos fases diferenciadas. Inicialmente se recogieron los principales datos sociodemográficos de los sujetos (edad, género, estado civil y nivel académico) y posteriormente, se aplicaron las pruebas anteriormente señaladas y relacionadas con los criterios de inclusión y exclusión.

### **4.1. Procedimiento grupo de adultos mayores sanos.**

Todos los participantes fueron contactados a través del itinerario de psicología del programa docente La Nau Gran (programa universitario para mayores de la *Universitat de València* itinerario de psicología) que se imparte en la *Universitat de València* para personas mayores de 55 años.

En primer lugar, se les explicó el objetivo del estudio y se les pidió su participación voluntaria. Además, desde un principio se les informó de que necesariamente las personas que participaran deberían hacerlo dos días consecutivos en una primera sesión de aproximadamente una hora y una segunda sesión de aproximadamente media hora. Si las sesiones no eran consecutivas, los participantes quedaban excluidos del estudio, concretamente, dos participantes del grupo control fueron excluidos del estudio dado que no pudieron asistir a la segunda sesión por circunstancias personales. Una vez se obtuvo el listado de participantes, se estableció un calendario de citas adaptadas a los horarios de ellos. Previo a la puesta en marcha de las sesiones, se aplicó mediante una hoja de cálculo una fórmula para la asignación aleatoria de los participantes a los grupos tratamiento y placebo. Al inicio de la primera sesión se explicaban de nuevo los objetivos del estudio y se completaba el consentimiento informado, así como un compromiso de confidencialidad de los datos. A continuación, se aplicaba el protocolo neuropsicológico, obteniendo la línea base de cada participante. Cuando finalizaban este protocolo se realizaba la primera sesión de estimulación mediante tDCS. Una vez finalizaba la sesión de intervención, se recordaba la cita del día siguiente y se agradecía su participación. En la segunda sesión, se comenzaba aplicando la estimulación una vez los participantes llegaban,

una vez finalizaba la estimulación se les aplicaba la evaluación neuropsicológica. Es importante recalcar que, para la selección de las pruebas neuropsicológicas, se tuvo en cuenta que todos los sujetos iban a ser evaluados en dos días consecutivos, de este modo, se hizo necesaria la inclusión de pruebas de las que existiesen como mínimo dos versiones diferentes de la misma prueba para eliminar el posible aprendizaje.

#### **4.2. Procedimiento grupo de adultos mayores con TNC leve.**

Inicialmente el contacto con los pacientes se obtuvo a partir del servicio de Neurología del Consorcio Hospital General Universitario. De forma previa y para obtener la participación se informó desde el servicio de la posibilidad de ser incluido en un estudio relacionado con la estimulación eléctrica, señalando que tendrán que recibir intervención mediante tDCS durante diez días continuados. Una vez obtenido el compromiso inicial de posible participación de los pacientes, se les indicó que recibirían una llamada telefónica por parte del equipo de investigación de la Universidad de Valencia para establecer con ellos una cita presencial en la que se les ofrecería toda la información detallada.

Durante esta primera cita, en el Centro de Salud o de Especialidades de referencia al que estaban asignados, se explicó con más detalle el procedimiento de la intervención que se iba a seguir, obteniéndose el consentimiento informado de aquellos sujetos que decidían finalmente participar. Es importante señalar que por lo que respecta a la información del procedimiento se destacó especialmente los aspectos relacionados con la seguridad y tolerancia del tratamiento, la adherencia al mismo, así como la facilidad de aplicación al tener un carácter domiciliario.

A partir de este punto, se realizó una entrevista clínica con el objetivo de conocer el estado general de salud y analizar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión; además se realizó la evaluación neuropsicológica, aunque se les ofrecía la posibilidad de realizar esta primera evaluación en una segunda cita; debe tenerse en cuenta que la duración total de la evaluación podía ser de aproximadamente 40 minutos.

Una vez se disponía de la evaluación de la línea base se marcó de forma coordinada con los participantes un calendario para establecer el inicio del tratamiento y su continuidad durante el tiempo asignado; este aspecto fue determinante pues era necesario tener un compromiso de

continuidad por parte de los mismos. En este sentido, se facilitó al máximo y de forma flexible una fecha de inicio de manera que no tuvieran interrupciones planificadas previamente durante el proceso. Además, al tener carácter domiciliario se obtuvo la información necesaria para desplazarse a los hogares y se estableció una hora aproximada para poder aplicar la intervención siempre igual.

Previo a la puesta en marcha de las sesiones, se aplicó mediante una hoja de cálculo una fórmula para la asignación aleatoria de los participantes a los grupos tratamiento y placebo. El último día de aplicación de la intervención se realizaba de nuevo la evaluación pasados 5 minutos de finalizar la estimulación, además, se concretaba otra cita al mes para acudir al domicilio del participante y realizar de nuevo la evaluación neuropsicológica.

## **5. Análisis de datos.**

Para analizar las variables sociodemográficas, se utilizaron pruebas t de muestras independientes, pruebas de chi-cuadrado y U de Mann-Whitney. Para analizar las variables cognitivas, en el caso de los adultos mayores sanos se realizaron ANOVAs mixtos 2 grupos (activo vs. simulado; entre sujetos) X 2 sesiones (antes vs. después de la intervención; dentro de los sujetos) y en el caso de los sujetos TNC leve se realizaron ANOVAs mixtos 2 grupos (activo vs. simulado; entre sujetos) X 3 sesiones (antes, después y seguimiento de la intervención; dentro de los sujetos). La eficacia de la tDCS debería reflejarse en el hallazgo de una interacción significativa entre ambas variables independientes (en la que el grupo activo debería mejorar a lo largo de las sesiones, mientras que el grupo simulado o de control no lo hace). Se realizaron pruebas *post-hoc* de efectos simples para analizar dichas interacciones significativas. Un valor de  $p \leq 0,050$  se consideró estadísticamente significativo. Los datos se analizaron con el programa SPSS 28.



# **CAPÍTULO 5**

## ***RESULTADOS***

---



## **1. Adultos mayores sanos.**

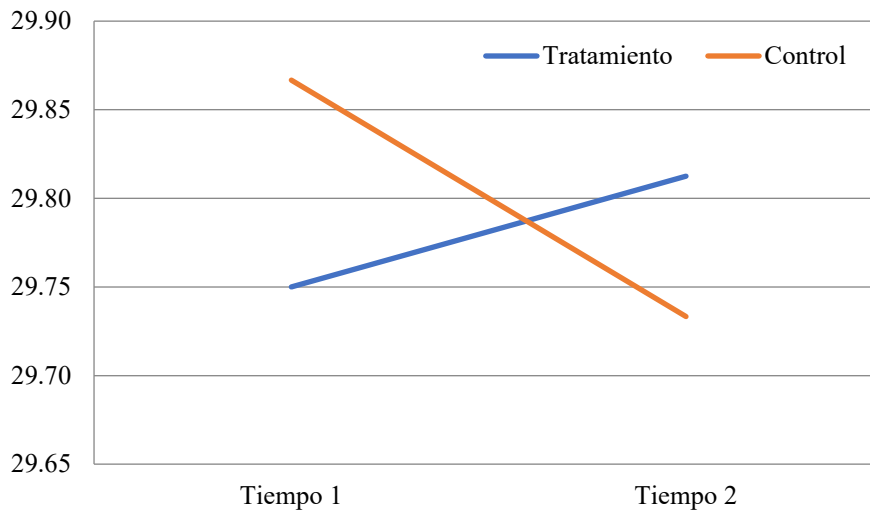
Anteriormente se señaló, la muestra de los adultos mayores era de 31 participantes que fueron asignados a dos grupos, grupo activo ( $N = 16$ ) y grupo placebo o simulado ( $N = 15$ ). A estos participantes se le administró una evaluación pretratamiento (tiempo 1 o línea base) y otra al finalizar la estimulación por corriente directa (tiempo 2).

### **1.1. Cognición general.**

En cuanto al MEC, al aplicar el ANOVA mixto 2 grupos (activo vs. simulado; entre sujetos) X 2 tiempos (antes vs. después de la intervención; dentro de los sujetos) se obtuvo un efecto principal de grupo que no era significativo ( $F(1, 29) = 0,011, p = 0,918, \eta^2 = 0,001$ ), al igual que los efectos principales del tiempo ( $F(1, 29) = 0,422, p = 0,521, \eta^2 = 0,014$ ) y la interacción tiempo X grupo, que tampoco fue significativa ( $F(1, 29) = 3,24, p = 0,083, \eta^2 = 0,100$ ). Al no ser significativa la interacción, no se realizaron las pruebas de efectos simples.

En la figura 5 se pueden ver las medias de las medidas del MEC.

Figura 5. Medias de la medida del MEC en adultos mayores sanos.



## 1.2. Memoria inmediata y aprendizaje de palabras.

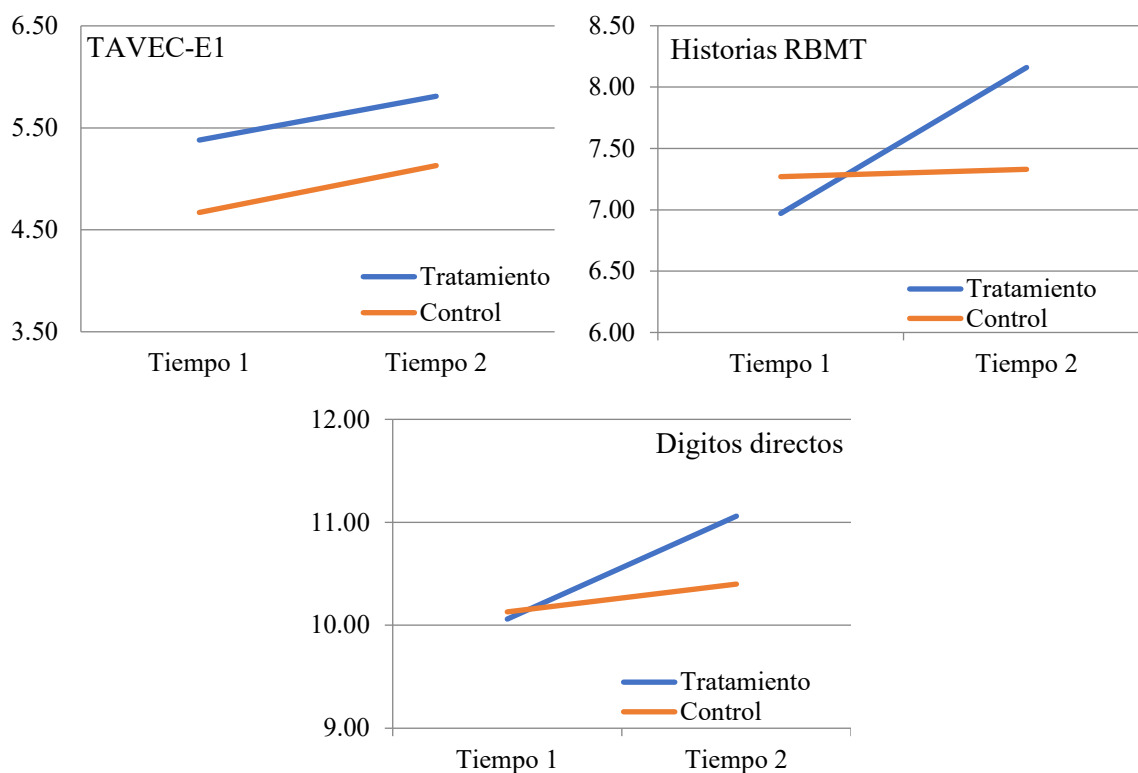
En relación a la memoria inmediata se aplicaron como instrumentos el ensayo 1 de la prueba TAVEC, la subprueba de historias del RBMT y la subprueba de dígitos directos. En el ensayo 1 de la prueba del TAVEC al aplicar un ANOVA mixto de 2 grupos (activo y simulado; entre sujetos) X 2 tiempos (antes y después de la intervención; dentro de los sujetos) los resultados señalaron que el efecto principal de tiempo fue significativo ( $F(1, 29) = 4,87, p = 0,035, \eta^2 = 0,144$ ), no así ni el de grupo ( $F(1, 29) = 1,63, p = 0,212, \eta^2 = 0,053$ ), ni la interacción tiempo X grupo ( $F(1, 29) = 0,005, p = 0,944, \eta^2 < 0,001$ ), por lo tanto, no se realizaron las pruebas de efectos simples.

En cuanto a la subprueba de historias del RBMT, al aplicar el ANOVA mixto de 2 grupos X 2 tiempos no se obtuvieron diferencias significativas en el efecto principal de grupo ( $F(1, 29) = 0,212, p = 0,649, \eta^2 = 0,007$ ), ni en la interacción tiempo X grupo ( $F(1, 29) = 3,38, p = 0,076, \eta^2 = 0,104$ ), pero si fueron significativos los efectos principales de tiempo ( $F(1, 29) = 4,236, p = 0,049, \eta^2 = 0,127$ ). Al no ser significativa la interacción, no se realizaron las pruebas de efectos simples.

Del mismo modo, tras el análisis del ANOVA 2 X 2 de la subprueba de dígitos directos se demostró que el efecto principal de grupo ( $F(1, 29) = 0,126, p = 0,726, \eta^2 = 0,004$ ) y la

interacción tiempo X grupo ( $F(1, 29) = 2,121, p = 0,156, \eta^2 = 0,068$ ) no eran significativos. Sin embargo, los efectos principales de tiempo ( $F(1, 29) = 6,327, p = 0,018, \eta^2 = 0,179$ ) sí que mostraron diferencias significativas. Al no ser significativa la interacción, no se realizaron las pruebas de efectos simples. En la figura 6 se presentan las medias de los instrumentos de memoria inmediata.

Figura 6. Medias de las pruebas TAVEC ensayo 1, historias del RBMT y dígitos directos en adultos mayores sanos.

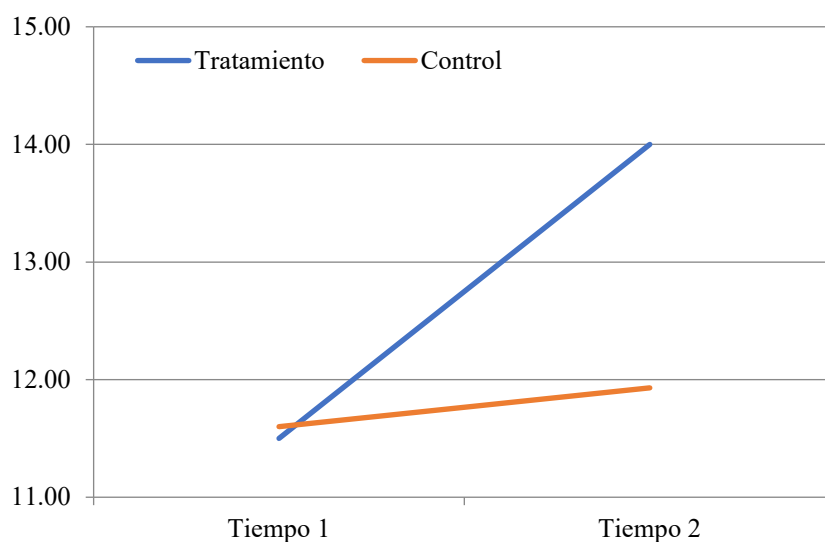


En las pruebas relacionadas con el aprendizaje de palabras se incluyeron el TAVEC ensayo 5 y el total de palabras aprendidas tras los cinco ensayos del TAVEC.

En el TAVEC ensayo 5, al aplicar un ANOVA mixto de 2 grupos (activo y simulado; entre sujetos) X 2 tiempos (antes y después de la intervención; dentro de los sujetos) el efecto principal de grupo no fue significativo ( $F(1, 29) = 1,35, p = 0,256, \eta^2 = 0,044$ ), pero los efectos principales de tiempo ( $F(1, 29) = 0,011, p < 0,001, \eta^2 = 0,612$ ) y la interacción tiempo X grupo fueron significativos ( $F(1, 29) = 26,79, p < 0,001, \eta^2 = 0,480$ ). Las pruebas de efectos simples *post-hoc* para analizar esta interacción significativa mostraron que no había una diferencia

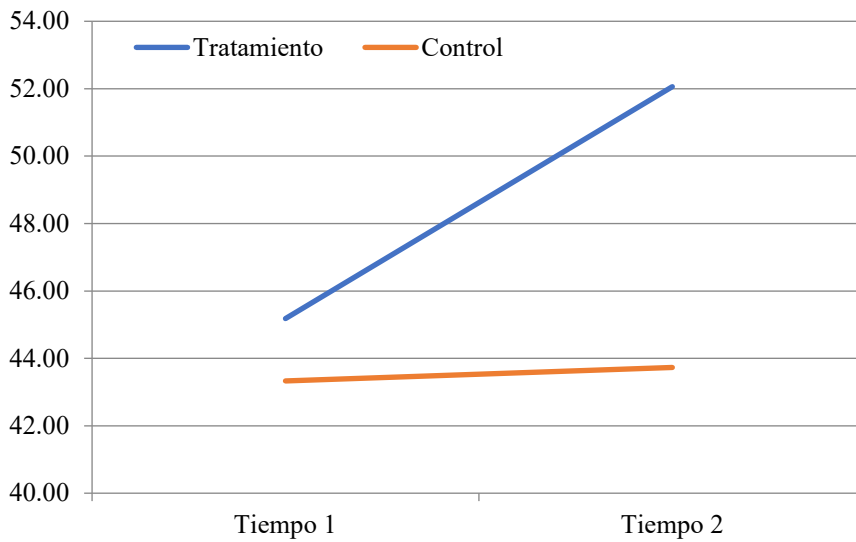
significativa entre los grupos en el tiempo 1, antes de la intervención, ( $M_{\text{Activo}} = 11,5$ ,  $M_{\text{Sham}} = 11,6$ ;  $p = 0,915$ ), en cambio después de la intervención el grupo activo obtuvo una puntuación significativamente mayor que el grupo placebo ( $M_{\text{Activo}} = 14$ ,  $M_{\text{Sham}} = 11,93$ ;  $p = 0,017$ ). Al estudiar cada grupo independientemente, el simulado no mejoró a lo largo de las sesiones ( $M_{\text{Antes}} = 11,6$ ,  $M_{\text{Después}} = 11,93$ ;  $p = 0,277$ ), pero el grupo activo sí mostró una mejora significativa ( $M_{\text{Después}} = 11,5$ ,  $M_{\text{Antes}} = 14$ ;  $p < 0,001$ ). En la figura 7 se presentan las medias obtenidas por los grupos en el TAVEC ensayo 5.

Figura 7. Medias del TAVEC ensayo 5 en adultos mayores sanos.



En relación al TAVEC total al aplicar el ANOVA mixto 2 X 2, el efecto principal de grupo no fue significativo ( $F(1, 29) = 1,64$ ,  $p < 0,210$ ,  $\eta^2 = 0,054$ ), pero en cambio fueron significativos el efecto principal de tiempo ( $F(1, 29) = 33,63$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,537$ ) y el de la interacción tiempo X grupo ( $F(1, 29) = 26,64$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,479$ ). Dado que la interacción fue significativa se realizaron las pruebas de efectos simples *post-hoc* que mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos antes de la intervención, en el tiempo 1 ( $M_{\text{Activo}} = 45,19$ ,  $M_{\text{Sham}} = 43,33$ ;  $p = 0,654$ ), pero después de la intervención, el grupo activo obtuvo una puntuación significativamente mayor que el grupo placebo ( $M_{\text{Activo}} = 52,06$ ,  $M_{\text{Sham}} = 43,73$ ;  $p = 0,044$ ). Además, el grupo simulado no mejoró a lo largo de las sesiones ( $M_{\text{Antes}} = 43,33$ ,  $M_{\text{Después}} = 43,73$ ;  $p = 0,660$ ), pero el grupo activo sí mostró un incremento significativo de sus puntuaciones ( $M_{\text{Después}} = 52,063$ ,  $M_{\text{Antes}} = 45,18$ ;  $p < 0,001$ ). En la figura 8 se puede observar las medias del TAVEC total.

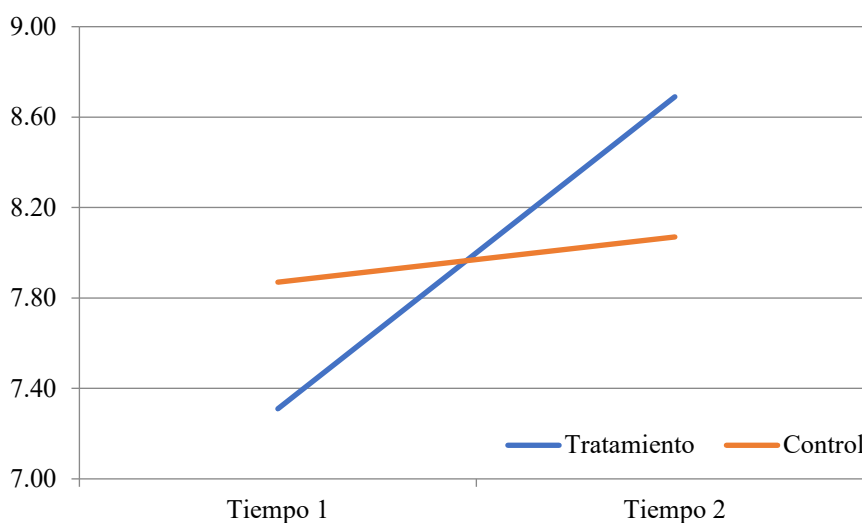
Figura 8. Medias del total de Ensayos del TAVEC en adultos mayores sanos.



### 1.3. Memoria de trabajo.

Cuando se utilizó el ANOVA mixto de 2 grupos X 2 tiempos en la subprueba de dígitos inversos, se comprobó que el efecto principal de grupo no era significativo ( $F(1, 29) = 0,002, p = 0,964, \eta^2 < 0,001$ ), pero los efectos principales de tiempo ( $F(1, 29) = 9,58, p = 0,004, \eta^2 = 0,248$ ) y la interacción tiempo X grupo fueron significativos ( $F(1, 29) = 5,33, p = 0,028, \eta^2 = 0,155$ ).

Figura 9. Medias de la subprueba de dígitos inversos en adultos mayores sanos.



El análisis de los efectos simples mediante pruebas *post-hoc* mostraron que no había una diferencia significativa entre los grupos antes de la intervención ( $M_{Activo} = 7,31, M_{Sham} =$

7,87;  $p = 0,513$ ), del mismo modo después de la intervención, el grupo activo no obtuvo una puntuación significativamente mayor que el grupo placebo ( $M_{\text{Activo}} = 8,69$ ,  $M_{\text{Sham}} = 8,07$ ;  $p = 0,392$ ). Sin embargo, el grupo activo mejoró significativamente al comparar los dos tiempos ( $M_{\text{Antes}} = 7,31$ ,  $M_{\text{Después}} = 8,69$ ;  $p = 0,001$ ), pero el grupo simulado no ( $M_{\text{Después}} = 8,07$ ,  $M_{\text{Antes}} = 7,87$ ;  $p < 0,589$ ). En la figura 9 se pueden observar las medias de la medida de dígitos inversos.

## **2. Adultos mayores con TNC leve.**

La muestra total del grupo TNC leve está compuesta por 33 participantes, los cuales fueron divididos en dos grupos, grupo activo ( $N = 17$ ) y grupo placebo ( $N = 16$ ). Se les realizó una evaluación pretratamiento, previa al inicio de la intervención (tiempo 1 o línea base), después otra evaluación postratamiento, al finalizar la intervención (tiempo 2), y un seguimiento, al mes de la última sesión de la intervención (tiempo 3).

### **2.1. Cognición general.**

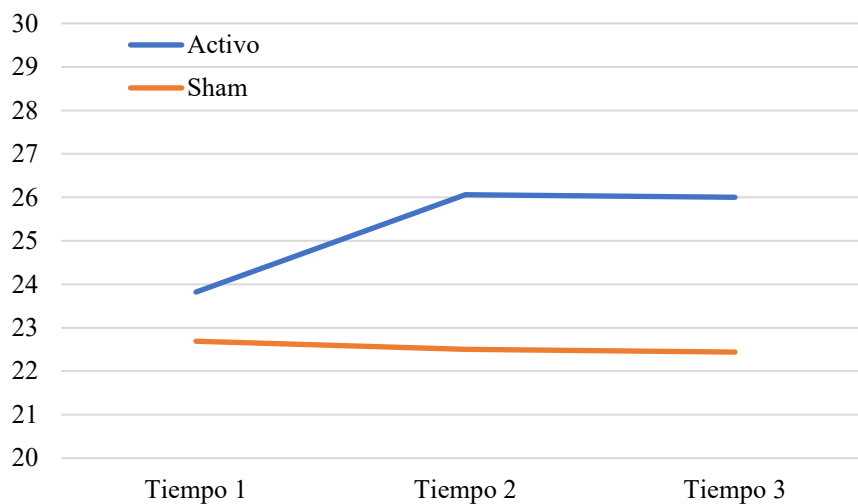
Respecto al MEC, al aplicar el ANOVA mixto 2 grupos (activo vs. simulado; entre sujetos) X 3 tiempos (antes vs. después vs. seguimiento; dentro de los sujetos), el efecto principal de grupo no resultó significativo ( $F(1, 31) = 3,62$ ,  $p = 0,066$ ,  $\eta^2 = 0,105$ ), ni los efectos principales del tiempo ( $F(2, 30) = 2,834$ ,  $p = 0,075$ ,  $\eta^2 = 0,159$ ). En cambio, los efectos de la interacción tiempo X grupo fue significativa ( $F(2, 30) = 4,06$ ,  $p = 0,028$ ,  $\eta^2 = 0,213$ ).

