



Universidad
Europea VALENCIA

Máster Universitario en Psicología General Sanitaria

Trabajo Fin de Máster

LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE
CONTINUA (TDCS) COMO TERAPIA FACILITADORA DE LA
MEMORIA Y APRENDIZAJE EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Presentado por: Micaela Bonet Grandi

Tutora: Aina Rosa Luque

Curso: 2023-24

Convocatoria: Ordinaria

CONFIRMACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE GRADO Y DE FIN DE MÁSTER

D/D^a Micaela Bonet Grandi con número de expediente 22257604, estudiante del Máster General Sanitario.

CONFIRMA que el Trabajo Fin de Máster titulado:

LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE CONTINUA (TDCS) COMO TERAPIA FACILITADORA DE LA MEMORIA Y APRENDIZAJE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Es fruto exclusivamente de su esfuerzo intelectual, y que no ha empleado para su realización medios ilícitos, ni ha incluido en él material publicado o escrito por otra persona, sin mencionar la correspondiente autoría. En este sentido, confirma especialmente que las fuentes que haya podido emplear para la realización de dicho trabajo, si las hubiera, están correctamente referenciadas en el cuerpo del texto, en forma de cita, y la bibliografía final.

Así mismo, declaro conocer y aceptar que de acuerdo a la Normativa de la Universidad Europea, el plagio del Trabajo Fin de Grado/Máster entendido como la presentación de un trabajo ajeno o copia de textos sin citar su procedencia y considerándolos como de elaboración propia, conllevará automáticamente la calificación de "suspenso" (0) tanto en la convocatoria ordinaria como extraordinaria, así como la pérdida de la condición de estudiante y la imposibilidad de volver a matricular la asignatura hasta que no transcurra un curso académico.

Fecha y firma:

5 de abril de 2024



Los datos consignados en esta confirmación serán tratados por el responsable de tratamiento, UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA, S.L.U., con la finalidad de gestión con la finalidad de gestión del Trabajo Fin de Grado/Máster del titular de los datos. La base para el tratamiento de los datos personales facilitados al amparo de la presente solicitud se encuentra en el desarrollo y ejecución de la relación formalizada con el titular de los mismos, así como en el cumplimiento de obligaciones legales de UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA S.L.U. y el consentimiento inequívoco del titular de los datos. Los datos facilitados en virtud de la presente solicitud en Paseo de la Alameda 7, 46010 Valencia. Asimismo, de no manifestar fehacientemente lo contrario, el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos por el tiempo que sea necesario para cumplir con los fines indicados. El titular de los datos tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir los datos, limitar su tratamiento, oponerse al tratamiento y ejercer su derecho a la portabilidad de los datos de carácter personal, todo ello de forma gratuita, tal como se detalla en la información completa sobre protección de datos en el enlace <https://universidadeuropea.es/politica-de-privacidad>

RESUMEN

Objetivo. La terapia transcraneal por corriente continua (tDCS) se ha convertido en una alternativa no farmacológica muy prometedora para la rehabilitación neuropsicológica de los procesos de la memoria y/o aprendizaje, en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Dada la heterogeneidad existente en los protocolos de investigación, esta revisión sistemática tuvo como objetivo examinar y describir los estudios publicados que investigan los efectos de la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) en los procesos de memoria y aprendizaje en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El propósito de este trabajo fue proporcionar información relevante que pueda contribuir a mejorar tanto los tratamientos como los diseños experimentales en este campo de estudio.

Método. Se examinaron las publicaciones existentes, en las bases de datos: SCOPUS, Science Direct, PubMed, PsycINFO, Web of Science, Google Académico, Cochrane Library y Dianet. Se diseñó una ecuación que relaciona las variables estudiadas “terapia transcraneal por corriente continua”, “enfermedad de Alzheimer”, “memoria”, y “aprendizaje”.

Resultados. Siguiendo el protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA) se obtuvieron en total 479 registros en las diferentes bases de datos, de los cuáles 12 artículos se incluyeron en esta revisión.