Dada la significación de la interacción se realizaron pruebas *post-hoc* para el análisis de los efectos simples. Al comparar los grupos en los tres momentos temporales se comprobó que no existía diferencias significativas entre los grupos antes de la intervención ( $M_{\text{Activo}} = 23,82$ ,  $M_{\text{Sham}} = 22,69$ ;  $p = 4,02$ ) señalando la homogeneidad de ellos mismos, pero si se observaron diferencias entre los grupos después de la intervención ( $M_{\text{Activo}} = 26,06$ ,  $M_{\text{Sham}} = 22,50$ ;  $p = 0,024$ ) y en el seguimiento ( $M_{\text{Activo}} = 26$ ,  $M_{\text{Sham}} = 22,4$ ;  $p = 0,048$ ). Además, se comprobó que el grupo placebo no modificó sus puntuaciones a lo largo de los tres momentos temporales; en



relación al grupo activo se observó un incremento significativo de sus puntuaciones al comparar el tiempo 1 con el tiempo 2 ( $p = 0,002$ ), sin embargo, del tiempo 2 al tiempo 3 se observó un mantenimiento de sus puntuaciones, y por tanto no se observó un cambio significativo, mientras que al comparar el tiempo 1 con el tiempo 3 se observó un incremento significativo ( $p = 0,011$ ). En la figura 10 se presentan las medias del MEC.

Figura 10. Puntuaciones medias del MEC en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.



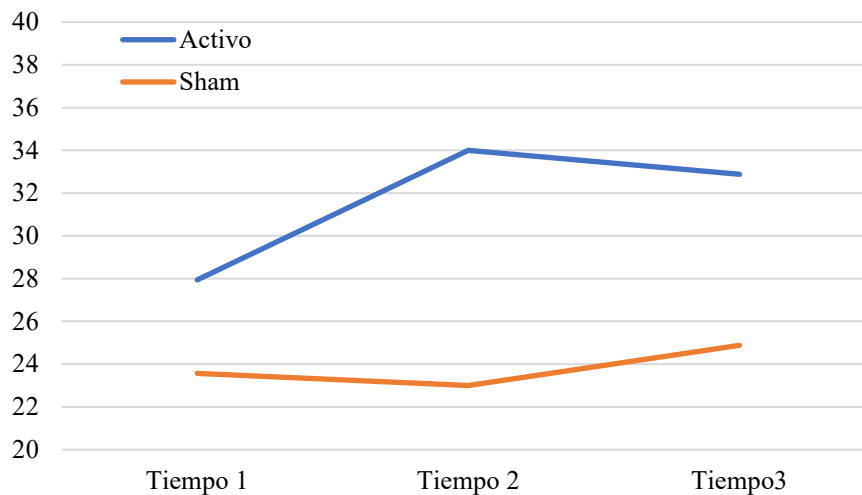
## 2.2. Memoria y aprendizaje de palabras.

Por lo que respecta a las puntuaciones del T@M (Test de alteración de la memoria) se analizaron aplicando un ANOVA mixto de 2 grupos X 3 tiempos, donde se obtuvo un efecto principal de tiempo significativo ( $F(2, 30) = 11,42, p < 0,001, \eta^2 = 0,432$ ), del mismo modo el efecto principal de grupo fue significativo ( $F(1, 31) = 5,68, p = 0,023, \eta^2 = 0,155$ ), así como la interacción tiempo X grupo ( $F(2, 30) = 9,13, p = 0,001, \eta^2 = 0,378$ ).

Las pruebas *post-hoc* de efectos simples para analizar esta interacción significativa mostraron que, aunque no había una diferencia significativa entre los grupos antes de la intervención ( $M_{Activo} = 27,94, M_{Sham} = 23,56; p = 0,144$ ), sí que mostraron diferencias significativas en las puntuaciones del segundo tiempo de evaluación ( $M_{Activo} = 34, M_{Sham} = 23; p = 0,003$ ) y en el tercer tiempo ( $M_{Activo} = 32,88, M_{Sham} = 24,87; p = 0,043$ ). En relación a la evolución de cada grupo a lo largo de los tres momentos temporales, el grupo placebo no mostró cambios significativos en sus puntuaciones del tiempo 1 al tiempo 2 ( $p = 0,999$ ), del tiempo 2

al tiempo 3 ( $p = 0,569$ ), ni del tiempo 1 al 3 ( $p = 0,695$ ). El grupo activo incremento sus puntuaciones significativamente al comparar el tiempo 1 con el tiempo 2 ( $p < 0,001$ ), del mismo modo que del tiempo 1 al tiempo 3 ( $p < 0,001$ ), y se observó un mantenimiento de sus puntuaciones del tiempo 2 al 3 ( $p = 0,999$ ). En la figura 11 se presentan las medias del T@M.

*Figura 11. Puntuaciones medias del T@M en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.*



En cuanto a la memoria inmediata se administraron como instrumentos el ensayo 1 de la prueba TAVEC, la subprueba de dígitos directos y figura de Rey copia.

En relación al TAVEC ensayo 1, al aplicarse el ANOVA 2 X 3, el efecto principal de tiempo no fue significativo ( $F(2, 30) = 0,331, p = 0,721, \eta^2 = 0,022$ ), del mismo modo el efecto principal de grupo ( $F(1, 31) = 0,874, p = 0,357, \eta^2 = 0,027$ ), sin embargo, sí fue significativa la interacción tiempo X grupo ( $F(2, 30) = 12,71, p < 0,001, \eta^2 = 0,459$ ).

En las pruebas de efectos simples al compararse los dos grupos en relación a los tres momentos temporales no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el tiempo 1 ( $M_{Activo} = 3,23, M_{Sham} = 3,62; p = 0,483$ ), sin embargo, sí que obtuvieron diferencias significativas en el tiempo 2 ( $M_{Activo} = 4,18, M_{Sham} = 2,81; p = 0,033$ ), aunque en el tiempo 3 de nuevo las diferencias no fueron significativas ( $M_{Activo} = 3,65, M_{Sham} = 3; p = 0,395$ ). Al estudiar cada grupo independientemente, el grupo simulado mostró un descenso significativo de sus puntuaciones del tiempo 1 al 2 ( $p = 0,011$ ) sin embargo no se observaron diferencias entre el tiempo 1 y 3 ( $p = 0,456$ ) ni entre el tiempo 2 y 3 ( $p = 0,999$ ). En el grupo activo se obtuvo un cambio significativo del tiempo 1 al 2 ( $p = 0,002$ ), sin embargo, las comparaciones entre el 1 y el 3 ( $p = 0,979$ ) y el tiempo 2 y el 3 no fueron significativas ( $p = 0,331$ ).

Se aplicó el mismo análisis en la subprueba de dígitos directos, donde el efecto principal de grupo ( $F(1, 31) = 3,34, p = 0,0771, \eta^2 = 0,097$ ) y los efectos principales de tiempo ( $F(2,30) = 2,27, p = 0,121, \eta^2 = 0,131$ ) no fueron significativos. Sin embargo, la interacción tiempo X grupo fue significativa ( $F(2, 30) = 4,68, p = 0,017, \eta^2 = 0,238$ ).

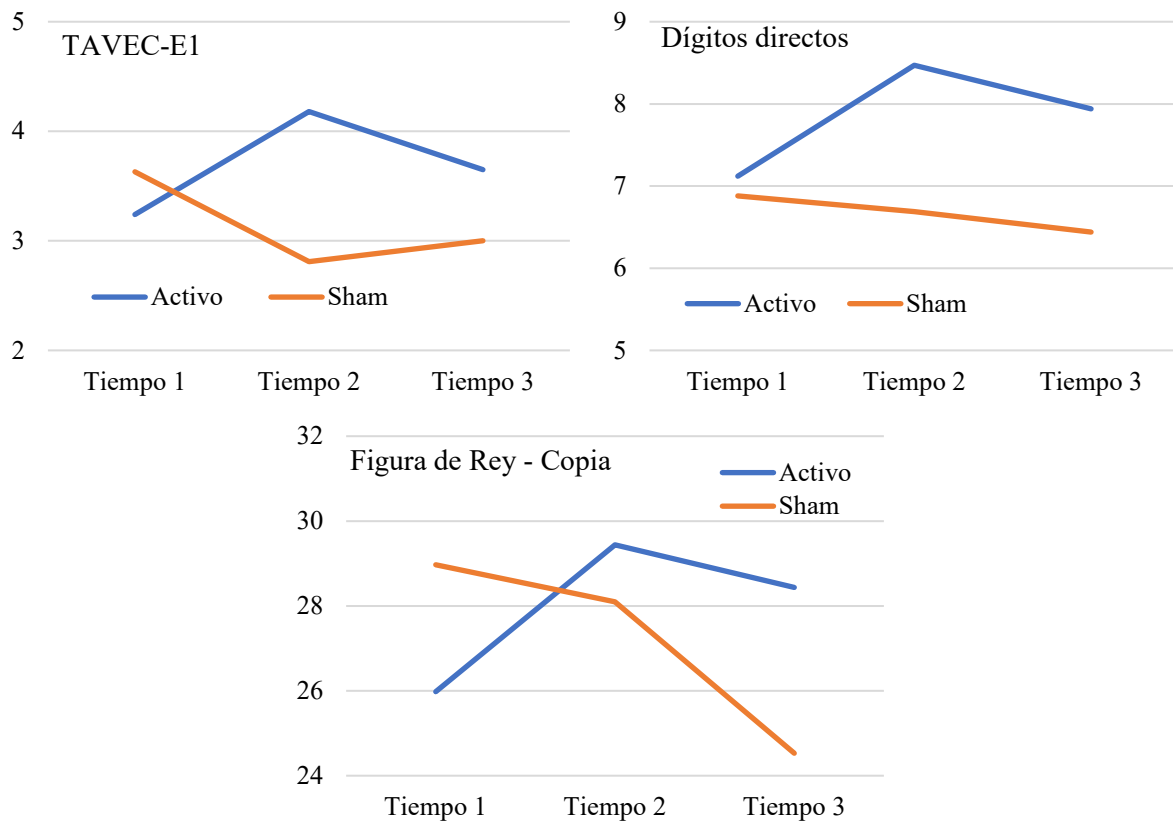
Dado que la interacción fue significativa se realizaron las pruebas de efectos simples *post-hoc* que mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos en el tiempo 1 ( $M_{\text{Activo}} = 7,12, M_{\text{Sham}} = 6,875; p = 0,750$ ), en cambio sí debido al incremento de las puntuaciones del grupo activo, se observaron diferencias significativa después de la intervención ( $M_{\text{Activo}} = 8,47, M_{\text{Sham}} = 6,69, p = 0,015$ ) y en el seguimiento ( $M_{\text{Activo}} = 7,94, M_{\text{Sham}} = 6,44; p = 0,047$ ). Además, se comprobó que las puntuaciones del grupo placebo no cambiaron a lo largo de los tres momentos temporales; en relación al grupo activo se observó un incremento significativo de sus puntuaciones al comparar la línea base con el tiempo 2 ( $p = 0,003$ ), en cambio, no se observó una modificación significativa de las puntuaciones postintervención al seguimiento ( $p = 0,681$ ), al igual que de la línea base al seguimiento ( $p = 0,137$ ) no se observó un incremento significativo. En la figura 11 se presentan las medias obtenidas por los grupos en el TAVEC ensayo 1 y dígitos directos.

En la copia de la Figura Compleja de Rey, se obtuvo el efecto principal de grupo no significativo ( $F(1, 31) = 0,07, p = 0,794, \eta^2 = 0,002$ ) del mismo modo que los efectos principales de tiempo ( $F(2, 30) = 1,95, p = 0,159, \eta^2 = 0,115$ ), en cambio, la interacción tiempo X grupo sí fue significativa ( $F(2, 30) = 3,73, p = 0,036, \eta^2 = 0,199$ ).

Al ser significativa la interacción se aplicaron pruebas *post-hoc* de efectos simples, que mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos ni en la línea base ( $M_{\text{Activo}} = 25,98, M_{\text{Sham}} = 28,97; p = 0,390$ ), ni en la evaluación después de la intervención ( $M_{\text{Activo}} = 29,44, M_{\text{Sham}} = 28,1; p = 0,660$ ) ni en el seguimiento ( $M_{\text{Activo}} = 28,44, M_{\text{Sham}} = 24,53; p = 0,222$ ). Al comparar las puntuaciones de cada grupo a lo largo del tiempo de forma independiente, el grupo simulado no mostró cambios significativos entre la línea base y la medida postintervención ( $p = 0,999$ ) ni con el seguimiento ( $p = 0,120$ ), y tampoco entre la medida postintervención y el seguimiento ( $p = 0,210$ ); sin embargo, el grupo activo incremento sus puntuaciones significativamente al comparar el la línea base y la medida después de la intervención ( $p < 0,036$ ) pero no con el seguimiento ( $p < 0,683$ ) ni entre la postintervención y

el seguimiento ( $p < 0,999$ ).

Figura 12. Puntuaciones medias del TAVEC ensayo 1, dígitos directos y figura de Rey copia en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.



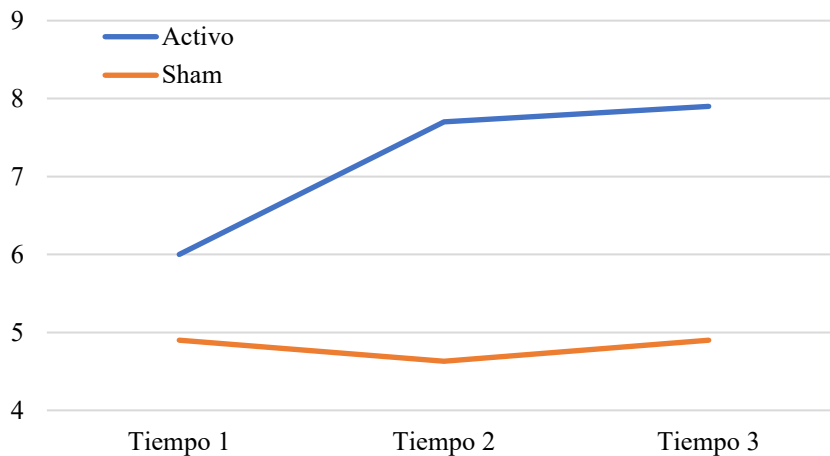
Las pruebas relacionadas con el aprendizaje de palabras evaluado mediante el TAVEC ensayo 5 y el total de palabras aprendidas tras los cinco ensayos del TAVEC.

En el TAVEC ensayo 5, al aplicar un ANOVA mixto de 2 X 3, el efecto principal de grupo fue significativo ( $F(1, 31) = 7, p = 0,013, \eta^2 = 0,184$ ), al igual que los efectos principales del tiempo ( $F(2,30) = 4,47, p = 0,020, \eta^2 = 0,230$ ) y la interacción tiempo X grupo, que fue significativa ( $F(2,30) = 6,56, p = 0,004, \eta^2 = 0,304$ ).

Los análisis *post-hoc* mostraron que no había diferencias significativas entre los grupos antes de la intervención, ( $M_{Activo} = 6, M_{Sham} = 4,9; p = 0,198$ ), en cambio el grupo activo obtuvo una puntuación significativamente mayor que el grupo placebo tanto después de la intervención ( $M_{Activo} = 7,7, M_{Sham} = 4,6; p = 0,001$ ) como en el seguimiento ( $M_{Activo} = 7,9, M_{Sham} = 4,9; p = 0,019$ ). Además, se comprobó que el grupo placebo no evolucionó de forma significativa durante los tres tiempos; en cambio, el grupo activo mostró un incremento significativo en sus

puntuaciones de la línea base a la evaluación tras la intervención ( $p = 0,001$ ) y entre la línea base y el seguimiento ( $p = 0,001$ ), en cambio del tiempo 2 al 3 ( $p = 0,999$ ) no se obtuvieron diferencias significativas dado que existió un mantenimiento de sus puntuaciones. En la figura 13 se pueden observar las medias obtenidas por los grupos en el TAVEC ensayo 5.

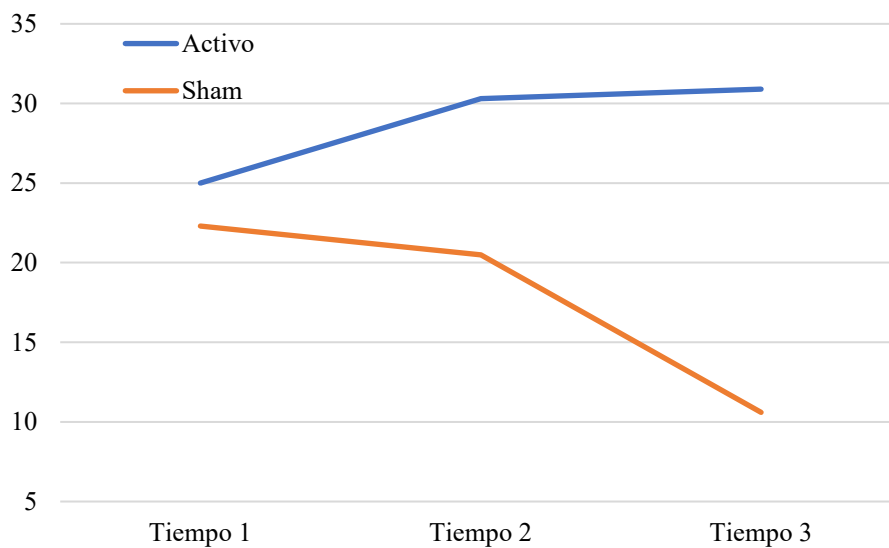
Figura 13. Puntuaciones medias del TAVEC ensayo 5 en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.



En relación al TAVEC total de palabras tras los cinco ensayos, al aplicar el ANOVA mixto, el efecto principal de grupo fue significativo ( $F(1, 31) = 4,6, p = 0,040, \eta^2 = 0,129$ ), no así el efecto de la variable tiempo ( $F(2, 30) = 2,67, p = 0,086, \eta^2 = 0,151$ ); sin embargo, la interacción tiempo X grupo ( $F(2, 30) = 10,24, p < 0,001, \eta^2 = 0,406$ ) fue significativa.

Dada la significación de la interacción se realizaron pruebas *post-hoc* para el análisis de los efectos simples. Se pudo observar que no existían diferencias significativas entre los grupos antes de la intervención ( $M_{Activo} = 25, M_{Sham} = 22,3; p = 0,347$ ), señalando la homogeneidad de los mismos, pero si se observaron diferencias entre los grupos después de la intervención donde el grupo activo obtuvo una puntuación significativamente mayor que al grupo placebo ( $M_{Activo} = 30,3, M_{Sham} = 20,5; p = 0,011$ ), del mismo modo que en el seguimiento ( $M_{Activo} = 30,9, M_{Sham} = 20,6; p = 0,031$ ). Además, el grupo simulado no mostro diferencias significativas al comparar sus puntuaciones entre los 3 momentos temporales, mientras que en el grupo activo se observaron diferencias entre la línea base y la evaluación después de la intervención ( $p < 0,001$ ) y con el seguimiento ( $p = 0,002$ ) con un incremento significativo de sus puntuaciones; en cambio, al comparar las puntuaciones de la evaluación tras la intervención y el seguimiento, no se observaron diferencias significativas ( $p = 0,999$ ), En la figura 14 se muestran las medias del TAVEC total.

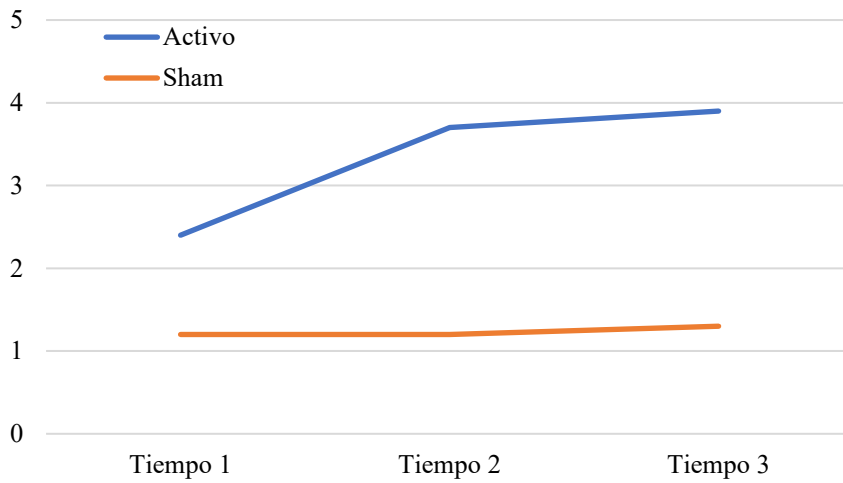
Figura 14. Puntuaciones medias del TAVEC total en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.



A diferencia de los adultos mayores sanos, en el grupo de TNC leve se administró el TAVEC diferido con el objetivo de evaluar la memoria remota. Al aplicar el ANOVA mixto 2 grupos (activo vs. simulado; entre sujetos) X 3 tiempos (antes vs. después de la intervención vs seguimiento; dentro de los sujetos) el efecto principal de tiempo fue significativo ( $F(2, 30) = 6,36, p < 0,005, \eta^2 = 0,298$ ), así como el efecto principal de grupo ( $F(1, 31) = 4,3 p = 0,046, \eta^2 = 0,122$ ) y el de la interacción tiempo X grupo ( $F(2, 30) = 5,01, p < 0,013, \eta^2 = 0,250$ ).

Al analizar las pruebas de efectos simples se compararon los grupos, pudiendo comprobarse que no existían diferencias entre los grupos en la línea base ( $M_{\text{Activo}} = 2,4 M_{\text{Sham}} = 1,2; p = 0,177$ ), sin embargo, en las evaluaciones postintervención ( $M_{\text{Activo}} = 3,7 M_{\text{Sham}} = 1,2; p = 0,021$ ) y de seguimiento ( $M_{\text{Activo}} = 3,9 M_{\text{Sham}} = 1,3; p = 0,047$ ) se observan diferencias significativas entre los grupos dado el incremento de las puntuaciones del grupo activo. Además, en la evolución de las puntuaciones de cada grupo, se puede observar que el grupo placebo no modifico sus puntuaciones significativamente cuando se comparan los tres tiempo, sin embargo, en el grupo activo si se observan diferencias significativas de la línea base a la evaluación después de la intervención ( $p < 0,001$ ) y al seguimiento ( $p = 0,004$ ) y entre la evaluación postintervención y el seguimiento no se observan diferencias significativas ( $p < 0,999$ ) debido al mantenimiento de las mismas. En la figura 15 se presentan las medias del TAVEC diferido.

Figura 15. Puntuaciones medias del TAVEC diferido en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.

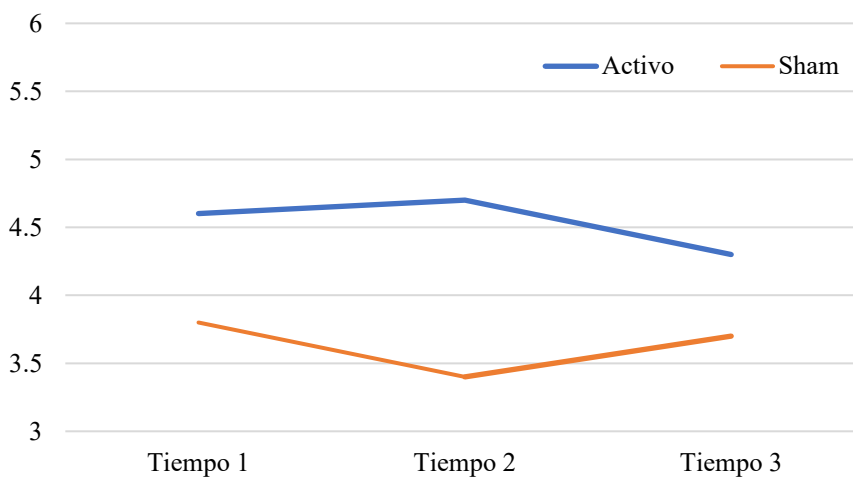


### 2.3 Memoria de trabajo

En relación a la memoria de trabajo se aplicaron como instrumentos la subprueba de dígitos inversos, las subpruebas del Test Barcelona de evocación categorial y fluencia verbal fonológica y la Figura Compleja de Rey (copia y diferida).

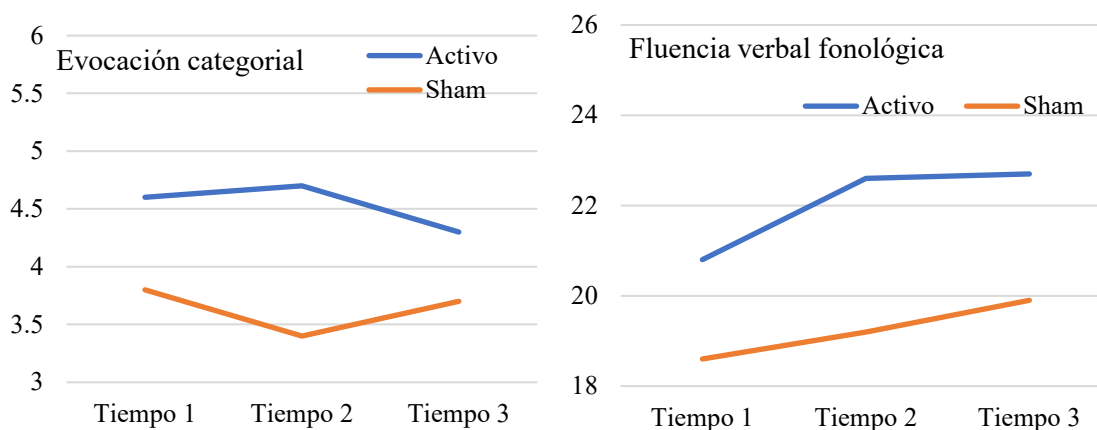
Al aplicarse un ANOVA mixto de 2 grupos X 3 tiempos en la prueba de dígitos inverso, no fueron significativos ni el efecto principal de tiempo ( $F(2, 30) = 0,14, p = 0,871, \eta^2 = 0,009$ ), ni los efectos principales de grupo ( $F(1, 31) = 1,77, p = 0,192, \eta^2 = 0,054$ ) ni la interacción tiempo X grupo ( $F(2, 30) = 1,61, p = 0,216, \eta^2 = 0,097$ ). Al no ser significativa la interacción, no se realizaron las pruebas de efectos simples.

Figura 16. Puntuaciones medias de dígitos inversos en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.



En relación a las subpruebas del Test Barcelona, en la de evocación categorial, al aplicar el ANOVA 2 X 3, los resultados mostraron que no eran significativos ni el efecto principal de tiempo ( $F(2, 30) = 0,20, p = 0,816, \eta^2 = 0,013$ ), ni el efecto principal de grupo ( $F(1, 31) = 1,53, p = 0,226, \eta^2 = 0,047$ ), ni la interacción tiempo X grupo ( $F(2,30) = 3,22, p = 0,054, \eta^2 = 0,177$ ), por lo tanto, no se realizaron las pruebas de efectos simples. Del mismo modo en la de fluencia verbal fonológica, tras aplicar el ANOVA mixto, no se obtuvieron diferencias significativas en los efectos principales de grupo ( $F(1, 31) = 0,38, p = 0,541, \eta^2 = 0,012$ ), ni en los efectos principales del tiempo ( $F(2, 30) = 0,79, p = 0,463, \eta^2 = 0,050$ ), ni en la interacción tiempo X grupo ( $F(2, 30) = 0,12, p = 0,888, \eta^2 = 0,008$ ). En la figura 17 se pueden observar las medias de la subprueba de dígitos inversos y de las subpruebas de evocación categorial y fluencia verbal fonológica.

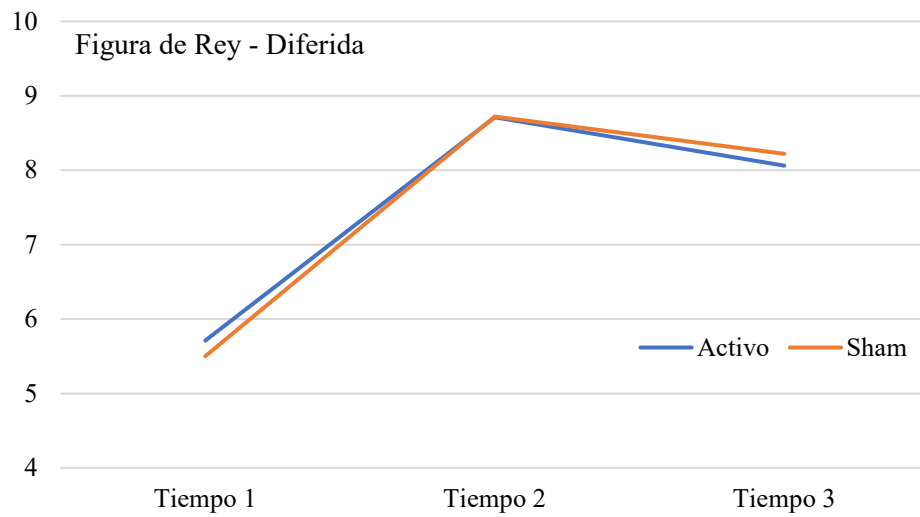
Figura 17. Puntuaciones medias de evocación categorial y fluencia verbal fonológica en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.



En cuanto a la Figura Compleja de Rey prueba diferida, se aplicó el ANOVA mixto 2 grupos (activo vs. simulado; entre sujetos) X 3 tiempos (antes vs. después de la intervención vs seguimiento; dentro de los sujetos); los resultados señalaron que el efecto principal de tiempo fue significativo ( $F(2,30) = 5,69, p = 0,008, \eta^2 = 0,275$ ), no así ni el de grupo ( $F(1, 31) = 0,001, p = 0,987, \eta^2 = 0,001$ ), ni la interacción tiempo X grupo ( $F(2, 30) = 0,014, p = 0,986, \eta^2 = 0,001$ ), por lo tanto, no se realizaron las pruebas de efectos simples. En la figura 18 se presentan las medias de la Figura de Rey.



Figura 18. Puntuaciones medias de la Figura Compleja de Rey en los grupos activo y sham de los tres tiempos evaluados.





# CAPÍTULO 6

## *DISCUSIÓN*

---



En el área de las intervenciones cognitivas, actualmente está en crecimiento el interés y el desarrollo del concepto de tratamientos no farmacológicos aplicados tanto en adultos mayores sanos como con pacientes que presentan algún tipo de deterioro cognitivo como son los TNC leve o pacientes con demencia; este progreso está fundamentado en los cada vez más significativos resultados que están obteniendo este tipo de intervenciones y de los escasos efectos secundarios que conlleva su aplicación (Dyer et al., 2018).

Los resultados, en los adultos mayores sanos, por lo general se focalizan en la potencialización de las capacidades cognitivas o en la prevención de un desarrollo de un TNC leve o alguna patología neurodegenerativa. En cambio, la aplicación de este tipo de técnicas en los adultos que sufren TNC leve se centra más en frenar la enfermedad y prolongar el mantenimiento de las capacidades cognitivas (Abraha et al., 2017; Laver et al., 2016).

De entre las intervenciones no farmacológicas destaca la tDCS, que es el objeto principal de análisis de esta investigación. Esta técnica como se ha comentado facilita la transmisión de pequeñas cantidades de corriente a la corteza cerebral para mejorar los resultados cognitivos de los sujetos que reciben la estimulación como consecuencia de la modulación en la actividad

neuronal (Nitsche y Paulus, 2011; Paulus, 2011; Suemoto et al., 2014).

La importancia de la aplicación de la tDCS en el caso de los adultos mayores sanos podría radicar en su potencial para facilitar el aprendizaje y lograr un mantenimiento del rendimiento de las funciones cognitivas (Moreno et al., 2017); en pacientes con TNC leve podría conseguir un mantenimiento funcional (Tárraga, 1997), así como para retrasar la conversión a demencias dada el alto porcentaje de conversión que se estima de un 27% (Serrano et al., 2013). Finalmente dada la limitada efectividad de los tratamientos farmacológicos su aplicación podría plantearse como un tratamiento sustitutivo para la demencia tipo Alzheimer. Zamarrón-Cassinello et al. (2008) relacionan esa modulación neuronal generada mediante tDCS con el potencial de aprendizaje y la estimulación cognitiva, las cuales reforzarían la reserva cognitiva, facilitando el mantenimiento de la funcionalidad cognitiva de la persona.

En este trabajo como objetivo principal se quiso comprobar la eficacia de la tDCS cuando se aplicó en una muestra de adultos mayores sanos y pacientes con Trastorno neurocognitivo leve.

## **1. Adultos mayores sanos.**

Es importante recordar que en el presente trabajo se aplicó la tDCS mediante la asignación de sujetos a un grupo de estimulación y otro de placebo, para comprobar si se observaban modificaciones en la cognición general, memoria inmediata, total de palabras aprendidas, y memoria de trabajo, a través de una evaluación en dos momentos temporales, una antes de la intervención y otra al finalizar, para comprobar de esta manera la efectividad de la técnica.

Los resultados de forma general mostraron efectos positivos en el rendimiento de la memoria y la memoria de trabajo, en línea a la revisión sistemática de Summers et al. (2016), que analizó los beneficios que proporciona aplicar la tDCS anódica sobre las funciones cognitivas en adultos mayores, así como en diversas investigaciones (Berryhill et al., 2012; Flöel et al., 2012; Jones et al., 2015; Manenti et al., 2013; Park et al., 2014; Sandrini et al., 2014; Seo et al., 2011).

En el primer objetivo específico (EO1) planteaba comprobar si la aplicación de la tDCS mejoraba el rendimiento de la función cognitiva general. Específicamente, debido a que el estado cognitivo general de los adultos mayores es normal, se planteó como primera hipótesis, que cuando se comparase el grupo activo con el grupo placebo no existirían diferencias en la postintervención, además, el grupo activo tampoco mostraría un incremento significativo de su rendimiento. Esta hipótesis se cumplió, las puntuaciones obtenidas en el MEC reflejaron lo esperado al no mostrarse efectos positivos en la interacción de los grupos, ni mejoras en la evolución de las sesiones en cada grupo. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática (Talar et al., 2022) se señala que la aplicación de estimulación anódica puede proporcionar un efecto de mejora gradual sobre la cognición general en adultos mayores sanos. Krebs et al. (2021) aplicaron la tDCS sobre la corteza dorsolateral prefrontal izquierda durante 20 minutos y evaluaron la cognición general de los pacientes, antes y después de la intervención, además de realizar un seguimiento a los 6 meses y a los 12 meses de haber finalizado la última sesión. En los resultados de este estudio se mostró un mayor rendimiento en los pacientes que habían sido estimulados activamente frente a los grupos que habían recibido estimulación simulada. Sin embargo, estos autores recalcan que los participantes que inicialmente en la línea base mostraron un rendimiento general más bajo fueron los que más se beneficiaron de los efectos de la tDCS. En este sentido, y en relación a los resultados de esta investigación debe señalarse que los participantes estaban igualados en relación a su nivel académico por lo que el efecto señalado sería difícil de comprobar; si bien, parece interesante la hipótesis señalada por estos autores, en el sentido de que en efecto parece más probable que aquellos sujetos que tengan menor nivel sean los que mayores beneficios puedan obtener.

Como segundo objetivo específico (EO2) se planteó conocer la efectividad de la tDCS sobre la memoria y aprendizaje de palabras. Respecto a los adultos mayores sanos en pruebas relacionadas con la memoria inmediata se esperaba que los efectos de la tDCS no provocasen un cambio significativo en las puntuaciones obtenidas entre la línea base y el postratamiento. Además, cuando se comparasen el grupo placebo y activo tampoco mostrarían diferencias en el rendimiento (H1).

En este estudio no se obtuvieron resultados de mejora significativa en la memoria inmediata, por lo tanto, la hipótesis fue confirmada. Las variables de evaluación: el ensayo 1 de

la prueba TAVEC, la subprueba de historias del RBMT y la subprueba de dígitos directos, no mostraron diferencias significativas en las puntuaciones entre los grupos tratamiento y simulado, ni se reflejaron mejoras entre la línea base y el postratamiento.

Estos resultados están en la misma línea que los de Loo et al. (2010) y Loo et al. (2012) al estudiar los efectos de la tDCS estimulando la DLPFC izquierda de adultos mayores sanos. Sin embargo, Andrews et al. (2011) estimulando la DLPFC izquierdo y comparando un grupo de estimulación y otro placebo, descubrieron mejoras del rendimiento en dígitos directos, pero no en los dígitos inversos. En el trabajo de Meléndez et al. (2021) se propuso la idea de que el rendimiento de la memoria inmediata no mejora al ser estimulados porque lo que se altera es la plasticidad durante el aprendizaje. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que la disposición de los electrodos no sea la más efectiva para facilitar este proceso cognitivo o que quizás deba de ser administrada durante más sesiones para obtener resultados significativos; también los resultados podrían verse influenciados por el momento de la administración de la tDCS (Wang et al., 2018).

Por otro lado, respecto al total de palabras aprendidas y el quinto ensayo de recuerdo de las palabras se planteaba como hipótesis que se obtendrían mejoras en las puntuaciones del grupo activo entre la línea base y el post tratamiento, y que al comparar los resultados del grupo activo con el grupo placebo se esperaba obtener diferencias significativas, con un aumento en el rendimiento en el grupo activo (H2). Esta hipótesis se cumplió, el grupo que recibió tDCS tuvo una mayor tasa de elementos recordados correctamente en comparación con el grupo placebo, ya que las puntuaciones relacionadas con el aprendizaje de palabras que se incluyeron, tanto el TAVEC ensayo 5, como el total de palabras aprendidas tras los cinco ensayos del TAVEC fueron significativos.

En el TAVEC ensayo 5 se mostraron diferencias entre el grupo placebo y el activo, donde el grupo activo obtuvo mejores resultados en las puntuaciones postintervención. Además, analizados de forma independiente, el grupo placebo no mostró mejoría en sus puntuaciones desde la evaluación antes de la intervención y la evaluación al finalizar la intervención. En cambio, el grupo activo si mostró mejoras significativas en las puntuaciones tras las sesiones. Del mismo modo, tras los cinco ensayos del TAVEC, el grupo activo obtuvo mejores puntuaciones en la evaluación del postratamiento que en la línea base, mientras que el grupo



placebo no muestra mejoras en el postratamiento. Además, al comparar ambos grupos, el grupo activo muestra mejores puntuaciones significativas que el simulado.

Javadi y Walsh (2012) estudiaron los efectos de tDCS en una tarea de memorización de palabras durante la codificación y el reconocimiento, comprobando que si se posiciona el ánodo en la DLPFC se obtenían mejoras, pero si se colocaba el cátodo en el mismo lugar se produciría el efecto contrario. Por lo tanto, concluyeron que la estimulación de la DLPFC aumentaba o disminuía la memoria en función de la polaridad de dicha estimulación, verificando una curva de aprendizaje más óptima en las personas que recibieron estimulación cognitiva. Turi et al. (2015) estimulando una posición cercana (F3) a la DLPFC izquierda y el cátodo sobre la corteza temporal durante 15 minutos a una intensidad de 1mA, obtuvieron cambios en la fase de aprendizaje respecto a la aleatoriedad de elección en el aprendizaje instrumental; también Antonenko et al. (2019b) estimulando la corteza temporolateral izquierda con un voltaje de 1 mA durante 20 minutos, demostraron un aumento en el rendimiento de recuperación y en la curva de aprendizaje. En el estudio de Perceval et al. (2020) se observan un aumento en la capacidad de aprendizaje y en la memoria, pero únicamente en los participantes que en la línea base presentaron un rendimiento menor. Esta idea plantea la posibilidad de que los efectos a corto y largo plazo de la tDCS están relacionados con el estado cognitivo inicial y se ven favorecidos en especial a los adultos mayores que muestran un peor rendimiento.

En revisiones recientes se pueden observar resultados similares a los obtenidos en otros estudios como en la revisión de Goldthorpe et al. (2020) donde se mostraron efectos positivos al aplicar esta técnica en la memoria de trabajo, episódica, asociativa, semántica y de procedimiento, del mismo modo que el meta-análisis de Huo et al. (2021) donde se encontraron beneficios al aplicar la tDCS sobre la DLPFC porque los cambios neuronales en la corteza prefrontal dieron como resultado un mejor rendimiento de la memoria. Sin embargo, en el metaanálisis de Galli et al. (2019) aunque las investigaciones seleccionadas presentaron un efecto significativo de la tDCS en al menos una condición, los resultados en la memoria, generalmente no llegaron a ser significativos estadísticamente tras la aplicación de la técnica.

En cuanto al cuarto objetivo específico se esperaba conocer si la aplicación de la tDCS mostraría eficacia en los resultados relacionados con la memoria de trabajo (EO4). En relación a la hipótesis que se planteó, se sugirió que la aplicación de la estimulación activa mostraría en

el postratamiento un aumento significativo en su rendimiento comparado con su línea base, en el grupo placebo no existirían diferencias entre la línea base y el postratamiento y finalmente al comparar ambos grupos, se obtendrían diferencias entre las medidas de postratamiento (H1). Tras la aplicación de la prueba de dígitos inversos, esta hipótesis se cumplió parcialmente, se confirmó la hipótesis de que el grupo que recibió estimulación activa obtendría mejores puntuaciones en el post tratamiento que en la evaluación presentada antes de la intervención, mientras que el grupo placebo no presentó ninguna modificación tras las sesiones. En cambio, al comparar ambos grupos, no mostraron diferencias significativas en los resultados.

En relación a trabajos relacionados con la memoria de trabajo, Fregni et al. (2006) en un estudio de doble ciego y cinco sesiones de estimulación en la DLPFC izquierda, obtuvieron diferencias entre el grupo que recibió la tDCS y el *sham*. Andrews et al. (2011) estimulando la DLPFC izquierda y comparando un grupo de estimulación y otro placebo, descubrieron mejoras del rendimiento en dígitos directos, pero no en los dígitos inversos. Sin embargo, Loo et al. (2010) aplicando las subpruebas de dígitos directos e inversos de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos-III (WAIS-III; Wechsler, 2001) y estimulando la DLPFC izquierda no obtuvieron cambios significativos en los dígitos directos, pero sí en el rendimiento en los dígitos inversos. Estos resultados idénticos a los obtenidos en esta investigación, podrían ser debidos a que el sujeto para desarrollar la tarea de dígitos inversos necesita un mayor control cognitivo de las tareas de dígitos directos, dado que intervienen mayor cantidad de funciones por lo que la estimulación revierte en una mejoría. Mientras que, en los dígitos directos, al ser una tarea más sencilla, es posible que los sujetos no muestren un cambio tras la estimulación, debido a que están ya en su máximo rendimiento. Además, Loo et al. (2010) evaluaron la memoria y el aprendizaje a través del RAVLT, y no obtuvieron cambios significativos en la memoria inmediata, memoria total y aprendizaje de la prueba. Posteriormente, y mediante un procedimiento de estimulación similar, Loo et al. (2012) aunque no observaron cambios en la memoria sí obtuvieron diferencias en los dígitos inversos.

Tanto en los resultados obtenidos como en estudios similares, aparecen mejoras en el rendimiento de la memoria de trabajo tras la administración de estimulación a través de la tDCS (Deldar et al., 2019; Stoyanova et al., 2019). En base a los resultados, esta técnica puede utilizarse para trabajar el declive de la memoria de trabajo relacionada con el envejecimiento

normal (Nissim et al., 2019). Mancuso et al. (2016) sostiene la idea de que la tDCS anódica sobre la DLPFC izquierda tiene efectos positivos en la memoria de trabajo al permitir modular la excitabilidad y la actividad cortical a través de la emisión de corriente débil en el cerebro (Brunoni, et al., 2014; Richmond et al., 2014;). En el estudio de Arciniega et al. (2018) se obtuvieron beneficios, y cabe resaltar que, al igual que el estudio mencionado anteriormente de Perceval et al. (2020), tuvo mayor impacto los resultados de los adultos mayores que presentaban inicialmente un menor rendimiento en la memoria de trabajo. Recientemente Indahlastari et al. (2021) mostraron relaciones positivas tras la aplicación de la tDCS sobre la DLPFC izquierda activa en comparación con la simulada en la memoria de trabajo.

Sin embargo, existe controversia sobre los efectos de la tDCS en la memoria de trabajo, Nilsson et al. (2017) tras aplicar estimulación anódica sobre la DLPFC izquierda no observaron ganancias significativas en la memoria de trabajo. Huo et al. (2018) tampoco encontraron evidencias sobre el efecto de la tDCS en la memoria de trabajo. Estos autores plantean que la combinación de métodos tradicionales, como los entrenamientos cognitivos, y la tDCS puede favorecer más el funcionamiento de la memoria de trabajo en los adultos mayores sanos. El metaanálisis de Mashal y Metzuyanim-Gorelick (2019) evidenció un efecto pequeño, pero significativo, de la estimulación anódica sobre la DLPFC izquierda, sobre todo al recibir los participantes una estimulación en línea con una tarea relacionada con la memoria de trabajo. Sin embargo, Saldanha et al. (2020) estudiaron mediante un simple ciego cruzado los efectos de la tDCS anódica sobre la DLPFC izquierda combinándola con un entrenamiento de memoria de trabajo, aplicando dicha técnica con una intensidad de 2 mA durante 30 minutos; los resultados presentaron una falta de efecto de estimulación en el rendimiento de la memoria de trabajo.

En resumen, a la vista de los resultados del presente trabajo y los obtenidos en otros estudios, se confirma la importancia de trabajar la memoria y memoria de trabajo con esta técnica, ya que la tDCS ha demostrado efectos positivos al ser aplicada, generalmente sobre la DLPFC izquierda. Estos resultados sugieren que la tDCS puede ayudar a mejorar estas capacidades cognitivas. En este trabajo específicamente, se han observado cambios significativos en el ensayo 5 y en el total de palabras aprendidas o potencial de aprendizaje evaluadas mediante el TAVEC y en los dígitos inversos. Aun así, se precisa de más

investigaciones sobre el impacto de la estimulación anódica con efectos de la muestra más grandes para ampliar el conocimiento y optimizar esta técnica y poder implantarse como tratamiento para el declive cognitivo en adultos mayores sanos (Nissim et al., 2019).

## **2. Adultos mayores con TNC leve.**

El grupo con TNC leve, al igual que los adultos mayores sanos, recibió tDCS mediante la asignación de sujetos a un grupo de estimulación y otro de placebo, con la finalidad de comprobar si se observan modificaciones en la cognición general, memoria inmediata y remota, el total de palabras aprendidas, y la memoria de trabajo, a través de una evaluación en tres momentos temporales, una antes de la intervención, después de la intervención y al mes, como seguimiento, para comprobar la efectividad de la técnica. Este trabajo consiguió superar el tiempo de intervención y el tamaño de la muestra en comparación con otros estudios (Murugaraja et al., 2017; Ladenbauer et al., 2017; De Sousa et al., 2020; Manenti et al., 2020), por ello, destaca la importancia de los resultados de este trabajo.

En relación al EO1 se esperaba que, al comparar ambos grupos, el grupo activo mostrara mejores puntuaciones que el grupo placebo, manteniendo las puntuaciones más altas en el seguimiento. Además de manera independiente se esperaba que el grupo placebo mantuviera sus puntuaciones estables en los tres momentos de evaluación, mientras que el grupo activo mejorara estas tras la intervención y las mantuviera en el seguimiento (H1). La hipótesis se cumplió, y los resultados del MEC fueron coherentes con lo esperado al obtenerse diferencias entre el grupo placebo y el activo, observándose mayores puntuaciones en el grupo activo después de la intervención y en el seguimiento. Además, de forma independiente, el grupo activo obtuvo mejores puntuaciones tras el tratamiento y estas se mantuvieron durante el seguimiento, siendo así significativamente mayores que las de la línea base.

Estos resultados obtenidos para la cognición general son similares a otros estudios que aplicaron tDCS anodal sobre la DLPFC (Khedr et al., 2014; Im et al., 2019; Saxena y Pal, 2021). Khedr et al. (2014) mediante un protocolo similar al aplicado en este trabajo, sugieren que el

mecanismo de mejora es probablemente multifactorial; la tDCS favorece la activación de la reserva cognitiva que aún está presente en los adultos al inicio del TNC. Así mismo, en el estudio de Im et al. (2019) pacientes que presentaban indicios iniciales del deterioro se vieron favorecidos en el funcionamiento cognitivo global.

Saxena y Pal (2021) realizaron un metaanálisis con la finalidad de estudiar los efectos de la tDCS, demostrando tras sus resultados que los pacientes que fueron estimulados mediante tDCS anódica presentaron puntuaciones significativamente mejores en cognición en comparación con el grupo *sham*. Además, recalcaron la importancia de realizar estimulación anodal para conseguir una modalidad de tratamiento eficaz ya que no encontraron los mismos beneficios en los estudios que administraron con estimulación catódica y dual.

Fileccia et al. (2019) asignando aleatoriamente participantes a un grupo que recibió estimulación anódica y a otro que recibió estimulación simulada, comprobaron los beneficios en la cognición general tras la aplicación de la tDCS durante 20 minutos en 20 días. Además, estos autores señalaron mejoras significativas en la memoria verbal episódica y en la denominación de figuras.

Gomes et al. (2019) en un estudio de doble ciego estimularon a pacientes TNC leve mediante corriente anódica de 2 mA de intensidad, sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda durante 30 minutos durante 10 sesiones. Los periodos de este estudio fueron más prolongados que los del presente trabajo, ya que las 10 sesiones fueron repartidas en dos días a la semana durante 5 semanas continuas. En este estudio, la tDCS activa demostró un rendimiento superior en cognición general. Además, estos autores evaluaron otros dominios como el recuerdo de la memoria, la fluidez verbal y el funcionamiento ejecutivo, mostrando también beneficios en los pacientes al aplicarles esta técnica.