Conclusiones. Los resultados demuestran inconsistencias metodológicas en variables como tamaño muestral, tiempo de aplicación, número de sesiones, e instrumentos de medida. En general, los estudios optan por la estimulación anódica (2mA), se evidencia un predominio del diseño offline y de los diseños experimentales con grupo control. Las áreas más estimuladas son la corteza prefrontal y el lóbulo temporal. El efecto de la tDCS anódica sobre la memoria y el aprendizaje en pacientes con EA es positivo.

Palabras claves: *estimulación por corriente continua (tDCS), Alzheimer (EA), memoria y aprendizaje*

ABSTRACT

Objective. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has become a non-pharmacological alternative treatment for the neuropsychological rehabilitation of cognitive domains such as memory and learning in patients with Alzheimer's disease (AD). Given the great variability in the research protocols this systematic review aimed to analyze and describe articles that examine the effects of tDCS on memory and/or learning processes in patients with AD. The aim was to provide relevant information to enhance treatments and/or experimental designs.

Method. All available publications were examined in databases including SCOPUS, Science Direct, PubMed, PsycINFO, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Library, and Dianet. A search equation, that relates the variables studied "transcranial direct current stimulation", "Alzheimer's disease", "memory", and "learning", was designed.

Results. Following the Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA) protocol, a total of 479 records were identified in the different databases, of which 12 articles were included in this review.

Conclusions. The results reveal methodological inconsistencies in variables such as sample size, application time, number of sessions, and measurement instruments. Overall, studies tend to employ anodal stimulation (2mA), with a predominance of offline designs and experimental designs with control groups. The prefrontal cortex and the temporal lobe are observed to be the most stimulated areas. Additionally, a positive effect of anodal tDCS on memory and learning in patients with AD is evidenced.

Keywords. *transcranial direct current stimulation (tDCS), Alzheimer's disease (AD), memory, and learning.*

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. MARCO TEORICO	8
1.1 Introducción	8
1.1.1 Envejecimiento	8
1.1.2 Enfermedad de Alzheimer:	9
1.1.3 Terapia transcraneal por corriente continua (tDCS)	12
1.1.4 Memoria	15
1.1.5 Aprendizaje	16
1.1.6 Aplicación de la tDCS sobre los procesos de memoria y aprendizaje	17
1.2 Justificación, objetivos e hipótesis	18
1.2.1 Justificación	18
1.2.2 Objetivos	18
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
2. METODOLOGÍA	19
2.1 Criterios de Inclusión y exclusión	19
2.1.1 Criterios de inclusión	19
2.1.2 Criterios de exclusión:	20
2.2 Fuentes de información	20
2.3 Estrategias de búsqueda	21
2.4 Proceso de selección de artículos	22
2.5 Análisis del riesgo de sesgo	22
2.6 Proceso de codificación	23
3.RESULTADOS	24
3.1 Selección de estudios	24
3.2 Síntesis de los estudios	38
Características de los estudios	38
Principales resultados según tipos de memoria	43
Resultados en variable aprendizaje	44
4. DISCUSIÓN	44
4.1 Características bibliográficas de los estudios	45
4.2 Características metodológicas	45
4.2.1 Características de la muestra: tamaño muestral y tipos de diagnóstico.	46
4.2.2 Polaridad e intensidad	46

4.2.3	<i>Tipos de diseño experimental</i>	47
4.2.4	<i>Tamaño y número de los electrodos</i>	47
4.2.5	<i>Número de sesiones</i>	47
4.2.6	<i>Área estimulada</i>	48
4.2.7	<i>Instrumentos de medida</i>	48
4.2.8	<i>Beneficios de la tDCS según la polaridad</i>	48
4.2.9	<i>tDCS y programas de estimulación cognitiva</i>	49
4.2.10	<i>Beneficios de la tDCS en la memoria en pacientes con enfermedad tipo Alzheimer</i>	50
4.2.11	<i>Beneficios de la tDCS en pacientes con EA sobre el aprendizaje</i>	52
7.	CONCLUSIONES	54
8.	BIBLOGRAFÍA	56
	Anexos	69
	Anexo A. Manual de codificación	69