Lu et al. (2019) realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego para estudiar la eficacia de la tDCS comparando los efectos en un grupo activo y otro simulado. Tras cuatro semanas de intervención los pacientes que fueron estimulados mejoraron significativamente en comparación con el simulado en cognición general. Además, estos autores observaron efectos positivos en el grupo activo sobre el rendimiento de la memoria de trabajo y la capacidad del recuerdo diferido. En cambio, en el estudio de Suemoto et al. (2014) no se apreciaron diferencias significativas al valorar la cognición global tras la aplicación de la tDCS frente a la

estimulación simulada. Kim et al. (2019) tampoco observaron diferencias significativas de la simulación en los cambios de los resultados de las pruebas cognitivas.

También existen diversos metaanálisis donde se informa de la eficacia de la tDCS para aumentar el rendimiento de la cognición general en pacientes con TNC leve y pacientes con EA (Hsu et al., 2015; Majdi et al., 2022; Chen et al., 2022). Sin embargo, otros metaanálisis recientes y con muestras similares, no encontraron claras evidencias sobre la tDCS, indicando de esta manera que los resultados no eran concluyentes (Gu et al., 2022; Inagawa et al., 2019).

En relación al segundo objetivo específico relacionado con la evaluación de la memoria inmediata se estableció como hipótesis que ambos grupos no mostrarían mejoras significativas cuando se comparasen la primera evaluación con la evaluación administrada después del tratamiento y la del seguimiento. Además, cuando se comparasen ambos grupos tampoco existirían diferencias significativas (H3). Esta hipótesis se ha cumplido parcialmente, puesto que tanto los dígitos directos como el Ensayo 1 de las pruebas del TAVEC el grupo activo obtuvo mejoras significativas al comparar las puntuaciones en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, respecto al seguimiento únicamente se vio reflejada esa mejoría en los dígitos directos. En las puntuaciones relacionadas con la Figura de Rey (copia), no se mostraron diferencias entre ambos grupos. Respecto a la evolución de cada grupo, en las tres pruebas, el grupo placebo no mostraron incrementos en sus puntuaciones durante las evaluaciones, incluso en el ensayo 1 de la prueba del TAVEC de la línea base a la evaluación postintervención se apreció un peor rendimiento en los resultados; mientras que el grupo activo en las tres pruebas se obtuvieron mejores puntuaciones en la evaluación post intervención, aunque en el seguimiento las puntuaciones empeoraron y no se obtuvo un rendimiento superior al inicial.

Respecto a la prueba T@M si se cumplió la hipótesis, se observaron diferencias significativas entre los grupos de estimulación activa y placebo, siendo mejores las del grupo activo. En cuanto a la evolución de cada grupo, el placebo no mostró mejoras en los tres momentos temporales, mientras que el grupo activo obtuvo mejores puntuaciones de la evaluación inicial a la evaluación postratamiento, y mantuvieron los resultados en el seguimiento y mostrando una mejora respecto a la línea base.

Por lo que respecta a la evaluación del total de palabras aprendidas, se sugirió que en el quinto ensayo de recuerdo de las palabras el grupo activo incrementaría significativamente el

número de palabras recordadas y aprendidas cuando se comparase la línea base con el postratamiento y el seguimiento, y desde el postratamiento al seguimiento se mantendría; mientras que en el grupo placebo no mostraría cambios significativos entre las tres evaluaciones. Al comparar ambos grupos se observarían diferencias entre los grupos siendo más altas las puntuaciones del grupo activo tanto en la medida de postratamiento como en la de seguimiento (H4). Esta hipótesis fue confirmada, mediante el TAVEC ensayo 5 y el total de palabras aprendidas tras los cinco ensayos del TAVEC mostrando diferencias entre el grupo activo y el placebo, estas diferencias además se mantuvieron en el seguimiento, sin embargo, el grupo activo a diferencia del placebo obtuvo mejores puntuaciones en la evaluación postratamiento, manteniéndose en el seguimiento.

En el grupo de TNC leve se planteó como objetivo específico conocer la efectividad de la tDCS en la memoria diferida (OE3), esperándose que, el grupo activo, incrementará sus puntuaciones significativamente desde la línea base al postratamiento y el seguimiento, manteniéndose desde el postratamiento al seguimiento, además en el grupo placebo se esperaba no observar cambios entre las tres medidas y, por último, se observarían diferencias entre los grupos, tanto en la medida de postratamiento como en la de seguimiento, siendo más altas las puntuaciones del grupo activo. De forma similar a las anteriores variables de medida en el TAVEC diferido el grupo activo obtuvo mejores puntuaciones que el grupo placebo, manteniendo este mayor rendimiento durante el seguimiento. Además, el grupo activo mostró un incremento de sus puntuaciones en el postratamiento y lo mantuvo en el seguimiento, mientras que el grupo placebo no mostró ningún cambio significativo en las puntuaciones.

Como se ha comentado anteriormente, en el grupo de TNC leve a diferencia que el grupo de adultos mayores sanos si han obtenido beneficios en el rendimiento de la memoria inmediata, otros autores (Boggio et al., 2009; Santos et al., 2018) en sus investigaciones también señalan efectos beneficiosos en la memoria inmediata después de la estimulación anódica.

En línea con los resultados de este trabajo, el estudio de Gomes et al. (2019) y Murugaraja et al. (2017) observaron beneficios al aplicar la técnica de la tDCS sobre la DLPFC izquierda en los resultados de memoria y el recuerdo inmediato y remoto. Del mismo modo otras investigaciones también señalan resultados similares (Fileccia et al., 2019; Yun et al., 2016, André et al., 2016).

Meinzer et al. (2015) observaron mejoras en la recuperación semántica de palabras en el grupo que recibió estimulación anodal en comparación con el grupo simulado. Así mismo, Landerbauer et al. (2017) encontró beneficios en la memoria visual tras aplicar la tDCS sobre la izquierda. Sin embargo, puede señalarse una cierta controversia ya que el trabajo de Cruz González et al. (2018) no señala cambios en el rendimiento de la memoria a corto plazo y Martín et al. (2019) al estudiar los efectos de la tDCS con el objetivo de mejorar la memoria no pudieron concluir que esta técnica pudiera aumentar el rendimiento de este dominio cognitivo en comparación con el grupo simulado. Del mismo modo el estudio de Im et al. (2019) señala que tras la aplicación de la tDCS en el área de la corteza prefrontal consiguieron beneficios mejorando la cognición global y la función del lenguaje, sin embargo, no obtuvieron mejoras en el rendimiento del recuerdo diferido. Recientemente, Manenti et al. (2020) han mostrado mejoras en la memoria de reconocimiento al estimular a través de la tDCS anódica la DLPFC izquierda a pacientes con TNC leve.

Es importante señalar que hay otros trabajos como los de Boggio et al. (2012) y De Sousa et al. (2020) que no aplicaron la tDCS sobre DLPFC izquierda, pero también encontraron efectos positivos en relación al aumento de las capacidades cognitivas. Boggio et al. (2012) usaron dos ánodos como electrodos activos sobre la corteza temporal derecha T3/T4, mientras que De Sousa et al. (2020) colocó sobre la corteza temporoparietal derecha (T6). Algunos autores han destacado que la aplicación de esta técnica podría ser muy beneficiosa en este tipo de pacientes para frenar o retardar el desarrollo de una posible demencia (Ciullo et al., 2021).

Como se ha hecho referencia en capítulos anteriores, la memoria y el aprendizaje están estrechamente relacionados, los pacientes con TNC leve muestran alteraciones en la conectividad funcional entre la DLPFC y otras regiones corticales y subcorticales implicadas en la funcionalidad de estos dominios (Liang et al., 2011). Por eso, en este trabajo se ha considerado la DLPFC una buena posición de los electrodos al estimularlos. Además, se ha comprobado que la DLPFC está relacionada con la codificación, manipulación, organización y recuperación del contenido verbal (Barbey et al., 2013; Cabeza et al., 2002; Nyberg et al., 2003), y estos resultados se han corroborado en estudios más actuales (Manenti et al., 2013, Manenti et al., 2020).

En cuanto al EO4, se planteó que los participantes con estimulación activa



incrementarían sus puntuaciones en la medida postratamiento y las mantendrían en el seguimiento; mientras que el grupo placebo mantendría las puntuaciones de las evaluaciones postratamiento y seguimiento; por último, al comparar ambos grupos, el activo mostraría mejores puntuaciones en el postratamiento y en el seguimiento (H2). Esta hipótesis no se cumplió, tras la administración de pruebas relacionadas con la memoria de trabajo como: dígitos inversos, las subpruebas del Test Barcelona de evocación categorial y fluencia verbal fonológica y la Figura Compleja de Rey (diferida), no se obtuvieron efectos significativos los grupos ni al compararlos en ninguno de los tres momentos temporales.

En distintos trabajos (Fileccia et al., 2019; Khedr et al., 2014; Gomes et al., 2019), al igual que en los resultados obtenidos en esta investigación, se pone en duda la efectividad de la tDCS anódica sobre la DLPFC para facilitar una mayor funcionalidad de la memoria de trabajo, en cuanto a la imposibilidad de obtener mejoras en el rendimiento en este dominio. Fileccia et al. (2019) comentaron en su estudio que inesperablemente no observaron resultados prometedores aplicando la tDCS anódica en la memoria de trabajo ni en la fluidez verbal. Estos resultados fueron muy llamativos, ya que posicionaron los electrodos sobre la DLPFC izquierda, una zona utilizada en muchas investigaciones como diana para estimular estas habilidades (Fisk et al., 2004; Rabinovici et al., 2015); Gallassi et al. (2014) sostienen que la memoria de trabajo depende de una función adecuada de las áreas frontales. Los resultados del metaanálisis de Chen et al. (2022) no mostraron beneficios significativos en memoria de trabajo ni en la memoria de reconocimiento los pacientes con TNC leve, sin embargo, los pacientes con EA si presentaron un mejor rendimiento en estas habilidades. Por lo tanto, se informó que los pacientes con EA podrían verse más favorecidos de los efectos beneficiosos de la tDCS que los que muestran TNC leve.

Sin embargo, existen controversias respecto a los beneficios de esta técnica, Stonsaovapak et al. (2020) aplicando un protocolo similar al de este trabajo, obtuvieron efectos significativos en los resultados relacionados con la memoria de trabajo espacial y la memoria visual en el grupo activo en comparación con el placebo. Incluso los pacientes presentaron un mantenimiento de los efectos cuatro semanas después de la intervención.

Otros estudios (Cruz González et al., 2018; González et al., 2021) han demostrado eficacia al aplicar esta técnica sobre la DLPFC, aunque es cierto que, a diferencia de este

estudio, han combinado la estimulación anódica con un entrenamiento cognitivo. Particularmente se observaron mejoras en los pacientes que habían sido estimulados activamente en comparación con el grupo placebo. González et al. (2021) tras aplicar la tDCS anódica sobre la izquierda y el cátodo en el músculo braquiorradial contralateral señalan en sus resultados, mejoras en la atención y memoria de trabajo con una disminución de los tiempos de finalización y reacción. Im et al. (2019) tras su estudio consiguieron que los participantes que habían recibido estimulación anódica no disminuyeran el nivel de la función ejecutiva a un nivel marginal.

En resumen, la tDCS aplicada sobre la DLPFC izquierda parece ser una intervención prometedora para mantener la funcionalidad de algunos dominios como la cognición general, la memoria inmediata, memoria remota y el aprendizaje de palabras en personas con TNC leve según los resultados del presente trabajo. En este trabajo específicamente, se han observado cambios significativos en las siguientes medidas: MEC, T@M, el ensayo 1, ensayo 5 y en el total de palabras aprendidas o potencial de aprendizaje evaluadas mediante el TAVEC, TAVEC diferido y en los dígitos directos. Es importante resaltar que, aunque en el grupo de los adultos mayores con TNC leve se haya realizado una evaluación más exhaustiva también se precisa de más investigaciones recientes sobre el impacto de la estimulación anódica para ampliar el conocimiento y optimizar esta técnica y poder implantarse de forma segura como tratamiento para el declive cognitivo en adultos mayores.

Es importante tener en cuenta que el número de sesiones y su duración, la intensidad y la posición, son parámetros importantes en el tratamiento de la tDCS, ya que en función de estos criterios los resultados pueden tener significativas variaciones (Chen et al., 2022). En el presente trabajo se situó el ánodo sobre el córtex prefrontal (F7) y el cátodo en el área supraorbital derecha (Fp2), y se administraron sesiones de estimulación de 2 mA de intensidad durante 20 minutos, por un total de dos sesiones en el grupo de los adultos mayores sanos, y 10 sesiones en el grupo de los TNC leve. Iyer et al., (2005) demostraron que una sola sesión podría ser eficaz en sujetos sanos con una intensidad de 1 mA y 2 mA. Por el contrario, Nilsson et al., (2015) rechazaron la hipótesis de que con solo una sesión se pudiera comprobar los efectos de la técnica, ya que en sus estudios no se encontraron efectos significativos.

Diversos estudios han evidenciado que la tDCS tiene un efecto acumulativo y que la

administración de esta técnica en repetidas sesiones puede ser más beneficiosa que una sola aplicación (Christova et al., 2015; Besson et al., 2016; Shariatirad et al., 2016). Chen et al. 2022 comprobaron que, por lo general en los estudios los pacientes con TNC leve no mostraron efectos en las primeras sesiones, pero que cuando el número de estimulaciones fue en aumento fueron mejorando los resultados de manera significativa. Boggio et al. (2007) y Alonzo et al. (2012) demostraron que el efecto acumulativo beneficiaba más a los pacientes al compararla aplicación de estimulación anódica de forma continua sin intervalos de tiempos con la aplicación de la técnica semanalmente o en días alternos.

Por otra parte, en cuanto a la selección del tamaño de las esponjas se utilizaron dos electrodos de goma de 5 x 5 cm. Estudios previos como el de Foerster et al. (2018) mostraron que la estimulación de un tamaño de montaje pequeño es más específica que la de un tamaño de montaje grande con la misma densidad de corriente.

En relación a la posición de los electrodos, existe multiplicidad de estudios que señalan la DLPFC como la zona más acertada para conseguir efectos a nivel cognitivo, sin embargo, otros autores con resultados positivos señalan un posicionamiento de los electrodos diferente (Bullard et al., 2011; Coffman et al., 2012; De Sousa et al., 2020; Hoy et al., 2013; Teo et al., 2011).

Por lo que se refiere a la intensidad, generalmente en los protocolos de tDCS se emplea un voltaje que varía entre 1 mA y 2 mA durante un periodo continuo de 20 minutos (Reinhart et al., 2017) aunque Coffman et al. (2012) o Bullard et al. (2011) lo aplican durante 30 minutos con resultados positivos, siendo por lo tanto el tiempo estimado como la intensidad una cuestión que varía en función de los estudios y difícil de señalar cuál sería la indicada al administrar la técnica.

Por otro lado, aunque el tratamiento de los adultos mayores sanos se realizó en la Universidad, el tratamiento de los pacientes con TNC fue en sus domicilios. El concepto de la aplicación de la tDCS en entornos domiciliarios ha sido principalmente promovido por los hallazgos prometedores sobre los efectos a nivel neurofisiológico y, sobre todo, conductuales tras la tDCS. En la literatura existen varios ejemplos de aplicación de la técnica de tDCS domiciliaria, con investigaciones en ámbitos como depresión, dolor crónico, esclerosis múltiple (MS), tinnitus y demencia vascular leve. Estas aplicaciones resultan beneficiosas para los

pacientes con depresión (Loo et al., 2017) y en el tratamiento del dolor neuropático en algunos pacientes (Treister et al., 2015), además, resultan un método factible en la terapia de MS (Kasschau et al., 2016) y con una eficacia comparable a la del tratamiento hospitalario en el tinnitus (Hyvärinen et al., 2016). En la terapia de trastornos cognitivos de pacientes con demencia vascular, tras la administración domiciliar de tDCS anódica sobre el córtex dorsolateral prefrontal izquierdo, mejoraron la memoria visual a corto plazo, la memoria de trabajo verbal y el control ejecutivo de forma suplementaria al entrenamiento cognitivo (André et al., 2016). Por lo tanto, estos resultados sugieren un papel alentador de la aplicación de tDCS domiciliar en pacientes que presentan trastornos de las funciones cognitivas.

En esta línea, se aprecian pruebas adicionales del tratamiento cognitivo con protocolos basados en casa de tDCS. Por ejemplo, en la demencia de Alzheimer, la aplicación diaria de tDCS en casa durante 6 meses consecutivos, resultó beneficiosa, comportando mejoras de la cognición global y de la función lingüística (Im et al., 2019). En el tratamiento de los trastornos cognitivos de pacientes con MS también se observaron beneficios en las medidas de atención (Charvet et al., 2018).

En relación al concepto de la aplicación de tDCS de carácter domiciliario, en vez de en un entorno clínico, además, pueden señalarse una multitud de beneficios potenciales propios de esta metodología (Knotkova et al., 2019). Primero hay que señalar la sencillez de aplicación y el bajo coste que se asocian al tratamiento. Generalmente el aparato tiene un tamaño y peso muy pequeño y su funcionamiento está basado sobre el uso de baterías, lo que permite una administración muy ágil y potencial para su uso fuera de un entorno clínico (Alonzo y Charvet, 2016; Knotkova et al. 2017).

Otro elemento que debe tenerse en cuenta, es el beneficio considerable sobre la carga tanto para el paciente y sus cuidadores, así como para la institución o clínica, que se ve reducida (Knotkova et al., 2019). Por ejemplo, las sesiones de terapia con tDCS suelen ser diarias, por 5 días a la semana, y en este sentido para la mayoría de las personas es difícil la opción de desplazarse con esta frecuencia a un centro. Como informan Kasschau et al. (2016) el desplazamiento se puede ver limitado por horarios laborales de los familiares y, a menudo, las limitadas capacidades de transporte representan un obstáculo para atender diariamente las sesiones en la clínica. Además, en los casos en que los pacientes vivan en las afueras y no bien

conectados con las ciudades, o en general con los centros (como las universidades u hospitales) que ofrecen estos servicios, el concepto de realizar sesiones domiciliarias representa un beneficio enorme (Knotkova et al., 2019).

Asimismo, la rentabilidad de tDCS a distancia destaca, por un lado, por la reducción de los gastos asociados a los transportes hacia la clínica al realizar las sesiones en casa (Knotkova et al., 2019) y por otro, las instituciones pueden beneficiarse económicamente de la aplicación domiciliaria, dado que si baja el número de visitas se pueden minimizan los gastos relativos al coste del espacio dedicado y el tiempo del personal asignado al centro de tratamiento (Knotkova et al., 2019).

Entre sus características, la tDCS a domicilio resulta ser mayormente accesible en comparación a otras técnicas de estimulación cerebral no invasiva, como, por ejemplo, la estimulación magnética transcraneal (EMT). Este tipo de técnica de neuroestimulación conlleva una fuerte inducción de campo magnético y tiene que realizarse necesariamente en un entorno clínico (Knotkova et al., 2019).

Otro beneficio adicional relativo a la administración domiciliaria de la tDCS, es que se tiene en cuenta las limitaciones a nivel físico que pueden sufrir los pacientes afectados por distintas condiciones clínicas. Específicamente en el caso de los trastornos neurológicos, se pueden observar dificultades en la capacidad de deambular de un lugar a otro, lo que puede reflejarse como obstáculo para el tratamiento, además de poder provocar frustración por la dificultad para desplazarse a la clínica. Las dificultades motoras pueden convertirse en una limitación al acudir de forma presencial a las visitas clínicas, y forzar al paciente a necesitar de la asistencia de un cuidador, aumentando aún más la carga existente. Por ello, disminuyendo el número de visitas periódicas clínicas es posible que un número potencialmente mayor de sujetos complete los protocolos hasta la sesión final y disminuya el número de abandonos del tratamiento.

En este marco de evidencias, destaca la publicación, en 2020, de una guía para la aplicación de tDCS domiciliaria para intervenciones clínicas e investigaciones. Mediante este trabajo los autores pretenden implementar el uso seguro y responsable de tDCS en entornos domésticos, señalando el papel que esta metodología tiene en la reducción de la carga de los pacientes y sus familias al eliminar la necesidad de desplazarse a los centros para cada sesión

del tratamiento (Charvet et al., 2020). Sin embargo, algunas investigaciones señalan que la falta de supervisión a distancia (respaldo telefónico opcional) parece ser un factor principal en los abandonos cuando la tDCS es aplicada por pacientes o cuidadores en casa. Por lo tanto, aplicar procedimientos como visitas supervisadas a distancia, regulares o incluso diarias, como en esta investigación, parece ser necesario, no sólo para evaluar la eficacia clínica, sino también para controlar la correcta realización de las estimulaciones y evitar abandonos (Palm et al., 2018).

En conclusión, la técnica de tDCS representa una prometedora estrategia terapéutica alternativa a los tratamientos farmacológicos tradicionales en varias enfermedades, como el deterioro cognitivo leve, la depresión y la enfermedad de Alzheimer (Clark y Parasuraman, 2014). Incluso, en algunos estudios pilotos se ha demostrado que tras la tDCS es posible mejorar las actividades de la vida diaria (Fregni et al., 2005; Hummel et al., 2005; Kim et al., 2009). En esta misma línea, en pacientes con deterioro cognitivo Manenti et al. (2016) apreciaron mejoras en las capacidades motoras y en los síntomas depresivos, tras la aplicación de una combinación entre tDCS anodal sobre la DLPFC y terapia física.

### **3. Limitaciones y líneas futuras.**

Finalmente, pueden señalarse algunas limitaciones a esta investigación que se podrían solventar en líneas futuras de trabajo. La principal limitación de este trabajo ha sido la escasez de literatura científica actualizada, en concreto de estudios clínicos que comparen de manera específica los efectos de la tDCS frente a una estimulación simulada.

La literatura científica proporciona una gran heterogeneidad de las características de los estudios respecto al tamaño de la muestra, duración, intensidad y tipo de intervención, variables recogidas, instrumentos de medida y registros de seguimiento, por lo tanto una gran limitación ha sido la ausencia de un modelo de protocolo único a partir del cual se pueda seguir un procedimiento de actuación en relación a la aplicación de la tDCS, resultando de esta manera difícil seleccionar un protocolo adecuado para seguir en las intervenciones de este trabajo. En este sentido, parece necesario seguir desarrollando estudios que ayuden a consolidar y

protocolizar la información en relación a los mejores modos de aplicar este tratamiento y faciliten el conocimiento de los factores de mayor eficacia, como cuales son las tareas más relevantes, la intensidad adecuada, la duración de la estimulación dentro de la sesión, el posicionamiento de los electrodos y el número de sesiones apropiadas para que se consigan resultados eficaces.

Es necesario subrayar que durante la aplicación de la tDCS hay factores no controlables que influyen sobre el nivel de corriente que llega al tejido cerebral. Entre ellos se señalan la resistencia de la piel, la resistencia del cráneo, la resistencia de las estructuras intracraneales y la resistencia del tejido cerebral, que varía según el tipo de célula y la estructura. También lesiones cerebrales y otras afecciones, son factores a tener en cuenta, tanto como los tratamientos farmacológicos que asume la persona y la presencia de trastornos neuropsiquiátricos

En cuanto a su seguridad y sus efectos adversos, es bien sabido que, respetando los niveles de corriente y los protocolos experimentales típicos, se aprecian solamente efectos

secundarios leves, benignos y de corta duración. No obstante, según Fregni et al. (2016) es posible que la seguridad de la técnica sea menor cuando se aplica esta técnica sin una supervisión de un profesional, fuera de los entornos controlados de los laboratorios y centros clínicos.

En general, por lo que se refiere a los dispositivos de tDCS, se señala que pueden emplearse dispositivos ya fabricados que son fácilmente accesibles y pueden ser adquiridos por personas no formadas, incluidos los pacientes. Además, cabe destacar que todavía se necesita una estandarización a nivel internacional de los aparatos de tDCS.

Por lo que se refiere a su eficacia, la tDCS, conlleva modificaciones de la plasticidad neuronal, no obstante, cabe destacar la importancia de elegir correctamente los parámetros de estimulación, para no provocar una plasticidad desadaptativa en lugar de efectos adaptativos o positivos en la plasticidad neuronal (Fregni et al. 2016). Además, para el interés clínico, es fundamental que los efectos se mantengan en el tiempo. En este sentido, la administración de una dosis única de tDCS conlleva efectos posteriores poco duraderos. Como se ha comentado anteriormente, el efecto de la tDCS es acumulativo, por lo tanto, es posible que el número de sesiones aplicadas en este estudio no sean suficientes para producir una neuromodulación

cognitiva robusta. Si la tDCS permite la plasticidad sináptica, podría necesitar un proceso de aprendizaje continuo para conseguir progresos cognitivos robustos y prolongados (Nilsson et al., 2015). A pesar de esto, cabe destacar que se sigue investigando el enfoque más apropiado para maximizar y estabilizar los efectos electrofisiológicos de la tDCS. También queda por definir la tasa de repetición y la duración óptimas para promover la plasticidad inducida por la tDCS (Brunoni et al., 2012). Buscar el mecanismo subyacente adecuado y el mejor momento para facilitar un efecto acumulativo podría considerarse como una dirección de investigaciones futuras para mejorar las funciones cognitivas de los adultos mayores sanos, los pacientes con TNC leve y EA.

A continuación, se discutirán las limitaciones en cada uno de los grupos, adultos mayores sanos y adultos con TNC leve, ya que cada grupo se encuentra con unas limitaciones determinadas.

### **3.1 Adultos mayores sanos.**

En primer lugar, la muestra de estudio fue pequeña ya que sólo disponemos de 31 participantes, sería conveniente aumentar el número de la muestra para mejorar la potencia estadística en futuros trabajos.

En segundo lugar, cabe señalar que la intervención consta de solo dos sesiones, y que se evaluaron las funciones cognitivas antes y después de la intervención para determinar si tenía efectos significativos, pero no se realizó ningún seguimiento, y por tanto sería recomendable realizar estudios de carácter longitudinal, disminuyendo posibles sesgos de la intervención.

Cabe la posibilidad de que las personas mayores muestren una respuesta tardía a la tDCS. Fujiyama et al. (2014) comparó la extensión y el curso temporal de los cambios plásticos impulsados por la tDCS en el dominio motor en adultos jóvenes y mayores, demostrando que la excitabilidad óptima ocurrió 30 minutos más tarde en las personas mayores que en los jóvenes, cuyo efecto se vio reflejado de manera inmediata.

En lo que respecta a la administración de la técnica, una posible limitación ha podido ser aplicar la tDCS de forma offline, en la revisión sistemática de Corrales-Quispircra et al. (2020) comentaron que las investigaciones que administraron en las intervenciones la tDCS



online consiguieron resultados más prometedores, por lo tanto, se podría plantear más investigaciones donde la estimulación fuera online o alternara ambas modalidades.

Otro aspecto a tener en cuenta es que al posicionar el cátodo en Fp2 la corriente podría promover una inhibición involuntaria o intencionada de algunas zonas cercanas. Algunos autores indican que los cátodos extracraneales incrementan la facilitación de algunas funciones en comparación con los cátodos craneales como zona supraorbital (Stephens et al., 2016).

A nivel estadístico, aunque se realizó una asignación aleatoria de los participantes a los grupos tratamiento y placebo, el estudio fue simple ciego, podría ser interesante observar un estudio a doble ciego para evitar posibles sesgos del investigador y determinar si los resultados varían en estas condiciones en líneas futuras.

Por último, cabe señalar que los participantes estaban incluidos en un programa de formación universitaria y por tanto eran adultos mayores sanos con interés por el aprendizaje activo y por tanto motivados para seguir utilizando sus funciones cognitivas.

### **3.2 Adultos mayores con TNC leve.**

En cuanto a la muestra, se dispone de 33 participantes, y hubiera sido necesario aumentar el tamaño muestral, si bien debe señalarse la dificultad para encontrar participantes que acepten estar incluidos en un estudio de intervención que además se ha desarrollado en paralelo a diferentes olas de la COVID-19. También y en relación al grupo diagnóstico de los participantes, debe señalarse que su diferenciación con las demencias está basada en el mantenimiento de la independencia de las actividades diarias de tipo instrumental principalmente; sin embargo, a nivel cognitivo la diferenciación con la demencia tipo Alzheimer inicial es en algunos casos ambiguo lo cual dificulta la inclusión de algunos pacientes.

A diferencia de los adultos mayores sanos, en este grupo sí que se obtuvieron medidas de seguimiento que facilitaron conocer si los resultados se mantenían después de un mes de la intervención, aun así, sería interesante trabajar en el futuro con un intervalo de tiempo más amplio, para confirmar si los beneficios se siguen manteniendo o sería recomendable aplicar más sesiones a largo plazo o combinar la tDCS con alguna otra terapia como la estimulación

cognitiva.

Por último, en el grupo de TNC leve, al igual que el grupo de los adultos mayores sanos, se han encontrado limitaciones en lo que respecta a la administración de la técnica, al posicionar el cátodo en Fp2 y al aplicar la tDCS de forma offline. Además, a nivel estadístico, también se halla la limitación de haber realizado un estudio simple ciego.

Como otras futuras líneas de trabajo, y en vista de los resultados que la aplicación de la tDCS anódica ha demostrado en este trabajo en población sana y TNC leve para varias funciones cognitivas., se podría plantear aplicar esta técnica a pacientes con Alzheimer inicial y moderado para estudiar si la estimulación anódica también funciona en pacientes con estas características. Asimismo, se podría analizar si los cambios a nivel cognitivo implican cambios positivos en la calidad de vida y en el nivel emocional de los participantes que son estimulados.

Respecto al protocolo de intervención, se podrían incluir más sesiones de estimulación o cambiar la intensidad de la estimulación a 1 mA para verificar si se cumplirían los mismos resultados o variarían, comprobando de este modo la influencia que ejerce la intensidad para ajustarlo en futuros trabajos.

Finalmente, debería considerarse la posibilidad de combinar dicha técnica con un entrenamiento cognitivo, relacionado con el dominio que se desea estimular o potencializar, ya que algunos estudios informan que los resultados pueden verse favorecidos con esta combinación. Por lo tanto, esta combinación puede ser interesante aplicar en futuras investigaciones, ya que la combinación de ambas puede impulsar un mayor rendimiento al potenciar la actividad del entrenamiento.

# **CAPÍTULO 7**

## ***CONCLUSIONES***

---



1. La técnica de tDCS representa una prometedora estrategia terapéutica alternativa a los tratamientos farmacológicos tradicionales en los adultos mayores sanos y pacientes con TNC leve.
2. La tDCS en este trabajo no mejoró el rendimiento de la función cognitiva general en los adultos mayores sanos.
3. La tDCS en este estudio no reveló efectos positivos de la memoria inmediata en los adultos mayores sanos.
4. La tDCS ha mostrado un mejor rendimiento en la memoria a través de las pruebas relacionadas con el aprendizaje de palabras en los adultos mayores sanos.
5. Los adultos mayores sanos mejoran la memoria de trabajo tras la estimulación anódica.
6. Los adultos mayores sanos se benefician de la tDCS tras un tratamiento de 2 días consecutivos, donde reciben estimulación anódica sobre la DLPFC

izquierda durante 20 minutos con una intensidad de 2 mA en el dominio de la memoria y la memoria de trabajo.

7. La tDCS en este estudio si mejoró el rendimiento de la función cognitiva general en los pacientes con TNC leve.
8. La tDCS en este trabajo reveló efectos positivos en las pruebas relacionadas el aprendizaje, memoria, memoria inmediata y memoria diferida en los pacientes con TNC leve.
9. La aplicación a nivel domiciliario ha facilitado la adherencia al tratamiento.
10. Los resultados de la tDCS obtenidos en el grupo de pacientes con TNC tras un tratamiento de 10 días consecutivos, donde reciben estimulación anódica sobre la DLPFC izquierda durante 20 minutos con una intensidad de 2 mA, mostraron mejoras en el dominio de la cognición general y la memoria.
11. La potencial utilidad de la tDCS para tratar las alteraciones cognitivas supone una gran oportunidad para los investigadores al tratarse de una técnica sencilla, muy bien tolerada, con nulos efectos adversos, fácil de administrar y de bajo coste.
12. En general, por las ventajas que puede aportar esta técnica, es necesario seguir realizando estudios que ayuden a consolidar la información en relación a los mejores modos de aplicar este tratamiento, desarrollando así protocolos estandarizados de actuación.
13. Es necesario que las futuras investigaciones incorporen intervenciones más extensas, que apliquen diferentes intensidades de corriente y tiempos de estimulación, con un número de participantes más grande, con la finalidad de comparar los efectos y llegar al consenso de si la tDCS puede mejorar las capacidades cognitivas en unas condiciones distintas a las del presente trabajo.

# CAPÍTULO 8

## *REFERENCIAS*

---





- Abraha, I., Rimland, J. M., Trotta, F. M., Dell'Aquila, G., Cruz-Jentoft, A., Petrovic, M., Gudmundsson, A., Soiza, R., O'Mahony, D., Guaita, A., & Cherubini, A. (2017). Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ*, *7*, e012759. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012759>
- Acharya, J. N., Hani, A. J., Cheek, J., Thirumala, P., & Tsuchida, T. N. (2016). American clinical neurophysiology society guideline 2: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *The Neurodiagnostic Journal*, *56*, 245–252. <https://doi.org/10.1080/21646821.2016.1245558>
- Aguirre, E., Woods, R. T., Spector, A., & Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, *12*, 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.07.001>
- Albert M. S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*,

13547–13551. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13547>

- Albert. (1966). The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4, 49–64. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(66\)90020-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(66)90020-0)
- Albert. (1966). The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4, 65–77. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(66\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(66)90021-2)
- Algarabel, S., Escudero, J., Mazón, J. F., Pitarque, A., Fuentes, M., Peset, V., & Lacruz, L. (2009). Familiarity-based recognition in the young, healthy elderly, mild cognitive impaired and Alzheimer’s patients. *Neuropsychologia*, 47(10), 2056–2064. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.016>.
- Allen, H. A., Hutchinson, C. V., Ledgeway, T., & Gayle, P. (2010). The role of contrast sensitivity in global motion processing deficits in the elderly. *Journal of Vision*, 10, Article 15. <https://doi.org/10.1167/10.10.15>
- Alonzo, A., & Charvet, L. (2016). Home-based tDCS: Design, feasibility, and safety considerations. In A. Brunoni, M. Nitsche, & C. Loo (Eds.) *Transcranial direct current stimulation in neuropsychiatric disorders* (pp. 351–361). Springer.
- Alves, J., Magalhães, R., Machado, A., Gonçalves, O. F., Sampaio, A., & Petrosyan, A. (2013). Non-pharmacological cognitive intervention for aging and dementia: Current perspectives. *World Journal of Clinical Cases*, 1, 233–241. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v1.i8.233>
- Alzheimer’s Association. (2018). Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s & Dementia*, 14, 367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC.
- American Psychological Association. (n.d.). Pathological aging. In *APA dictionary of psychology*. Retrieved July 7, 2022, from <https://dictionary.apa.org/pathological-aging>
- Anderson, N. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS*

- Spectrums*, 24, 78-87. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- Andrade, S. M., Machado, D., Silva-Sauere, L. D., Regis, C. T., Mendes, C., de Araújo, J., de Araújo, K., Costa, L. P., Queiroz, M., Leitão, M. M., & Fernández-Calvo, B. (2022). Effects of multisite anodal transcranial direct current stimulation combined with cognitive stimulation in patients with Alzheimer’s disease and its neurophysiological correlates: A double-blind randomized clinical trial. *Neurophysiologie clinique / Clinical neurophysiology*, 52, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.02.003>
- André, S., Heinrich, S., Kayser, F., Menzler, K., Kesselring, J., Khader, P. H., Lefaucheur, J. P., & Mylius, V. (2016). At-home tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex improves visual short-term memory in mild vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.065>
- Andrés, P. (2003). Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex*, 39, 871–895. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70868-2](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70868-2)
- Andrés, P., Parmentier, F. B., & Escera, C. (2006). The effect of age on involuntary capture of attention by irrelevant sounds: a test of the frontal hypothesis of aging. *Neuropsychologia*, 44, 2564–2568. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.005>
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 4, 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004>
- Antequera, F. y Grasso, L. (2019). *Capital psíquico, neuroplasticidad y bienestar en el envejecimiento exitoso*. XI Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires.
- Antonenko, D., Hayek, D., Netzband, J., Grittner, U., & Flöel, A. (2019a). tDCS-induced episodic memory enhancement and its association with functional network coupling in older adults. *Scientific Reports*, 9, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38630-7>
- Antonenko, D., Thielscher, A., Saturnino, G. B., Aydin, S., Ittermann, B., Grittner, U., & Flöel, A. (2019b). Towards precise brain stimulation: Is electric field simulation

- related to neuromodulation? *Brain Stimulation*, *1*, 1159–1168.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.03.072>
- Arciniega, H., Gözenman, F., Jones, K. T., Stephens, J. A., & Berryhill, M. E. (2018). Frontoparietal tDCS benefits visual working memory in older adults with low working memory capacity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00057>
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*, 495–513. <https://doi.org/10.1093/arclin/15.6.495>
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology*, *568*, 653–663.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>
- Arnáiz, E., & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, *179*, 34–41.
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Flory, J., Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, *1*, 103–116. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.103>
- Arosio, B., Ostan, R., Mari, D., Damanti, S., Ronchetti, F., Arcudi, S., Scurti, M., Franceschi, C., & Monti, D. (2017). Cognitive status in the oldest old and centenarians: A condition crucial for quality of life methodologically difficult to assess. *Mechanisms of Ageing and Development*, *165*, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.02.010>
- Arroyo-Anlló, E. M., Díaz-Marta, J. P. y Chamorro, J. (2012). Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en demencias: Hacia la ciberrehabilitación neuropsicológica. *Pensamiento Psicológico*, *10*, 107-127.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of Learning and Motivation*, *2*, 89-195.

- Bäckman, L., Wahlin, A., Small, B. J., Herlitz, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). Cognitive functioning in aging and dementia: The Kungsholmen project. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 11*, 212–244. <https://doi.org/10.1080/13825580490511099>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences, 4*, 417–423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain, 114*, 2521–2542. <https://doi.org/10.1093/brain/114.6.2521>
- Baddeley, A.D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In GA Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Prensa Académica. [http://doi.org/10.1016/s0079-7421\(08\)60452-1](http://doi.org/10.1016/s0079-7421(08)60452-1)
- Baghel, M. S., Singh, P., Srivas, S., & Thakur, M. K. (2019). Cognitive changes with aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences, 89*, 765-773. <https://doi.org/10.1007/s40011-017-0906-4>
- Ball, K. K., Beard, B. L., Roenker, D. L., Miller, R. L., & Griggs, D. S. (1988). Age and visual search: expanding the useful field of view. *Journal of the Optical Society of America A, 5*, 2210–2219. <https://doi.org/10.1364/josaa.5.002210>
- Ball, K., & Owsley, C. (2003). Driving competence: It's not a matter of age. *Journal of the American Geriatrics Society, 51*, 1499–1501. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51487.x>
- Baltes, P. B. (1984). Life-span developmental psychology: Observations on history and theory revisited. In R. M. Lerner (Ed.), *Developmental psychology: Historical and philosophical perspectives* (pp. 79-111). Erlbaum.
- Baltes, P. B. (1987). Theoretical propositions of life span developmental psychology: On the dynamics of growth and decline. *Developmental Psychology, 23*, 611-626. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.23.5.611>
- Baltes, P. B., & Kliegl, R. (1992). Further testing of limits of cognitive plasticity: Negative

- age differences in a mnemonic skill are robust. *Developmental Psychology*, 28, 121-125. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.28.1.121>
- Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*, 12, 12–21. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.12.1.12>
- Baltes, P. B., & Mayer, K. U. (2001). *The Berlin aging study: Aging from 70 to 100*. Cambridge University Press.
- Baltes, P. B., & Willis, S. L. (1982). Plasticity and enhancement of intellectual function in gin old age. In F. I. M. Craik & S. E. Treudse, (Eds.), *Aging and cognitive processes* (pp. 353-389). Plenum Press.
- Baltes, P. B., Dittman-Kohli, F., & Dixon, R. (1984). New perspectives on the development of intelligence in adult hood: Toward a dual process conception and a model of selective optimization with compensation. In P. B. Baltes & O. G. Brim (Eds.), *Life-span development and behavior* (pp. 33-76). Academic Press.
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M., & Lindenberger, U. (1999). Lifespan psychology: Theory and application to intellectual functioning. *Annual Review of Psychology*, 50, 471-507.
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, 49, 1195-1205. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.022>
- Bartrés-Faz, D., & Arenaza-Urquijo, E. M. (2011). Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topography*, 24, 340–357. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0195-9>
- Bartrés-Faz, D., Clemente, I. C., & Junqué, C. (2001). Cambios en la sustancia blanca y rendimiento cognitivo en el envejecimiento. *Revista de Neurología*, 33, 347-353. <https://doi.org/10.33588/rn.3304.2001071>
- Bateman, R. J., Aisen, P. S., De Strooper, B., Fox, N. C., Lemere, C. A., Ringman, J. M., Salloway, S., Sperling, R. A., Windisch, M., & Xiong, C. (2011). Autosomal-

- dominant Alzheimer's disease: A review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 3, 1.  
<https://doi.org/10.1186/alzrt59>
- Bayley, N., & Oden, M. H. (1955). The maintenance of intellectual ability in gifted adults. *Journal of Gerontology*, 10, 91–107. <https://doi.org/10.1093/geronj/10.1.91>
- Beason-Held, L. L., Kraut, M. A., & Resnick, S. M. (2008). Longitudinal changes in aging brain function. *Neurobiology of Aging*, 29, 483-496.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.031>
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Ménard, E., & Gauthier, S. (2006). Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: Evidence from a cognitive intervention program. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 486–499. <https://doi.org/10.1159/000096316>
- Belleville, S., Hudon, C., Bier, N., Brodeur, C., Gilbert, B., Grenier, S., Ouellet, M. C., Viscogliosi, C., & Gauthier, S. (2018). MEMO+: Efficacy, durability and effect of cognitive training and psychosocial intervention in individuals with mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66, 655–663.  
<https://doi.org/10.1111/jgs.15192>
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C., & Ménard, M. C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research*, 169, 365–375. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00023-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00023-4)
- Benedet, M. J., Alejandre, M. A. (1998) *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones.
- Benedet, M. J., Arias, R. M., & Alejandre, M. A. (1998). Diferencias con la edad en el uso de estrategias, en el aprendizaje y en la retención. *Anales de Psicología/Annals of Psychology*, 14, 139-156.
- Bermejo, V. (1998). *Desarrollo cognitivo*. Síntesis Psicología.
- Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 52, 148–151.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.074>

Besson, P., Perrey, S., Teo, W. P., & Muthalib, M. (2016). Commentary: Cumulative effects of anodal and priming cathodal tDCS on pegboard test performance and motor cortical excitability. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*, 70.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00070>

Bigler, E. D. (2012). Symptom validity testing, effort, and neuropsychological assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society, 18*, 632-640.

<https://doi.org/10.1017/S1355617712000252>

Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology, 172*, 369-382.

<https://doi.org/10.1113/Jphysiol.1964.Sp007425>

Binet, A., & Simon, T. (1916). New methods for the diagnosis of the intellectual level of subnormals. (L'Année Psych., 1905, pp. 191-244). In A. Binet, T. Simon & E. S. Kite (Trans.), *The development of intelligence in children (The Binet-Simon Scale)* (pp. 37-90). Williams & Wilkins Co. <https://doi.org/10.1037/11069-002>

Birks J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006*, CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>

Boggio, P. S., Campanhã, C., Valasek, C. A., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation. *The European Journal of Neuroscience, 31*, 593-597. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07080.x>

Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Tadini, L., Scarpini, E., Fregni, F., & Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation, 5*, 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.006>

Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., de Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery,*



- and Psychiatry*, 80, 444–447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>
- Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25, 123–129.
- Bolla, K. I., Gray, S., Resnick, S. M., Galante, R., & Kawas, C. (1998). Category and letter fluency in highly educated older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 330-338. <https://doi.org/10.1076/clin.12.3.330.1986>.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Butters, N., Salmon, D. P., & Paulsen, J. S. (1993). Utility of a modified version of the Wisconsin card sorting test in the detection of dementia of the Alzheimer type. *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 161–170. <https://doi.org/10.1080/13854049308401518>
- Bowles, B., Duke, D., Rosenbaum, R. S., McRae, K., & Köhler, S. (2016). Impaired assessment of cumulative lifetime familiarity for object concepts after left anterior temporal-lobe resection that includes perirhinal cortex but spares the hippocampus. *Neuropsychologia*, 90, 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.06.035>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., Braak, E., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1986). Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: A third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neuroscience Letters*, 65, 351–355. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(86\)90288-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(86)90288-0)
- Braconi, D. A. (2020). *Evaluación dinámica e inteligencia en adultos mayores* [Tesis doctoral, Universidad Austral]. Repositorio Institucional de la Universidad Austral, Argentina. <https://rii.austral.edu.ar/handle/123456789/854>
- Braver, T., & West, R. (2008). Working memory, executive control and aging. In F. I. Craik, T. A. Salthouse (Eds). *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 317-372). Psychology Press.

- Bruce, P. R., Coyne, A. C., & Botwinick, J. (1982). Adult age differences in metamemory. *Journal of Gerontology, 37*, 354–357. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.354>
- Bruña, R., Poza, J., Gómez, C., García, M., Fernández, A., & Hornero, R. (2012). Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using spectral entropies and statistical complexity measures. *Journal of Neural Engineering, 9*, 036007. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/9/3/036007>
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M. A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition, 86*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 14*, 1133–1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimulation, 5*, 175–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Bueno, B. y Vega, J. L. (1993). Aprendizaje y memoria en la vejez. *Investigaciones Psicológicas, 12*, 75-100.
- Buldú, J. M., Bajo, R., Maestú, F., Castellanos, N., Leyva, I., Gil, P., Sendiña-Nadal, I., Almendral, J. A., Nevado, A., del-Pozo, F., & Boccaletti, S. (2011). Reorganization of functional networks in mild cognitive impairment. *PloS one, 6*, e19584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019584>
- Bullard, L. M., Browning, E. S., Clark, V. P., Coffman, B. A., Garcia, C. M., Jung, R. E., van der Merwe, A. J., Paulson, K. M., Vakhtin, A. A., Wootton, C. L., & Weisend, M. P. (2011). Transcranial direct current stimulation's effect on novice versus experienced

- learning. *Experimental Brain Research*, 213, 9–14. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2764-2>
- Burke, D. M., & MacKay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Royal Society*, 352, 1845-1856. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0170>
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 373–443). Psychology Press.
- Butler, R. N. (1963). The life review: an interpretation of reminiscence in the aged. *Psychiatry*, 26, 65-76. <https://doi.org/10.1080/00332747.1963.11023339>
- Butters, N., Granholm, E., Salmon, D. P., Grant, I., & Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 479–497. <https://doi.org/10.1080/01688638708410764>
- Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., & Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer’s disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer’s Research & Therapy*, 8, 13. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0180-3>
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000a). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 1-47. <https://doi.org/10.1162/08989290051137585>
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000b). Neural bases of learning and memory: Functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology*, 13, 415-421.
- Cabeza, R., Dolcos, F., Graham, R., & Nyberg, L. (2002). Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage*, 16, 317-330. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1063>
- Carlson, M. C., Hasher, L., Zacks, R. T., & Connelly, S. L. (1995). Aging, distraction, and the benefits of predictable location. *Psychology and Aging*, 10, 427–436. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.10.3.427>

- Carriere, J. S., Cheyne, J. A., Solman, G. J., & Smilek, D. (2010). Age trends for failures of sustained attention. *Psychology and Aging, 25*, 569–574.  
<https://doi.org/10.1037/a0019363>
- Castellani, R. J., Rolston, R. K., & Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Disease-a-month, 56*, 484–546. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001>
- Castillo, G., Fernández, B., & Chamorro, D. (2020). Neuroplasticidad: Ejercicios para retrasar los efectos de la Enfermedad de Alzheimer mediante Estimulación Cognitiva. *Revista de Investigación Científica y Tecnológica, 4*, 115-122.
- Cattell, R. B. (1941). Some theoretical issues in adult intelligence testing. *Psychological Bulletin, 38*, 592-598.
- Cattell, R. B. (1943). The measurement of adult intelligence. *Psychological Bulletin, 40*, 153–193. <https://doi.org/10.1037/h0059973>
- Cespón, J., Rodella, C., Miniussi, C., & Pellicciari, M. C. (2019). Behavioural and electrophysiological modulations induced by transcranial direct current stimulation in healthy elderly and Alzheimer’s disease patients: A pilot study. *Clinical neurophysiology / Clinical Neurophysiology, 130*, 2038–2052.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.016>
- Chapell, M. S. (1996). Changing perspectives on aging and intelligence: An empirical update. *Journal of Adult Development, 3*, 233-239.
- Charvet, L. E., Shaw, M. T., Bikson, M., Woods, A. J., & Knotkova, H. (2020). Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home: A guide for clinical research and practice. *Brain Stimulation, 13*, 686–693.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.011>
- Charvet, L., Shaw, M., Dobbs, B., Frontario, A., Sherman, K., Bikson, M., Datta, A., Krupp, L., Zeinapour, E., & Kasschau, M. (2018). Remotely supervised transcranial direct current stimulation increases the benefit of at-home cognitive training in multiple sclerosis. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society, 21*, 383–389. <https://doi.org/10.1111/ner.12583>

- Chen, J., Wang, Z., Chen, Q., Fu, Y., & Zheng, K. (2022). Transcranial direct current stimulation enhances cognitive function in patients with mild cognitive impairment and early/mild Alzheimer's Disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Sciences*, *12*, 562. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050562>
- Cherrier, M. M., Mendez, M. F., Dave, M., & Perryman, K. M. (1999). Performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure Test in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *12*, 95–101.
- Cherry, B. J., Buckwalter, J. G., & Henderson, V. W. (2002). Better preservation of memory span relative to supraspan immediate recall in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *40*, 846–852. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00173-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00173-7)
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, *113*, 397–417. <https://doi.org/10.1093/brain/113.2.397>
- Chi, R. P., Fregni, F., & Snyder, A. W. (2010). Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain Research*, *1353*, 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.062>
- Chow, R., Noly-Gandon, A., Moussard, A., Ryan, J. D., & Alain, C. (2021). Effects of transcranial direct current stimulation combined with listening to preferred music on memory in older adults. *Scientific Reports*, *11*, 12638. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91977-8>
- Christova, M., Rafolt, D., & Gallasch, E. (2015). Cumulative effects of anodal and priming cathodal tDCS on pegboard test performance and motor cortical excitability. *Behavioural Brain Research*, *287*, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.03.028>
- Chrysikou, E. G., Hamilton, R. H., Coslett, H. B., Datta, A., Bikson, M., & Thompson-Schill, S. L. (2013). Non-invasive transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex facilitates cognitive flexibility in tool use. *Cognitive Neuroscience*, *4*, 81–89. <https://doi.org/10.1080/17588928.2013.768221>
- Ciullo, V., Spalletta, G., Caltagirone, C., Banaj, N., Vecchio, D., Piras, F., & Piras, F. (2021). Transcranial direct current stimulation and cognition in neuropsychiatric disorders:

- Systematic review of the evidence and future directions. *The Neuroscientist*, 27, 285-309. <https://doi.org/10.1177/1073858420936167>
- Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Neuroenhancement: enhancing brain and mind in health and in disease. *Neuroimage*, 85, 889–894. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.071>
- Clemente, Y., Sevilla, J. G. y Méndez, I. (2015). Memoria, funciones ejecutivas y deterioro cognitivo en población anciana. *EJIHPE: European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 5, 153-163. <https://doi.org/10.1989/ejihpe.v5i2.108>
- Coffman, B. A., Trumbo, M. C., Flores, R. A., Garcia, C. M., van der Merwe, A. J., Wassermann, E. M., Weisend, M. P., & Clark, V. P. (2012). Impact of tDCS on performance and learning of target detection: Interaction with stimulus characteristics and experimental design. *Neuropsychologia*, 50, 1594–1602. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.012>
- Cogiamanian, F., Marceglia, S., Ardolino, G., Barbieri, S., & Priori, A. (2007). Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *The European Journal of Neuroscience*, 26, 242–249. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05633.x>
- Coleman, P. E. & Flood, D. G. (1987). Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 8, 521.
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S., & Salmon, E. (1999). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 37, 905–918. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(98\)00148-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(98)00148-1)
- Collie, A., Myers, C., Schnirman, G., Wood, S., & Maruff, P. (2002). Selectively impaired associative learning in older people with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 484–492. <https://doi.org/10.1162/089892902317361994>
- Corey-Bloom J. (2002). The ABC of Alzheimer's disease: Cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *International psychogeriatrics*, 14, 51–75. <https://doi.org/10.1017/s1041610203008664>

- Corrales-Quispircra, C., Gadea, M. E., & Espert, R. (2020). Estimulación de corriente continua transcranial e intervención logopédica en personas con afasia: revisión sistemática de la bibliografía [Transcranial direct current stimulation and speech therapy intervention in people with aphasia: a systematic review of the literature]. *Revista de Neurologia*, *70*, 351–364. <https://doi.org/10.33588/rn.7010.2019397>
- Correia, R., Barroso, J., & Nieto, A. (2018). Age-related cognitive changes: The importance of modulating factors. *Journal of Geriatric Medicine and Gerontology*, *4*, 1-10. <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510048>
- Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 38. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00038>
- Craik, F. I. (1994). Memory changes in normal aging. *Current Directions in Psychological Science*, *3*, 155-158.
- Craik, F. I., & Byrd, M. (1982). Aging and cognitive deficits: The role of attentional resources. In F. I. Craik, & S. Trehub, (Eds.) *Aging and Cognitive Processes* (pp.191-211). Plenum Press.
- Critchley M. (1984). And all the daughters of musick shall be brought low. Language function in the elderly. *Archives of Neurology*, *41*, 1135–1139. <https://doi.org/10.1001/archneur.1984.04050220029009>
- Crook, Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, *2*, 261–276. <https://doi.org/10.1080/87565648609540348>
- Cruz Gonzalez, 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*, 5971385. <https://doi.org/10.1155/2018/5971385>
- Cummings, J. L., & Cole, G. (2002). Alzheimer disease. *JAMA*, *287*, 2335–2338.

<https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2335>

Darowski, E. S., Helder, E., Zacks, R. T., Hasher, L., & Hambrick, D. Z. (2008). Age-related differences in cognition: The role of distraction control. *Neuropsychology, 22*, 638–644. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.638>

Das, N., Spence, J. S., Aslan, S., Vanneste, S., Mudar, R., Rackley, A., Quiceno, M., & Chapman, S. B. (2019). Cognitive training and transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: A randomized pilot trial. *Frontiers in Neuroscience, 13*, 307. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00307>

Dauwels, J., Srinivasan, K., Ramasubba Reddy, M., Musha, T., Vialatte, F. B., Latchoumane, C., Jeong, J., & Cichocki, A. (2011). Slowing and loss of complexity in Alzheimer's EEG: Two sides of the same coin? *International Journal of Alzheimer's Disease, 2011*, 539621. <https://doi.org/10.4061/2011/539621>

Davies, R. R., Kipps, C. M., Mitchell, J., Kril, J. J., Halliday, G. M., & Hodges, J. R. (2006). Progression in frontotemporal dementia: Identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology, 63*, 1627–1631. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.1627>

Davis, H. P., Klebe, K. J., Guinther, P. M., Schroder, K. B., Cornwell, R. E., & James, L. E. (2013). Subjective organization, verbal learning, and forgetting across the life span: from 5 to 89. *Experimental Aging Research, 39*, 1–26. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2013.741956>

De Macedo, L. D., De Oliveira, T. C., Soares, F. C., Bento-Torres, J., Bento-Torres, N. V., Anthony, D. C., & Picanço-Diniz, C. W. (2015). Beneficial effects of multisensory and cognitive stimulation in institutionalized elderly: 12-months follow-up. *Clinical Interventions in Aging, 10*, 1351–1359. <https://doi.org/10.2147/CIA.S80997>

de Sousa, A., Grittner, U., Rujescu, D., Külzow, N., & Flöel, A. (2020). Impact of 3-Day Combined anodal transcranial direct current stimulation-visuospatial training on object-location memory in healthy older adults and patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease, 75*, 223–244. <https://doi.org/10.3233/JAD-191234>



- De Vries, M. H., Barth, A. C., Maiworm, S., Knecht, S., Zwitserlood, P., & Flöel, A. (2011). Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*, 2427–2436.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21385>
- Deldar, Z., Rustamov, N., Blanchette, I., & Piché, M. (2019). Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neuroscience Research*, *148*, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.12.007>
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., & Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *3*, 19–26.  
<https://doi.org/10.1037/1040-3590.3.1.19>
- Della Sala, S., Cowan, N., Beschin, N., & Perini, M. (2005). Just lying there, remembering: Improving recall of prose in amnesic patients with mild cognitive impairment by minimising interference. *Memory (Hove, England)*, *13*, 435–440.  
<https://doi.org/10.1080/09658210344000387>
- Della Sala, S., Spinnler, H., & Trivelli, C. (1996). Slowly progressive impairment of spatial exploration and visual perception. *Neurocase*, *2*, 299–323.  
<https://doi.org/10.1080/13554799608402405>
- Dennis, E. L., & Thompson, P. M. (2014). Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, *24*, 49–62.  
<https://doi.org/10.1007/s11065-014-9249-6>
- Di Nuovo, S., De Beni, R., Borella, E., Marková, H., Laczó, J., & Vyhnálek, M. (2020). Cognitive impairment in old age: Is the shift from healthy to pathological aging responsive to prevention? *European Psychologist*, *25*, 174–185.  
<https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000391>
- Díaz-Orueta, U., Buiza-Bueno, C., & Yanguas-Lezaun, J. (2010). Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, *45*, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.12.007>

- Dickerson, B. C. (Ed.). (2016). *Hodges' Frontotemporal Dementia*. Cambridge University Press.
- Dickstein, D. L., Kabaso, D., Rocher, A. B., Luebke, J. I., Wearne, S. L., & Hof, P. R. (2007). Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*, *6*, 275–284. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00289.x>
- Díez, E., Gómez-Ariza, C. J., Díez-Álamo, A. M., Alonso, M. A., & Fernandez, A. (2017). The processing of semantic relatedness in the brain: Evidence from associative and categorical false recognition effects following transcranial direct current stimulation of the left anterior temporal lobe. *Cortex*, *93*, 133–145. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.004>
- Dockery, C. A., Liebetanz, D., Birbaumer, N., Malinowska, M., & Wesienska, M. J. (2011). Cumulative benefits of frontal transcranial direct current stimulation on visuospatial working memory training and skill learning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*, 452–460. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.018>
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet. Neurology*, *3*, 246–248. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., ..., & Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, *13*, 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*, 1266–1276. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005>
- Durand, S., Fromy, B., Bouyé, P., Saumet, J. L., & Abraham, P. (2002). Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *The Journal of Physiology*, *540*, 261–269. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013364>

- Dyer, S. M., Harrison, S. L., Laver, K., Whitehead, C., & Crotty, M. (2018). An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *International Psychogeriatrics*, *30*, 295–309. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002344>
- Economou A. (2009). Memory score discrepancies by healthy middle-aged and older individuals: the contributions of age and education. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*, 963–972. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990580>
- Elias, L., & Saucier, D. (2006). *Neuropsychology: Clinical and Experimental Foundations*. Pearson Education.
- Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M., & Mehrholz, J. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*, CD009645. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009645.pub3>
- Emre M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, *2*, 229–237. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00351-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00351-x)
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, *4*, 1313-1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Espert Tortajada, R., y Villalba Agustín, M. D. R. (2014). Estimulación cognitiva: Una revisión neuropsicológica. *Therapeia*, 73-93.
- Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Jr, Jacobson, M. W., Dale, A. M., & The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behavioural Neurology*, *21*, 3–12. <https://doi.org/10.3233/BEN-2009-0230>
- Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M. D., Calero, M. D., & Tárraga, L. (2007). Cognitive plasticity and cognitive impairment. In R. Fernández Ballesteros (Ed.), *Geropsychology: European perspectives for and aging world* (pp. 145-164). Hogrefe and Huber.

- Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M. D., Tárraga, L. (2005). Learning potential: A new method for assessing cognitive impairment. *International Psychogeriatric, 17*, 119-128.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., Cogliamarian, F., Barbieri, S., Scarpini, E., & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology, 71*, 493–498. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>
- Fertonani, A., Brambilla, M., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2014). The timing of cognitive plasticity in physiological aging: a tDCS study of naming. *Frontiers in Aging Neuroscience, 6*, 131. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00131>
- Fileccia, E., Di Stasi, V., Poda, R., Rizzo, G., Stanzani-Maserati, M., Oppi, F., Avoni, P., Capellari, S., & Liguori, R. (2019). Effects on cognition of 20-day anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in patients affected by mild cognitive impairment: a case-control study. *Neurological Sciences, 40*, 1865–1872. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03903-6>
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences, 37*, 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>
- Fink, H. A., Jutkowitz, E., McCarten, J. R., Hemmy, L. S., Butler, M., Davila, H., Ratner, E., Calvert, C., Barclay, T. R., Brasure, M., Nelson, V. A., & Kane, R. L. (2018). Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-Type Dementia: A systematic review. *Annals of Internal Medicine, 168*, 39–51. <https://doi.org/10.7326/M17-1529>
- Finkel, D., & Pedersen, N. L. (2004). Processing speed and longitudinal trajectories of change for cognitive abilities: The Swedish Adoption/Twin Study of Aging. *Aging Neuropsychology and Cognition, 11*, 325-345. <https://doi.org/10.1080/13825580490511152>
- Fiori, V., Coccia, M., Marinelli, C. V., Vecchi, V., Bonifazi, S., Ceravolo, M. G., Provinciali, L., Tomaiuolo, F., & Marangolo, P. (2011). Transcranial direct current stimulation

- improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*, 2309–2323. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21579>
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*, 874–890. <https://doi.org/10.1080/13803390490510680>
- Fisk, J. E., & Warr, P. (1996). Age and working memory: the role of perceptual speed, the central executive, and the phonological loop. *Psychology and Aging*, *11*, 316–323. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.11.2.316>
- Flöel, A., Rösler, N., Michka, O., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*, 1415–1422. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20098>
- Flöel, A., Suttrop, W., Kohl, O., Kürten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C., & Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiology of Aging*, *33*, 1682–1689. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007>
- Foerster, Á. S., Rezaee, Z., Paulus, W., Nitsche, M. A., & Dutta, A. (2018). Effects of cathode location and the size of anode on anodal transcranial direct current stimulation over the leg motor area in healthy humans. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 443. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00443>
- Foldi, N. S., Helm-Estabrooks, N., Redfield, J., & Nickel, D. G. (2003). Perseveration in normal aging: A comparison of perseveration rates on design fluency and verbal generative tasks. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *10*, 268–280. <https://doi.org/10.1076/anec.10.4.268.28970>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M. J., Lima, M. C., Rigonatti, S. P., Marcolin, M. A., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., & Pascual-Leone, A. (2005).

- Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*, *16*, 1551–1555. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000177010.44602.5e>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and Anxiety*, 482–484. <https://doi.org/10.1002/da.20201>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T., Paulus, W., & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, *166*, 23–30. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>
- Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., Carvalho, S., Bolognini, N., Caumo, W., Paik, N. J., Simis, M., Ueda, K., Ekhitari, H., Luu, P., Tucker, D. M., Tyler, W. J., Brunelin, J., Datta, A., Juan, C. H., Venkatasubramanian, G., ..., & Bikson, M. (2015). Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, *32*, 22–35. <https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944>
- Fresnoza, S., Mayer, R. M., Schneider, K. S., Christova, M., Gallasch, E., & Ischebeck, A. (2022). Modulation of proper name recall by transcranial direct current stimulation of the anterior temporal lobes. *Scientific Reports*, *12*, 5735. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09781-x>
- Fujiyama, H., Hyde, J., Hinder, M. R., Kim, S. J., McCormack, G. H., Vickers, J. C., & Summers, J. J. (2014). Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 115. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00115>
- Gallassi, R., Sambati, L., Stanzani Maserati, M., Poda, R., Oppi, F., De Matteis, M., & Marano, G. (2014). Simple verbal analogies test: Normative data on a short task exploring abstract thinking. *Aging Clinical and Experimental Research*, *26*, 67–71. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0180-0>
- Galli, G., Vadillo, M. A., Sirota, M., Feurra, M., & Medvedeva, A. (2019). A systematic

- review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, 12, 231–241.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.008>
- Galli, G., Vadillo, M. A., Sirota, M., Feurra, M., & Medvedeva, A. (2019). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, 12, 231–241.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.008>
- Gangemi, A., Colombo, B., & Fabio, R. A. (2021). Effects of short- and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer’s disease patients: two randomized studies. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33, 383–390.  
<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01546-8>
- Garcia-Ptacek, S., & Kramberger, M. G. (2016). Parkinson Disease and Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29, 261–270.  
<https://doi.org/10.1177/0891988716654985>
- 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., & International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet (London, England)*, 367, 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Geddes, J. W. y Cotman, C. W. (1989). Plasticity, pathology and Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 10, 571-573.
- Glass, J. M. (2007). Visual function and cognitive aging: differential role of contrast sensitivity in verbal versus spatial tasks. *Psychology and Aging*, 22, 233–238.  
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.2.233>
- Glisky, E. L. (2007). Changes in cognitive function in human aging. In D. R. Riddle (Ed.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. CRC Press/Taylor & Francis.
- Goldthorpe, R. A., Rapley, J. M., & Violante, I. R. (2020). A systematic review of non-invasive brain stimulation applications to memory in healthy aging. *Frontiers in*

- Neurology*, 11, 575075. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.575075>
- Gomes, M. A., Akiba, H. T., Gomes, J. S., Trevizol, A. P., de Lacerda, A., & Dias, Á. M. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. *Dementia & Neuropsychologia*, 13, 187–195. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-020007>
- González Aguilar, M. J., Rubio, M. y Grasso, L. (2018). Evaluación del potencial de aprendizaje en adultos mayores: influencia de la mediación en una prueba de memoria. *Ciencias Psicológicas*, 12, 215-222. <https://doi.org/10.22235/cp.v12i2.1684>
- González, J., Mayordomo, T., Torres, M., Sales, A., & Meléndez, J. C. (2015). Reminiscence and dementia: a therapeutic intervention. *International Psychogeriatrics*, 27, 1731–1737. <https://doi.org/10.1017/S1041610215000344>
- Gonzalez, P. C., Fong, 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, 101536. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101536>
- Gonzalez, P. C., Fong, K., Chung, R., Ting, K. H., Law, L., & Brown, T. (2018). Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 416. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00416>
- González-Martínez, P., Oltra-Cucarella, J., Sitges-Maciá, E., & Bonete-López, B. (2021). Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Revista de Neurología*, 72, 288–295. <https://doi.org/10.33588/rn.7208.2020626>
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R. P., & Rapoport, S. I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 576–596. <https://doi.org/10.1080/01688638808402796>



- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet (London, England)*, *349*, 1793–1796. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01007-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01007-6)
- Green, R. F. (1969). Age-intelligence relationship between ages sixteen and sixty-four: A rising trend. *Developmental Psychology*, *1*, 618–627. <https://doi.org/10.1037/h0027879>
- Greenwood, P. M., Parasuraman, R., & Alexander, G. E. (1997). Controlling the focus of spatial attention during visual search: Effects of advanced aging and Alzheimer disease. *Neuropsychology*, *11*, 3–12. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.11.1.3>
- Gu, L., Xu, H., & Qian, F. (2022). Effects of non-invasive brain stimulation on Alzheimer’s Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*. Advance online publication. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.40>
- Habert, M. O., Horn, J. F., Sarazin, M., Lotterie, J. A., Puel, M., Onen, F., Zanca, M., Portet, F., Touchon, J., Verny, M., Mahieux, F., Giron, A., Fertil, B., & Dubois, B. (2011). Brain perfusion SPECT with an automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer’s disease among patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *32*, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.01.013>
- Hansen N. (2012). Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer’s disease and memory loss. *Frontiers in Psychiatry*, *3*, 48. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00048>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, *29*, 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Harty, S., Robertson, I. H., Miniussi, C., Sheehy, O. C., Devine, C. A., McCreery, S., & O’Connell, R. G. (2014). Transcranial direct current stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex enhances error awareness in older age. *The Journal of Neuroscience*, *34*, 3646–3652. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5308-13.2014>
- Hatta, T., Iwahara, A., Hatta, T., Ito, E., Hatta, J., Hotta, C., Nagahara, N., Fujiwara, K., & Hamajima, N. (2015). Developmental trajectories of verbal and visuospatial abilities

- in healthy older adults: Comparison of the hemisphere asymmetry reduction in older adults' model and the right hemi-ageing model. *Laterality*, *20*, 69–81.  
<https://doi.org/10.1080/1357650X.2014.917656>
- Haworth, J., Phillips, M., Newson, M., Rogers, P. J., Torrens-Burton, A., & Tales, A. (2016). Measuring information processing speed in mild cognitive impairment: clinical versus research dichotomy. *Journal of Alzheimer's Disease*, *51*, 263–275.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-150791>
- Heinzel, S., Schulte, S., Onken, J., Duong, Q. L., Riemer, T. G., Heinz, A., Kathmann, N., & Rapp, M. A. (2014). Working memory training improvements and gains in non-trained cognitive tasks in young and older adults. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *21*, 146–173.  
<https://doi.org/10.1080/13825585.2013.790338>
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*, 1212–1222. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001>
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, *19*, 243–252.  
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.243>
- Henry, J. D., MacLeod, M. S., Phillips, L. H., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychology and Aging*, *19*, 27–39.  
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.1.27>
- Hesse, S., Werner, C., Schonhardt, E. M., Bardeleben, A., Jenrich, W., & Kirker, S. G. (2007). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *25*, 9–15.
- Hilborn, J. V., Strauss, E., Hultsch, D. F., & Hunter, M. A. (2009). Intraindividual variability across cognitive domains: investigation of dispersion levels and performance profiles in older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*, 412–424.  
<https://doi.org/10.1080/13803390802232659>

- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, *30*, 301–314. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(92\)90104-t](https://doi.org/10.1016/0028-3932(92)90104-t)
- Holland, R., Leff, A. P., Josephs, O., Galea, J. M., Desikan, M., Price, C. J., Rothwell, J. C., & Crinion, J. (2011). Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Current Biology*, *21*, 1403–1407. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.07.021>
- Horn, J. L., & Cattell, R. B. (1967). Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychologica*, *26*, 107-129. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(67\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0001-6918(67)90011-X)
- Howard, M. W., Bessette-Symons, B., Zhang, Y., & Hoyer, W. J. (2006). Aging selectively impairs recollection in recognition memory for pictures: evidence from modeling and receiver operating characteristic curves. *Psychology and Aging*, *21*, 96–106. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.1.96>
- Hoy, K. E., Emonson, M. R., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, *51*, 1777–1784. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018>
- Hsu, W. Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, *36*, 2348–2359. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016>
- Hudon, C., Belleville, S., Souchay, C., Gély-Nargeot, M. C., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2006). Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *20*, 566–577. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.5.566>
- Hultsch D.F. & Dixon R. A. (1990). Learning and memory in aging. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging*, (pp. 258-274). Academic Press.
- Hultsch, D., Hertzog, C., Dixon, R., & Small, B. (1998). *Memory change in the aged*. Cambridge University Press.

- Hummel, F., & Cohen, L. G. (2005). Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 19*, 14–19. <https://doi.org/10.1177/1545968304272698>
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain, 128*, 490–499. <https://doi.org/10.1093/brain/awh369>
- Huo, L., Zheng, Z., Li, J., Wan, W., Cui, X., Chen, S., Wang, W. & Li, J. (2018). Long-term transcranial direct current stimulation does not improve executive function in healthy older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience, 10*, 298. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00298>
- Huo, L., Zhu, X., Zheng, Z., Ma, J., Ma, Z., Gui, W., & Li, J. (2021). Effects of transcranial direct current stimulation on episodic memory in older adults: A meta-analysis. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 76*, 692–702. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz130>
- Hyvärinen, P., Mäkitie, A., & Aarnisalo, A. A. (2016). Self-administered domiciliary tDCS treatment for tinnitus: a double-blind sham-controlled study. *PLoS One, 11*, e0154286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154286>
- Iachini, I., Iavarone, A., Senese, V. P., Ruotolo, F., & Ruggiero, G. (2009). Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Current Aging Science, 2*, 43–59. <https://doi.org/10.2174/1874609810902010043>
- Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., Na, S., Park, J. S., Knotkova, H., Song, I. U., & Chung, Y. A. (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer’s disease. *Brain Stimulation, 12*, 1222–1228. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.003>
- Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., Na, S., Park, J. S., Knotkova, H., Song, I. U., & Chung, Y. A. (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in

- Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, *12*, 1222–1228.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.003>
- Inagawa, T., Narita, Z., Sugawara, N., Maruo, K., Stickley, A., Yokoi, Y., & Sumiyoshi, T. (2019). A meta-analysis of the effect of multisession transcranial direct current stimulation on cognition in dementia and mild cognitive impairment. *Clinical EEG and neuroscience*, *50*, 273–282. <https://doi.org/10.1177/1550059418800889>
- Inagawa, T., Narita, Z., Sugawara, N., Maruo, K., Stickley, A., Yokoi, Y., & Sumiyoshi, T. (2019). A meta-analysis of the effect of multisession transcranial direct current stimulation on cognition in dementia and mild cognitive impairment. *Clinical EEG and Neuroscience*, *50*, 273–282. <https://doi.org/10.1177/1550059418800889>
- Indahlastari, A., Albizu, A., Kraft, J. N., O'Shea, A., Nissim, N. R., Dunn, A. L., Carballo, D., Gordon, M. P., Taank, S., Kahn, A. T., Hernandez, C., Zucker, W. M., & Woods, A. J. (2021). Individualized tDCS modeling predicts functional connectivity changes within the working memory network in older adults. *Brain Stimulation*, *14*, 1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.08.003>
- Ivanouiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A. C., Mulligan, R., & Seron, X. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, *252*, 47–55. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0597-2>
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, *64*, 872–875. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9>
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*, 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- James L. E. (2006). Specific effects of aging on proper name retrieval: now you see them, now you don't. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and*

- Social Sciences*, 61, 180–183. <https://doi.org/10.1093/geronb/61.3.p180>
- James, L. E., Fogler, K. A., & Tauber, S. K. (2008). Recognition memory measures yield disproportionate effects of aging on learning face-name associations. *Psychology and Aging*, 23, 657–664.
- Javadi, A. H., & Walsh, V. (2012). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*, 5, 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.007>
- Javadi, A. H., & Walsh, V. (2012). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*, 5(3), 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.007>
- Jean, L., Bergeron, M. E., Thivierge, S., & Simard, M. (2010). Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 281–296. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181c37ce9>
- Jensen, O., & Tesche, C. D. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *The European Journal of Neuroscience*, 15, 1395–1399. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.01975.x>
- Jeong, J. H., Na, H. R., Choi, S. H., Kim, J., Na, D. L., Seo, S. W., Chin, J., Park, S. A., Kim, E. J., Han, H. J., Han, S. H., Yoon, S. J., Lee, J. H., Park, K. W., Moon, S. Y., Park, M. H., Choi, M. S., Han, I. W., Lee, J. H., Lee, J. S., ..., & Kim, J. Y. (2016). Group- and home-based cognitive intervention for patients with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85, 198–207. <https://doi.org/10.1159/000442261>
- Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and Disease*, 1, 72–74.
- Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., Chute, D. J., Roberson, E. D., Pace-Savitsky, C., Neumann, M., Chow, T. W., Rosen, H. J., Forstl, H., Kurz, A., & Miller, B. L. (2005). Frontotemporal lobar degeneration: Demographic characteristics of 353 patients. *Archives of Neurology*, 62, 925–930. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.925>

- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer Disease. *Archives of neurology*, *56*, 1233–1239. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1233>
- Jones, H. E. (1959). Intelligence and problem solving. In J. E. Birren (Ed.), *Handbook of aging and the individual* (pp. 700–738). Chicago Press.
- Jones, H. E., & Conrad, H. S. (1933). The growth and decline of intelligence: a study of a homogeneous group between the ages of ten and sixty. *Genetic Psychology Monographs*, *13*, 223–298.
- Jones, K. T., Stephens, J. A., Alam, M., Bikson, M., & Berryhill, M. E. (2015). Longitudinal neurostimulation in older adults improves working memory. *PloS one*, *10*, e0121904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121904>
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*, 593–601. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001748>
- Kasschau, M., Reisner, J., Sherman, K., Bikson, M., Datta, A., & Charvet, L. E. (2016). Transcranial direct current stimulation is feasible for remotely supervised home delivery in multiple sclerosis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *19*, 824-831. <https://doi.org/10.1111/ner.12430>
- Kathleen Y., H., Larry, P., & Asenath, L. (2003). What does the WMS–III tell us about memory changes with normal aging? *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*, 89-96. <https://doi.org/10.1017/S1355617703910101>
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer’s disease. *Neurology*, *43*, 13–20. [https://doi.org/10.1212/wnl.43.1\\_part\\_1.13](https://doi.org/10.1212/wnl.43.1_part_1.13)
- Kausler, D. H. (1982). *Experimental psychology and human aging*. John Wiley & Sons.
- Kawas, C. H., Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., & Arenberg, D. (2003). Visual memory predicts Alzheimer’s disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*, *60*, 1089–1093.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>

- Keys, B. A., & White, D. A. (2000). Exploring the relationship between age, executive abilities, and psychomotor speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 76–82. <https://doi.org/10.1017/S1355617700611098>
- Khedr, E. M., Gamal, N. F., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., Noaman, M., El-Baki, A. A., & Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 275. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00275>
- Kim, D. Y., Ohn, S. H., Yang, E. J., Park, C. I., & Jung, K. J. (2009). Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 88, 829–836. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181b811e3>
- 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>
- Kim, S. H., Seo, S. W., Yoon, D. S., Chin, J., Lee, B. H., Cheong, H. K., Han, S. H., & Na, D. L. (2010). Comparison of neuropsychological and FDG-PET findings between early-versus late-onset mild cognitive impairment: A five-year longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29, 213–223. <https://doi.org/10.1159/000278422>
- Kincses, T. Z., Antal, A., Nitsche, M. A., Bártfai, O., & Paulus, W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*, 42, 113–117. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00124-6)
- Kipps, C. M., Davies, R. R., Mitchell, J., Kril, J. J., Halliday, G. M., & Hodges, J. R. (2007). Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 334–342. <https://doi.org/10.1159/000100973>



- Klafki, H. W., Staufenbiel, M., Kornhuber, J., & Wiltfang, J. (2006). Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*, *129*, 2840–2855. <https://doi.org/10.1093/brain/awl280>
- Kliegl, R., Smith, J., & Baltes, P.B. (1989). Testing-the-limits and the study of adult age differences in cognitive plasticity of a mnemonic skill. *Developmental Psychology*, *25*, 247-256. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.25.2.247>
- Klucken, J., McLean, P. J., Gomez-Tortosa, E., Ingelsson, M., & Hyman, B. T. (2003). Neuritic alterations and neural system dysfunction in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurochemical Research*, *28*, 1683–1691. <https://doi.org/10.1023/a:1026061021946>
- Knotkova, H., Nitsche, M. A., Bikson, M., & Woods, A. J. (Eds.). (2019). *Practical guide to transcranial direct current stimulation: principles, procedures and applications*. Springer.
- Knotkova, H., Riggs, A., Patel, V., Truong, D., Arce, D., Bernstein, H., ... Bikson, M. (2017). A novel approach to determining M1 tDCS montage without neuronavigational measurements, suitable for patients in home settings. *Brain Stimulation*, *10*, 78–80. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.117>
- Kolanowski, A., Fick, D., Litaker, M., Mulhall, P., Clare, L., Hill, N., Mogle, J., Boustani, M., Gill, D., & Yevchak-Sillner, A. (2016). Effect of Cognitively Stimulating Activities on Symptom Management of Delirium Superimposed on Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, *64*, 2424–2432. <https://doi.org/10.1111/jgs.14511>
- Kolb, B., Muhammad, A., & Gibb, R. (2011). Searching for factors underlying cerebral plasticity in the normal and injured brain. *Journal of Communication Disorders*, *44*, 503–514. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2011.04.007>
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, *86*, 257–260.
- Kramer A, Madden D (2008) Attention. In F. I. Craik, & T. A. Salthouse (Eds). *The Handbook of aging and cognition* (pp.189-249). Psychology Press.

- Krebs, C., Peter, J., Wyss, P., Brem, A. K., & Klöppel, S. (2021). Transcranial electrical stimulation improves cognitive training effects in healthy elderly adults with low cognitive performance. *Clinical Neurophysiology*, *132*, 1254–1263. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.034>
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. W. (2021). *Alzheimer Disease*. StatPearls Publishing.
- Kuo, M. F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2007). Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*, 14442–14447. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4104-07.2007>
- La Voie, D., & Light, L. L. (1994). Adult age differences in repetition priming: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *9*, 539–553. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.9.4.539>
- Laborda Soriano, A. A. (2002). Terapia ocupacional en una Unidad de Demencias Avanzadas (UDA). *Revista Geriatrika*, *18*, 40-49.
- Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boor, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment. *The Journal of Neuroscience*, *37*, 7111–7124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017>
- Lafleche, G., & Albert, M. S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *9*, 313–320. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.9.3.313>
- Lamotte, G., Morello, R., Lebasnier, A., Agostini, D., Bouvard, G., De La Sayette, V., & Defer, G. L. (2016). Influence of education on cognitive performance and dopamine transporter binding in dementia with Lewy bodies. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *146*, 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.05.009>
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D., & Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58, 598–606.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.58.5.598>
- Laver, K., Dyer, S., Whitehead, C., Clemson, L., & Crotty, M. (2016). Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ*, 6, e010767. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010767>
- Leirer, V. O., Morrow, D. G., Sheikh, J. I., & Pariante, G. M. (1990). Memory skills elders want to improve. *Experimental Aging Research*, 16, 155–158.  
<https://doi.org/10.1080/07340669008251544>
- Leshikar, E. D., Leach, R. C., McCurdy, M. P., Trumbo, M. C., Sklenar, A. M., Frankenstein, A. N., & Matzen, L. E. (2017). Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex during encoding improves recall but not recognition memory. *Neuropsychologia*, 106, 390-397.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.022>
- Levy. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics.*, 6, 63–68.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610294001626>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Li, S. C., Lindenberger, U., Hommel, B., Aschersleben, G., Prinz, W., & Baltes, P. B. (2004). Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychological Science*, 15, 155–163. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.01503003.x>
- Liang, P., Wang, Z., Yang, Y., Jia, X., & Li, K. (2011). Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLPFC connectivity using resting-state fMRI. *PloS One*, 6, e22153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022153>
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Light, L.L. (1991). Memory and aging: Four hypotheses in search of data. *Annual Review of*

- Psychology*, 42, 333-376. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.42.020191.002001>
- Lin, F. R., Yaffe, K., Xia, J., Xue, Q. L., Harris, T. B., Purchase-Helzner, E., Satterfield, S., Ayonayon, H. N., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., & Health ABC Study Group (2013). Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Internal Medicine*, 173(4), 293–299. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.1868>
- Lindeboom, J., & Weinstein, H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology*, 490, 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.046>
- Lisman, J. E., & Idiart, M. A. (1995). Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science (New York, N.Y.)*, 267, 1512–1515. <https://doi.org/10.1126/science.7878473>
- Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 7, 317–329. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0021>
- Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 7, 317–329. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0021>
- Lobo, A., Saz, P. y Marcos, G. (2002). *Adaptación del Examen Cognoscitivo Mini-Metal*. Madrid: Tea Ediciones.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., & Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10, 91–100. <https://doi.org/10.1017/S1355617704101112>
- Loo, C. K., Alonzo, A., & Fong, J. (2017). Principles in use of home-based tDCS in depression. *Brain Stimulation*, 10, 397. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.177>

- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, shamcontrolled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *200*, 52-59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097634>
- Loo, C. K., Sachdev, P., Martin, D., Pigot, M., Alonzo, A., Malhi, G. S., Lagopoulos, J., & Mitchell, P. (2010). A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*, 61-69. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990411>
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., & Schmiedek, F. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychological Bulletin*, *136*, 659-676. <https://doi.org/10.1037/a0020080>
- Lu, H., Chan, S., Chan, W. C., Lin, C., Cheng, C., & Chiu Wa, L. (2019). Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *6*, 1938–1948. <https://doi.org/10.1002/acn3.50823>
- Luo, L., & Craik, F. I. (2008). Aging and memory: a cognitive approach. *Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *53*, 346–353. <https://doi.org/10.1177/070674370805300603>
- Luo, L., Hendriks, T., & Craik, F. I. (2007). Age differences in recollection: three patterns of enhanced encoding. *Psychology and Aging*, *22*, 269–280. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.2.269>
- Luszcz, M. A., & Bryan, J. (1999). Toward understanding age-related memory loss in late adulthood. *Gerontology*, *45*, 2–9. <https://doi.org/10.1159/000022048>
- MacKay, A. J., Connor, L. T., Albert, M. L., & Obler, L. K. (2002). Noun and verb retrieval in healthy aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 764–770. <https://doi.org/10.1017/S1355617702860040>
- Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N. K., & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1822*, 386-400.

- Mahdavi, S., Towhidkhan, F., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018). Computational human head models of tDCS: Influence of brain atrophy on current density distribution. *Brain Stimulation, 11*, 104–107. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.013>
- Majdi, A., van Boekholdt, L., Sadigh-Eteghad, S., & Mc Laughlin, M. (2022). A systematic review and meta-analysis of transcranial direct-current stimulation effects on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry, 27*, 2000–2009. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01444-7>
- Mancuso, L. E., Ilieva, I. P., Hamilton, R. H., & Farah, M. J. (2016). Does transcranial direct current stimulation improve healthy working memory?: A meta-analytic review. *Journal of Cognitive Neuroscience, 28*, 1063–1089. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00956](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00956)
- Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C., Petesi, M., Orizio, I., Padovani, A., Borroni, B., & Cotelli, M. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Movement Disorders, 31*, 715–724. <https://doi.org/10.1002/mds.26561>
- Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Ferrari, C., & Cotelli, M. (2013). Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Frontiers in Aging Neuroscience, 5*, 49. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00049>
- Manenti, R., Cotelli, M., Robertson, I. H., & Miniussi, C. (2012). Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction: A review. *Brain Stimulation, 5*, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.004>
- Manenti, R., Sandrini, M., Gobbi, E., Binetti, G., & Cotelli, M. (2020). Effects of transcranial direct current stimulation on episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: A pilot study. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 75*, 1403–1413. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby134>
- Mapstone, M., Steffenella, T. M., & Duffy, C. J. (2003). A visuospatial variant of mild

- cognitive impairment: Getting lost between aging and AD. *Neurology*, *60*, 802–808.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000049471.76799.de>
- Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *The Journal of Neuroscience*, *24*, 9985–9992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2725-04.2004>
- Martin, D. M., Mohan, A., Alonzo, A., Gates, N., Gbadeyan, O., Meinzer, M., Sachdev, P., Brodaty, H., & Loo, C. (2019). A pilot double-blind randomized controlled trial of cognitive training combined with transcranial direct current stimulation for amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* *71*, 503–512.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-190306>
- Maruff, P., Collie, A., Darby, D., Weaver-Cargin, J., Masters, C., & Currie, J. (2004). Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*, 342–348. <https://doi.org/10.1159/000080229>
- Mashal, N., & Metzuyanim-Gorelick, S. (2019). New information on the effects of transcranial direct current stimulation on n-back task performance. *Experimental Brain Research*, *237*, 1315–1324. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05500-7>
- Masur, D. M., Fuld, P. A., Blau, A. D., Crystal, H., & Aronson, M. K. (1990). Predicting development of dementia in the elderly with the Selective Reminding Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*, 529–538.  
<https://doi.org/10.1080/01688639008400999>
- Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2016). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, *2*, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>
- Matthews, B. R. (2015). Memory dysfunction. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, *21*, 613–626. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466656.59413.29>
- McBride, J. C., Zhao, X., Munro, N. B., Smith, C. D., Jicha, G. A., Hively, L., Broster, L. S., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., & Jiang, Y. (2014). Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *114*, 153–163.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.019>

- McCoy, S. L., Tun, P. A., Cox, L. C., Colangelo, M., Stewart, R. A., & Wingfield, A. (2005). Hearing loss and perceptual effort: Downstream effects on older adults' memory for speech. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *58*, 22–33.  
<https://doi.org/10.1080/02724980443000151>
- McIntosh, A. R., Kovacevic, N., & Itier, R. J. (2008). Increased brain signal variability accompanies lower behavioral variability in development. *PLoS Computational Biology*, *4*, e1000106. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000106>
- Medaglia, J. D., Pasqualetti, F., Hamilton, R. H., Thompson-Schill, S. L., & Bassett, D. S. (2017). Brain and cognitive reserve: Translation via network control theory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *75*, 53–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.016>
- Medvedeva, A., Materassi, M., Neacsu, V., Beresford-Webb, J., Hussin, A., Khan, N., Newton, F., & Galli, G. (2019). Effects of anodal transcranial direct current stimulation over the ventrolateral prefrontal cortex on episodic memory formation and retrieval. *Cerebral Cortex*, *29*, 657–665. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx347>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Antonenko, D., Flaisch, T., & Flöel, A. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *The Journal of Neuroscience*, *33*, 12470–12478. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5743-12.2013>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, *11*, 1032–1040.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.159>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M. M., Nachtigall, L., Ulm, L., & Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 253.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00253>
- Meléndez, J. C., Agustí, A. I., Satorres, E., & Pitarque, A. (2018). Are semantic and episodic autobiographical memories influenced by the life period remembered? Comparison of



- young and older adults. *European Journal of Ageing*, 15, 417–424.  
<https://doi.org/10.1007/s10433-018-0457-4>
- Meléndez, J. C., Satorres, E., Pitarque, A., Delhom, I., Real, E., & Escudero, J. (2021). Effectiveness of tDCS at improving recognition and reducing false memories in older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18, 1317.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph18031317>
- Meléndez, J. C., Satorres, E., Pitarque, A., Delhom, I., Real, E., & Escudero, J. (2021). Effectiveness of tDCS at Improving recognition and reducing false memories in older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18, 1317.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph18031317>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1623–1629.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>
- Mirmiran, M., Van Someren, E. J. W., & Swaab, D. F. (1996). Is brain plasticity preserved during aging and in Alzheimer disease? *Behavioural Brain Research*, 78, 43–48.
- Mittenberg, W., Seidenberg, M., O’Leary, D. S., & DiGiulio, D. V. (1989). Changes in cerebral functioning associated with normal aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 918–932.  
<https://doi.org/10.1080/01688638908400945>
- Moffat, S. D. (2009). Aging and spatial navigation: What do we know and where do we go? *Neuropsychology Review*, 19, 478–489. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9120-3>
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R., & Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49, 1253–1258.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530360051017>

- Montenegro, I. R., Alvarez-Montesinos, J. A., Estudillo, A. J., & Garcia-Orza, J. (2017). Estimulación eléctrica por corriente continua en el tratamiento de la afasia. *Revista de Neurología*, *65*, 553–562.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, *6*, 424–432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Moreno, S., Rodríguez-Ugarte, M., Iáñez, E., Ortriz, M. y Azorín, J. M. (2017). Evaluación preliminar de la influencia de tDCS en procesos cognitivos. *Cognitive Area Networks*, *4*, 2341-4243.
- Morris R. G. (1999). D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. *Brain Research Bulletin*, *50*, 437. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00182-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00182-3)
- Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: Hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*, 240–250. <https://doi.org/10.1038/nrn3200>
- Morrison, J. H., & Hof, P. R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, *278*, 412–419. <https://doi.org/10.1126/science.278.5337.412>
- Morrison, J. H., Hof, P. R., & Bouras, C. (1991). An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *640*, 36–43. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb00187.x>
- Mortensen, L., Meyer, A. S., & Humphreys, G. W. (2006). Age-related effects on speech production: A review. *Language and Cognitive Processes*, *21*, 238–290. <https://doi.org/10.1080/01690960444000278>
- Moss, M. B., Moore, T. L., Schettler, S. P., Killiany, R., & Rosene, D. (2007). Successful vs. unsuccessful aging in the rhesus monkey. In D. R. Riddle (Ed.), *Brain aging: Models, methods, and mechanisms* (pp. 21–38). CRC Press/Routledge/Taylor & Francis Group.
- Moulin, C. J. A., James, N., Freeman, J. E., & Jones, R. W. (2004). Deficient acquisition and

- consolidation: Intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*, 1–10. <https://doi.org/10.1076/jcen.26.1.1.23940>
- Mouloua, M., & Parasuraman, R. (1995). Aging and cognitive vigilance: Effects of spatial uncertainty and event rate. *Experimental Aging Research*, *21*, 17–32. <https://doi.org/10.1080/03610739508254265>
- Murman D. L. (2015). The impact of age on cognition. *Seminars in Hearing*, *36*, 111–121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
- Murugaraja, V., Shivakumar, V., Sivakumar, P. T., Sinha, P., & Venkatasubramanian, G. (2017). Clinical utility and tolerability of transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment. *Asian Journal of Psychiatry*, *30*, 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.09.001>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Navarro-González, E., Calero, M. D. y Becerra-Reina, D. (2015). Trayectorias de envejecimiento de una muestra de personas mayores: un estudio longitudinal. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, *50*, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2014.07.002>
- Nikolin, S., Huggins, C., Martin, D., Alonzo, A., & Loo, C. K. (2018). Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Brain Stimulation*, *11*, 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.020>
- Nilsson, J., Lebedev, A. V., Rydström, A., & Lövdén, M. (2017). Direct-current stimulation does little to improve the outcome of working memory training in older adults. *Psychological Science*, *28*, 907–920. <https://doi.org/10.1177/0956797617698139>
- Nilsson, L.G., Adolfsson, R., Bäckman, L., de Frias, C. M., Molander, B., & Nyberg, L. (2004). Betula: A prospective cohort study on memory, health and aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *11*, 134-148

<https://doi.org/10.1080/13825580490511026>

Nissim, N. R., O'Shea, A., Indahlastari, A., Kraft, J. N., von Mering, O., Aksu, S., Porges, E., Cohen, R., & Woods, A. J. (2019). Effects of transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on functional connectivity of the working memory network in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience, 11*, 340.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00340>

Nitsche, M. A., & Fregni, F. (2007). Transcranial direct current stimulation-an adjuvant tool for the treatment of neuropsychiatric diseases? *Current Psychiatry Reviews, 3*, 222-232. <https://doi.org/10.2174/157340007781369649>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology, 527*, 633-639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology, 57*, 1899-1901.

<https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience, 29*, 463-492.

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation, 1*, 206-223.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology, 553*, 293-301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>

Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Karrasch, R., Wächter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009). Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans.

*Biological Psychiatry, 66*, 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.022>

- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Paulus, W., & Antal, A. (2015). Transcranial direct current stimulation: Protocols and physiological mechanisms of action. In H. Knotkova, & D. Rasche. (Eds.), *Textbook of neuromodulation, methods and clinical applications* (pp. 101-111). EUA: Springer.
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *The European Journal of Neuroscience*, *23*, 1651–1657. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x>
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, *56*, 255–276. [https://doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70230-2](https://doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70230-2)
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*, 619–626. <https://doi.org/10.1162/089892903321662994>
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *568*, 291–303. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092429>
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., De Carli, C., Reed, B. R., & Jagust, W. J. (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*, 1688–1697. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.003>
- Nyberg, L., Marklund, P., Persson, J., Cabeza, R., Forkstam, C., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2003). Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia*, *41*, 371-377. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00168-9)

- Nyberg, L., Salami, A., Andersson, M., Eriksson, J., Kalpouzos, G., Kauppi, K., Lind, J., Pudas, S., Persson, J., & Nilsson, L. G. (2010). Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*, 22682- 22686.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1012651108>
- Ohn, S. H., Park, C. I., Yoo, W. K., Ko, M. H., Choi, K. P., Kim, G. M., Lee, Y. T., & Kim, Y. H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*, *19*, 43–47.  
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f2adfd>
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Någren, K., Bullock, R., Walker, Z., Kennedy, A., Fox, N. C., Rossor, M. N., Rinne, J. O., & Brooks, D. J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*, *73*, 754–760.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b23564>
- Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., Del Ser, T., Woods, B., Beck, C., Auer, S., Lai, C., Spector, A., Fazio, S., Bond, J., Kivipelto, M., Brodaty, H., Rojo, J. M., Collins, H., Teri, L., Mittelman, M., Orrell, M., ..., & Muñoz, R. (2010). Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: A systematic review of efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*, 161–178.  
<https://doi.org/10.1159/000316119>
- O'Sullivan, M., Summers, P. E., Jones, D. K., Jarosz, J. M., Williams, S. C., & Markus, H. S. (2001). Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: A diffusion tensor MRI study. *Neurology*, *57*, 2307–2310. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.12.2307>
- Otero, T. M., & Barker, L. A. (2014). The frontal lobes and executive functioning. In S. Goldstein, & J. A. Naglieri (Eds.), *Handbook of executive functioning* (pp. 29-44). Springer.
- Palfai, T., Halperin, S., & Hoyer, W. J. (2003). Age inequalities in recognition memory: effects of stimulus presentation time and list repetitions. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *10*, 134-140. <https://doi.org/10.1076/anec.10.2.134.14460>

- Palm, U., Kumpf, U., Behler, N., Wulf, L., Kirsch, B., Wörsching, J., Keeser, D., Hasan, A., & Padberg, F. (2018). Home use, remotely supervised, and remotely controlled transcranial direct current stimulation: A systematic review of the available evidence. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 21*, 323-333.  
<https://doi.org/10.1111/ner.12686>
- Pannese E. (2011). Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Structure & Function, 216*, 85–89. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0308-y>
- Park, D. C., & Bischof, G. N. (2022). The aging mind: Neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/dpark>
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology, 60*, 173–196.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging, 17*, 299–320. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.2.299>
- Park, D. C., Smith, A. D., Lautenschlager, G., Earles, J. L., Frieske, D., Zwahr, M., & Gaines, C. L. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychology and Aging, 11*, 621–637. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.11.4.621>
- Park, S. H., Seo, J. H., Kim, Y. H., & Ko, M. H. (2014). Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport, 25*, 122–126.  
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000080>
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience, 28*, 377-401.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
- Pastelmore, E. B., Busse, E. W., Maddox, G. L., Nowlin, J. B., & Siegler, I. C. (1985). *Normal Aging III: Reports from the Duke Longitudinal Studies*. Duke University Press.

- Paulus W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation, 21*, 602–617.  
<https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>
- Peelle, J. E., Powers, J., Cook, P. A., Smith, E. E., & Grossman, M. (2014). Frontotemporal neural systems supporting semantic processing in Alzheimer’s disease. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 14*, 37-48. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0239-6>
- Peña-Casanova, J. (2005). *Test Barcelona revisado. Normalidad, Semiología y Patologías Neuropsicológicas*. Masson.
- Perceval, G., Martin, A. K., Copland, D. A., Laine, M., & Meinzer, M. (2020). Multisession transcranial direct current stimulation facilitates verbal learning and memory consolidation in young and older adults. *Brain and Language, 205*, 104788.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2020.104788>
- Perlmutter, M. & Hall, E. (1992). *Adult development and aging*. John Wiley & Sons.
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., & Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer’s Disease (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*, 1033–1055.  
<https://doi.org/10.1080/13803390490919317>
- Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine, 256*, 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.), 22*, 404–418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectrums, 13*, 45–53. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016151>
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., & Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology, 74*, 1033–1039. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e00000>



- 75, 889–897. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11d85>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9 Suppl 1, 65–69. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>
- 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, 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Petersen. (2011). Mild cognitive impairment. *The New England Journal of Medicine* /, 364, 2227–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0910237>
- Phillips, L. H., Kliegel, M., & Martin, M. (2006). Age and planning tasks: the influence of ecological validity. *International Journal of Aging & Human Development*, 62, 175–184. <https://doi.org/10.2190/EM1W-HAYC-TMLM-WW8X>
- Phillips, M., Rogers, P., Haworth, J., Bayer, A., & Tales, A. (2013). Intra-individual reaction time variability in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: Gender, processing load and speed factors. *PloS one*, 8, e65712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065712>
- Pino, M. B. y Escárcega, M. V. (2016). Abordaje no farmacológico de las demencias. *Archivos de Neurociencia*, 20, 95-102
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9, 2257–2260. <https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020>
- Rabbitt P. (1991). Mild hearing loss can cause apparent memory failures which increase with age and reduce with IQ. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 476, 167–176. <https://doi.org/10.3109/00016489109127274>

- Rabinovici, G. D., Stephens, M. L., & Possin, K. L. (2015). Executive dysfunction. *Continuum*, *21*, 646–659. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466658.05156.54>
- Rami, L., Molinuevo, J. L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., & Villar, A. (2007). Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 294–304. <https://doi.org/10.1002/gps.1672>
- Ramos, P. J., Sopena, J. M. y Gilboy, E. (2007). Memoria de trabajo, atención y composicionalidad. *Anuario de Psicología*, *38*, 93-116.
- Rapp, M. A., & Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: Results from the Berlin Aging Study (BASE). *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*, 134–141. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.2.134>
- Rasmussen, I. D., Boayue, N. M., Mittner, M., Bystad, M., Grønli, O. K., Vangberg, T. R., Csifcsák, G., & Aslaksen, P. M. (2021). High-definition transcranial direct current stimulation improves delayed memory in Alzheimer's disease patients: A pilot study using computational modeling to optimize electrode position. *Journal of Alzheimer's Disease*, *83*, 753–769. <https://doi.org/10.3233/JAD-210378>
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Head, D., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2004). Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology*, *62*, 433–438. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000106466.09835.46>
- Ready, R. E., Ott, B. R., Grace, J., & Cahn-Weiner, D. A. (2003). Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *11*, 222–228.
- Reijnders, J., van Heugten, C., & van Boxtel, M. (2013). Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, *12*, 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.07.003>
- Reinhart, R. M., Cosman, J. D., Fukuda, K., & Woodman, G. F. (2017). Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. *Attention, Perception & Psychophysics*, *79*, 3–23. <https://doi.org/10.3758/s13414-016-1224-2>

- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, *139*, 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Rey, A. (1984). *Test de reproducción de una figura compleja*. (4 ed). TEA Ediciones.
- Richards, M., & Deary, I. J. (2005). A life course approach to cognitive reserve: A model for cognitive aging and development? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *58*, 617–622. <https://doi.org/10.1002/ana.20637>
- Richmond, L. L., Wolk, D., Chein, J., & Olson, I. R. (2014). Transcranial direct current stimulation enhances verbal working memory training performance over time and near transfer outcomes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*, 2443–2454. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00657](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00657)
- Ridderinkhof, K. R., Span, M. M., & van der Molen, M. W. (2002). Perseverative behavior and adaptive control in older adults: performance monitoring, rule induction, and set shifting. *Brain and Cognition*, *49*, 382–401. <https://doi.org/10.1006/breg.2001.1506>
- Rizzo, M., Reinach, S., McGehee, D., & Dawson, J. (1997). Simulated car crashes and crash predictors in drivers with Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *54*, 545–551. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550170027011>
- Rogalski, E., Stebbins, G. T., Barnes, C. A., Murphy, C. M., Stoub, T. R., George, S., Ferrari, C., Shah, R. C., & deToledo-Morrell, L. (2012). Age-related changes in parahippocampal white matter integrity: A diffusion tensor imaging study. *Neuropsychologia*, *50*, 1759–1765. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.033>
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, *20*, 3–18. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3>
- Ross, L. A., McCoy, D., Coslett, H. B., Olson, I. R., & Wolk, D. A. (2011). Improved proper name recall in aging after electrical stimulation of the anterior temporal lobes.

- Frontiers in Aging Neuroscience*, 3, 16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2011.00016>
- Ross, L. A., McCoy, D., Wolk, D. A., Coslett, H. B., & Olson, I. R. (2010). Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia*, 48, 3671–3674. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.024>
- Roy, A. A., Joshi, H., Havanur, S., Rangarajan, S. K., Sreeraj, V. S., Sinha, P., Narayanan, M., Janakiprasad, K. K., Alladi, S., Sinha, S., Saini, S., PT, S., Varghese, M., Venkatasubramanian, G., & John, J. P. (2021). Role of transcranial direct current stimulation (TDCS) intervention on resting state 25 functional connectivity in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 17, e054801. <https://doi.org/10.1002/alz.054801>
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*, 57, 394-405. <https://doi.org/10.1006/brln.1997.1755>.
- Rush, S., & Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia and Analgesia*, 47, 717–723.
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nature Reviews. Neurology*, 10, 634–642. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 338–344. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.338>
- Saldanha, J. S., Zortea, M., Deliberali, C. B., Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Torres, I. L. D. S., Fregni, F., & Caumo, W. (2020). Impact of age on tdc effects on pain threshold and working memory: results of a proof of concept cross-over randomized controlled study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 189. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00189>
- Salthouse T. A. (1988). Resource-reduction interpretations of cognitive aging. *Developmental Review*, 8, 238–272. [https://doi.org/10.1016/0273-2297\(88\)90006-8](https://doi.org/10.1016/0273-2297(88)90006-8)

- Salthouse T. A. (1991). *Theoretical Perspectives on Cognitive Aging*. Psychology Press.
- Salthouse T. A. (1994). The aging of working memory. *Neuropsychology*, 8, 535–543.  
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.535>
- Salthouse T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.3.403>
- Salthouse T. A. (1998). Independence of age-related influences on cognitive abilities across the life span. *Developmental Psychology*, 34, 851–864. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.34.5.851>
- Salthouse T. A. (2004). Localizing age-related individual differences in a hierarchical structure. *Intelligence*, 32, 542–56. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2004.07.003>
- Salthouse T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30, 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>
- Salthouse T. A. (2009). Decomposing age correlations on neuropsychological and cognitive variables. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 650–661.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617709990385>
- Salthouse T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 754–760.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>
- Salthouse T. A. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual Review of Psychology*, 63, 201–226. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100328>
- Salthouse T. A. (2016a). Continuity of cognitive change across adulthood. *Psychonomic Bulletin & Review*, 23, 932–939. <https://doi.org/10.3758/s13423-015-0910-8>
- Salthouse T. A. (2016b). Little relation of adult age with cognition after controlling general influences. *Developmental Psychology*, 52, 1545–1554.  
<https://doi.org/10.1037/dev0000162>
- Salthouse T. A., & Davis, H. P. (2006). Organization of cognitive abilities and neuropsychological variables across the lifespan. *Developmental Review*, 26, 31–54.  
<https://doi.org/10.1016/j.dr.2005.09.001>

- Salthouse T. A., & Ferrer-Caja, E. (2003). What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables? *Psychology and Aging, 18*, 91–110. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.91>
- Sánchez-Izquierdo, M., & Fernández-Ballesteros, R. (2021). Cognition in healthy aging. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*, 962. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030962>
- Sandrini, M., Brambilla, M., Manenti, R., Rosini, S., Cohen, L. G., & Cotelli, M. (2014). Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience, 6*, 289. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00289>
- Sandrini, M., Manenti, R., Brambilla, M., Cobelli, C., Cohen, L. G., & Cotelli, M. (2016). Older adults get episodic memory boosting from noninvasive stimulation of prefrontal cortex during learning. *Neurobiology of Aging, 39*, 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.12.010>
- Santos, V. S. D., Zortea, M., Alves, R. L., Naziazeno, C. C. D. S., Saldanha, J. S., Carvalho, S. D. C. R., Leite, A. J. D. C., Torres, I. L. D. S., Souza, A., Calvetti, P. Ü., Fregni, F., & Caumo, W. (2018). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Scientific Reports, 8*, 12477. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30127-z>
- Satorres, E., Delhom, I., & Meléndez, J. C. (2021). Effects of a simple reminiscence intervention program on the reminiscence functions in older adults. *International Psychogeriatrics, 33*, 557-566. <https://doi.org/10.1017/S1041610220000174>
- Saunders, N. L., & Summers, M. J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 32*, 350–357. <https://doi.org/10.1080/13803390903042379>
- Saunders, N. L., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 25*, 237–248. <https://doi.org/10.1037/a0021134>

- Saxena, V., & Pal, A. (2021). Role of transcranial direct current stimulation in the management of Alzheimer's disease: A meta-analysis of effects, adherence and adverse effects. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *19*, 589–599. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.4.589>
- Schaie K. W. (2005). What can we learn from longitudinal studies of adult development? *Research in Human Development*, *2*, 133–158. [https://doi.org/10.1207/s15427617rhd0203\\_4](https://doi.org/10.1207/s15427617rhd0203_4)
- Schaie, K. W. (1958). Rigidity-flexibility and intelligence: A cross-sectional study of tpahe adult life span from 20 to 70 years. *Psychological Monographs: General and Applied*, *72*, 1–26. <https://doi.org/10.1037/h0093788>
- Schaie, K. W. (2005). *Developmental influences on adult intelligence: The Seattle longitudinal study*. Oxford University Press.
- Schaie, K. W., Willis, S. L., & Caskie, G. I. (2004). The Seattle longitudinal study: relationship between personality and cognition. Neuropsychology, development, and cognition. *Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *11*, 304–324. <https://doi.org/10.1080/13825580490511134>
- Schmitt H. P. (2005). Neuro-modulation, aminergic neuro-disinhibition and neuro-degeneration. Draft of a comprehensive theory for Alzheimer disease. *Medical Hypotheses*, *65*, 1106–1119. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.06.018>
- Schmitter-Edgecombe, M., & Dyck, D. G. (2014). Cognitive rehabilitation multi-family group intervention for individuals with mild cognitive impairment and their care-partners. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20*, 897–908. <https://doi.org/10.1017/S1355617714000782>
- Schreiber, M., & Schneider, R. (2007). Cognitive plasticity in people at risk for dementia: Optimising the testing-the-limits-approach. *Aging & Mental Health*, *11*, 75-81. <https://doi.org/10.1080/13607860600735887>
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Lee, J. M., Park, J. S., Sohn, B. K., Lee, D. S., Choe, Y. M., & Woo, J. I. (2013). Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *PloS one*, *8*, e53922.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053922>

- Seo, M. H., Park, S. H., Seo, J. H., Kim, Y. H., & Ko, M. H. (2011). Improvement of working memory by transcranial direct current stimulation in healthy older adults. *Journal of the Korean Academy of Rehabilitation Medicine*, *35*, 201-206.
- Serra, L., Cercignani, M., Petrosini, L., Basile, B., Perri, R., Fadda, L., Spanò, B., Marra, C., Giubilei, F., Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2011). Neuroanatomical correlates of cognitive reserve in Alzheimer disease. *Rejuvenation Research*, *14*, 143–151. <https://doi.org/10.1089/rej.2010.1103>
- Serra-Mayoral, A. y Peña Casanova, J. (2006). Fiabilidad test-retest e interevaluador del Test Barcelona. *Neurología*, *21*, 277-281.
- Serrano, C. M., Dillon, C., Leis, A., Taragano, F. E., & Allegri, R. F. (2013). Mild cognitive impairment: Risk of dementia according to subtypes. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *41*, 330-339.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*, a006189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
- Shariatirad, S., Vaziri, A., Hassani-Abharian, P., Sharifi Fardshad, M., Molavi, N., & Fitzgerald, P. B. (2016). Cumulative and booster effects of tdcS sessions on drug cravings, lapse, and cognitive impairment in methamphetamine use disorder: A case study report. *The American Journal on Addictions*, *25*, 264–266. <https://doi.org/10.1111/ajad.12373>
- Singer, T., Lindenberger, U. y Baltes, P. (2003). Plasticity of memory for new learning in very old age: A story of major loss? *Psychological & Aging*, *2*, 306-317.
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K. P., Ferrie, J. E., & Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, *344*. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7622>
- Skelton, W. P., 3rd, & Skelton, N. K. (1991). Alzheimer's disease. Recognizing and treating a frustrating condition. *Postgraduate Medicine*, *90*, 33–41.



<https://doi.org/10.1080/00325481.1991.11701056>

Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. (2002). Frontotemporal dementia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *180*, 140–143.

<https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.140>

Sommers, M. S. (1997). Speech perception in older adults: the importance of speech-specific cognitive abilities. *Journal of the American Geriatrics Society*, *45*, 633–637.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb03101.x>

Spector, A., Orrell, M., Davies, S., & Woods, R. (2004). *Reminiscence therapy for dementia (Cochrane Review)*. The Cochrane Library.

Spencer, R. J., Wendell, C. R., Giggey, P. P., Katzel, L. I., Lefkowitz, D. M., Siegel, E. L., & Waldstein, S. R. (2013). Psychometric limitations of the mini-mental state examination among nondemented older adults: An evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Experimental Aging Research*, *39*, 382–397.

<https://doi.org/10.1080/0361073X.2013.808109>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ..., & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*, 280–292.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

Sperling, R. A., Karlawish, J., & Johnson, K. A. (2013). Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead. *Nature Reviews. Neurology*, *9*, 54–58.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.241>

Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *17*, 37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>

Stephan, B. C., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E., &

- Brayne, C. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): A systematic review. *Molecular Psychiatry*, *17*, 1056–1076.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2011.147>
- Stephens, J. A., & Berryhill, M. E. (2016). Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation. *Brain Stimulation*, *9*, 553–559.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.001>
- Stern Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 448–460.
- Stern Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*, 112–117. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213815.20177.19>
- Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*, 2015–2028.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, *11*(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 448-460.
- Sternäng, O., Wahlin A., & Lars-Göran, N. (2008). Examination of the processing speedaccount in a population-based longitudinal study with narrow age cohort design. *Scandinavian Journal of Psychology*, *49*, 419-428. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2008.00663.x>
- Stonsaovapak, C., Hemrungrroj, S., Terachinda, P., & Piravej, K. (2020). Effect of anodal transcranial direct current stimulation at the right dorsolateral prefrontal cortex on the cognitive function in patients with mild cognitive impairment: A randomized double-blind controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *101*, 1279–1287. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.03.023>
- Storandt, M. (2008). Cognitive deficits in the early stages of Alzheimer's disease. *Current Directions in Psychological Science*, *17*, 198–202. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00574.x>

- Storandt, M., Grant, E. A., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2006). Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*, *67*, 467–473. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000228231.26111.6e>
- Stoyanova, N., Laske, C., & Plewnia, C. (2019). Combining electrical stimulation and cognitive control training to reduce concerns about subjective cognitive decline. *Brain Stimulation*, *12*, 1083–1085. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.04.008>
- Stracciari, A., Berti, A., Bottini, G. (2016). *Manuale di valutazione neuropsicologica dell'adulto*. Bologna: Il Mulino.
- Stuss, D. T. (2006). Frontal lobes and attention: Processes and networks, fractionation and integration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*, 261–271. <https://doi.org/10.1017/S1355617706060358>
- Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, L., Leite, R. E., Sales, M. C., Nitrini, R., Brucki, S. M., Morillo, L. S., Magaldi, R. M., & Fregni, F. (2014). Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimulation*, *7*, 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.003>
- Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *25*, 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.11.004>
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Dackovic, J., Mesaros, S., Drulovic, J., DeLuca, J., & Filippi, M. (2014). Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, *82*, 1776–1783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000433>
- Swaab, D. F. (1991). Brain aging and Alzheimer's disease, wear and tear versus use it or lose it. *Neurobiology of Aging*, *12*, 317–32. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(91\)90008-8](https://doi.org/10.1016/0197-4580(91)90008-8)
- Syková, E., & Nicholson, C. (2008). Diffusion in brain extracellular space. *Physiological Reviews*, *88*, 1277–1340. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2007>

- Taconnat, L., Raz, N., Toczé, C., Bouazzaoui, B., Sauzéon, H., Fay, S., & Isingrini, M. (2009). Ageing and organisation strategies in free recall: The role of cognitive flexibility. *European Journal of Cognitive Psychology, 21*, 347–365. <https://doi.org/10.1080/09541440802296413>
- Talar, K., Vetrovsky, T., van Haren, M., Négyesi, J., Granacher, U., Váczi, M., Martín-Arévalo, E., Del Olmo, M. F., Kałamacka, E., & Hortobágyi, T. (2022). The effects of aerobic exercise and transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews, 81*, 101738. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101738>
- Tárraga, L. (1997). Tecnología blanda para la enfermedad de Alzheimer: programa de psicoestimulación integral. *Daño cerebral y calidad de vida: demencias. Fundación Mapfre Medicina*.
- Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., Guitart, M., Balcells, J., López, O. L., & Becker, J. T. (2006). A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 77*, 1116–1121. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086074>
- Teipel, S. J., Flatz, W. H., Heinsen, H., Bokde, A. L., Schoenberg, S. O., Stöckel, S., Dietrich, O., Reiser, M. F., Möller, H. J., & Hampel, H. (2005). Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain, 128*, 2626–2644. <https://doi.org/10.1093/brain/awh589>
- Teixeira-Santos, A.C., Nafee, T., Sampaio, A., Leite, J. y Carvalho, S. (2015). Efectos de la estimulación de corriente continua transcraneal sobre la memoria de trabajo en adultos mayores sanos: una revisión sistemática. *Principios y práctica de la Investigación Clínica, 1*.
- Teo, F., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Investigating the role of current strength in tdc modulation of working memory performance in healthy controls. *Frontiers in Psychiatry, 2*, 45. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00045>

- Terry, R. D., & Katzman, R. (2001). Life span and synapses: Will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of Aging*, 22, 347–354. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00250-5](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00250-5)
- Terry, R. D., Peck, A., DeTeresa, R., Schechter, R., & Horoupian, D. S. (1981). Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology*, 10, 184–192. <https://doi.org/10.1002/ana.410100209>
- Tirapu-Ustárruz, J., Cordero-Andrés, P., Luna-Lario, P. y Hernáez-Goñi, P. (2017). Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Revista de Neurología*, 64, 75-84. <https://doi.org/10.33588/rn.6402.2016227>
- Tombaugh T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203–214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Treister, R., Lang, M., Klein, M., & Oaklander, A. L. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating chronic pain—Preliminary results of open-label, self-administered, at-home treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, 357, e244. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.851>
- Triado, C. y Villar, F. (2006). *Psicología de la Vejez*. Alianza Editorial.
- Troyer, A. K., Murphy, K. J., Anderson, N. D., Moscovitch, M., & Craik, F. I. (2008). Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation*, 18, 65–88. <https://doi.org/10.1080/09602010701409684>
- Tsantali, E., Economidis, D., & Rigopoulou, S. (2017). Testing the benefits of cognitive training vs. cognitive stimulation in mild Alzheimer’s disease: A randomized controlled trial. *Brain Impairment*, 18, 188-196 <https://doi.org/10.1017/BrImp.2017.6>
- Tucker-Drob, E. M. (2011). Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. *Developmental Psychology*, 47, 331–343. <https://doi.org/10.1037/a0021361>
- Tucker-Drob, E. M., & Salthouse, T. A. (2008). Adult age trends in the relations among

- cognitive abilities. *Psychology and Aging*, 23, 453–460. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.2.453>
- Turi, Z., Mittner, M., Opitz, A., Popkes, M., Paulus, W., & Antal, A. (2015). Transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex increases randomness of choice in instrumental learning. *Cortex*, 63, 145-154
- Twamley, E. W., Ropacki, S. A., & Bondi, M. W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 707–735. <https://doi.org/10.1017/S1355617706060863>
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology- a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48, 2789–2810. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
- Valenciano-Mendoza, E. y Guàrdia-Olmos, J. (2014). Cognitive reserve as a predictor of healthy aging. Recuperado a partir de <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/siforage-Cognitivereserve03-2015.pdf>
- Valentijn, S. A., van Boxtel, M. P., van Hooren, S. A., Bosma, H., Beckers, H. J., Ponds, R. W., & Jolles, J. (2005). Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 374–380. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53152.x>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 441–454. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006264>
- Van Loenhoud, A. C., Wink, A. M., Groot, C., Verfaillie, S., Twisk, J., Barkhof, F., van Berckel, B., Scheltens, P., van der Flier, W. M., & Ossenkoppele, R. (2017). A neuroimaging approach to capture cognitive reserve: Application to Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 38, 4703–4715. <https://doi.org/10.1002/hbm.23695>

- Vega, J. L. y Bueno, B. (1998). *Desarrollo adulto y envejecimiento*. Síntesis Psicología.
- Verhaeghen, P. (2000). The interplay of growth and decline. Theoretical and empirical aspects of plasticity of intellectual and memory performance in normal old age. In R. D. Hill, L. Backman, & A. Stigsdotter (Eds.), *Cognitive rehabilitation in old age* (pp. 3-22). Oxford University Press.
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score: A meta-analysis. *Psychology and Aging, 18*, 332–339. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.332>
- Viggiano, M. P., Righi, S., & Galli, G. (2006). Category-specific visual recognition as affected by aging and expertise. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 42*, 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.08.003>
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoek, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., Masters, C. L., & Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group (2013). Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *The Lancet. Neurology, 12*, 357–367. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)
- Vogels, W. W., Dekker, M. R., Brouwer, W. H., & de Jong, R. (2002). Age-related changes in event-related prospective memory performance: a comparison of four prospective memory tasks. *Brain and Cognition, 49*, 341–362. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1504>
- Vygotski, L. S., Cole, M. y Lurii, A. R. (1996). *El desarrollo de los procesos psicológicos superiores*. Crítica.
- Wagner, T., Fregni, F., Fecteau, S., Grodzinsky, A., Zahn, M., & Pascual-Leone, A. (2007). Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study. *NeuroImage, 35*, 1113–1124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.027>
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Back-Madruga, C., McPherson, S., Masterman, D., Chow, T., Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology, 18*, 296–305. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.2.296>

- Wang, J., Wen, J. B., & Li, X. L. (2018). No effect of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on short-term memory. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *24*, 58–63. <https://doi.org/10.1111/cns.12779>
- Wasylshyn, C., Verhaeghen, P., & Sliwinski, M. J. (2011). Aging and task switching: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *26*, 15–20. <https://doi.org/10.1037/a002091>
- Webster J. D. (2003). The reminiscence circumplex and autobiographical memory functions. *Memory (Hove, England)*, *11*, 203–215. <https://doi.org/10.1080/741938202>
- Wechsler, D. (1939). *The Measurement of Adult Intelligence*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.
- Wechsler, D. (1944). *The measurement of adult intelligence*. Williams & Wilkins Co.
- Wechsler, D. (1958). *The measurement and appraisal of adult intelligence*. Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. (2001). *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-III (WAIS-III)*. Manual Moderno.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental flexibility: age effects on switching. *Neuropsychology*, *19*, 345–352. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.3.345>
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Wisniewski, A., Delis, D. C., & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, *14*, 409–414. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.14.3.409>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*, a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, *120*, 272–292. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.120.2.272>
- Whiting, W. L., 4th, & Smith, A. D. (1997). Differential age-related processing limitations in recall and recognition tasks. *Psychology and Aging*, *12*, 216–224. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.12.2.216>



- Willis, S. L., Schaie, K. W. & Martin, M. (2009). Cognitive plasticity. In V. Bengtson, D. Gans, N. Putney, & M. Silverstein (Eds.), *Handbook of theories of aging* (pp. 295-322). Springer.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Baddeley, A. D. (2003). *The Rivermead Behavioural Memory Test* (2<sup>nd</sup> edition). UK: Thames Valley Test Co.
- Wilson, M. (2002). Six views of embodied cognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9, 625–636. <https://doi.org/10.3758/bf03196322>
- Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2004). Religious orders study: Overview and change in cognitive and motor speed. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 11, 280–303. <https://doi.org/10.1080/13825580490511125>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., 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., Jack, C., ..., & 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, 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wingfield, A. (2000). Speech perception and the comprehension of spoken language in adult aging. In D. Park, & N. Schwarz (Eds.), *Cognitive Aging: A primer* (pp. 175-195). Psychology Press.
- Wisdom, N. M., Mignogna, J., & Collins, R. L. (2012). Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27, 389–397. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs041>
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127, 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>

- World Health Organization (2000). *Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento*. WHO.
- World Health Organization (2021). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Yonelinas, A. P., Widaman, K., Mungas, D., Reed, B., Weiner, M. W., & Chui, H. C. (2007). Memory in the aging brain: Doubly dissociating the contribution of the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, *17*, 1134–1140.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.20341>
- Young, E. (2014). Estimulación eléctrica cerebral para hacer mejores militares. BBC: news-mundo. Retrieve de from:  
[https://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/06/140610\\_vert\\_fut\\_ciencia\\_proyecto\\_militar\\_estimular\\_cerebro\\_np](https://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/06/140610_vert_fut_ciencia_proyecto_militar_estimular_cerebro_np)
- Yun, K., Song, I. U., & Chung, Y. A. (2016). Changes in cerebral glucose metabolism after 3 weeks of noninvasive electrical stimulation of mild cognitive impairment patients. *Alzheimer's Research & Therapy*, *8*, 49. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0218-6>
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L., & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neuroscience*, *12*, 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-2>
- Zamarrón-Cassinello, M. D., Tárraga-Mestre, L., & Fernández-Ballesteros, R. (2008). Plasticidad cognitiva en personas con la enfermedad de Alzheimer que reciben programas de estimulación cognitiva. *Psicothema*, *20*, 432-437.
- Zec, R. F., Markwell, S. J., Burkett, N. R., & Larsen, D. L. (2005). A longitudinal study of confrontation naming in the “normal” elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*, 716–726.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617705050897>
- Zhang, J. (2019). Cognitive functions of the brain: Perception, attention and memory. *Information Fusion and Mining Laboratory*, 1-33.  
<https://doi.org/10.48550/arXiv.1907.02863>

Zucchella, C., Sinfioriani, E., Tamburin, S., Federico, A., Mantovani, E., Bernini, S., Casale, R., & Bartolo, M. (2018). The multidisciplinary approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A narrative review of non-pharmacological treatment. *Frontiers in Neurology*, 9, 1058. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01058>