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<i>Figura 1. Esquema Prisma</i>	25
<i>Tabla 1. Criterios Picos</i>	20
<i>Tabla 2. Resultados de búsqueda en base de datos</i>	21
<i>Tabla 3. Riesgo de sesgo estudios controlados aleatorizados</i>	23
<i>Tabla 4. Riesgo de sesgo diseños cruzados</i>	23
<i>Tabla 5. Artículos incluido en la revisión</i>	26-35
<i>Tabla 6. Características bibliográficas de los artículos revisados</i>	36-37

Listado de símbolos y siglas

Adas- Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADRAS	Asociación de Alzheimer
AtDCS	Estimulación transcraneal anódica
AT(N)	Amiloide, Tau, Neurodegeneración
APA	Asociación Americana de Psicología
CERAD	Consortio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer
CtDCS	Estimulación transcraneal catódica
CTP	Corteza temporal
DSM-5	Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales
DFT	Demencia Frontotemporal
EA	Enfermedad de Alzheimer
GFI	Giro frontal inferior
GTS	Giro temporal superior
LPI	Lóbulo parietal inferior
MMSE	Miniexamen del estado mental o Mini-Mental State Examination
NINCDS	Enfermedad de Alzheimer y trastornos asociados
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SINAC	Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social
StDCS	Placebo
SWMT	Entrenamiento cognitivo de memoria de trabajo de control
TAVEC	Test de Aprendizaje Verbal España-Computense
tDCS	Estimulación transcraneal por corriente eléctrica
WAIS	Escala de inteligencia de Wechsler
WMT	Programa de entrenamiento memoria de trabajo
WoS	Web of Science

1. MARCO TEORICO

1.1 Introducción

1.1.1 Envejecimiento

El envejecimiento se define como un proceso complejo y multifactorial, inherente al ciclo vital que afecta de manera heterogénea a cada individuo (Golubev, 2021).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento como el producto de la acumulación de daños moleculares y celulares que producen un descenso de las capacidades físicas y mentales, aumentando el riesgo de enfermedad o la muerte (OMS, 2022). Este proceso no se limita únicamente a variables biológicas, sino que el estilo de vida y factores ambientales específicos también desempeñan un papel crucial (Aboeilla et al., 2021).

En la pirámide poblacional española, se evidencia una tendencia al aumento de la edad promedio y de la proporción de las personas mayores (Pérez et al., 2022).

Hasta los años 60, la imagen asociada al envejecimiento era negativa, considerándose un proceso lineal hacia la muerte, sin embargo, las ciencias sociales fueron moldeando a lo largo de su desarrollo el concepto de envejecimiento saludable (Behr et al., 2023).

En el plan para la Década de Envejecimiento Saludable 2020-2030, la OMS (2020) definió el envejecimiento saludable como el proceso de desarrollo y el mantenimiento, en edades avanzadas de la capacidad funcional. Esta capacidad se define como una habilidad intrínseca de una persona, que abarca las capacidades físicas y mentales, así como el entorno donde está inmerso y las interacciones entre ambos (OMS,2020). Según la OMS (2020), este proceso comprende a todas las personas, no únicamente a aquellas que no padecen una enfermedad. El envejecimiento saludable no es equiparable a la mera ausencia de enfermedad, ya que la presencia o la ausencia de patologías es solo uno de los múltiples factores que influyen en la capacidad funcional de los individuos (Kemoun et al., 2022).

En el envejecimiento normal, el proceso de envejecimiento fisiológico ocurre gradualmente y los individuos carecen de enfermedades patológicas (Kemoun et al., 2022; Liu, 2017). El envejecimiento normal conlleva deterioro en múltiples habilidades cognitivas, sin embargo, las trayectorias del envejecimiento muestran notables diferencias individuales (Stern et al., 2019). Un estudio reciente demostró la existencia de una correlación positiva entre el deterioro cognitivo y el aumento de la edad en procesos como: la atención, la velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y la cognición global (Fan et al., 2022). También son frecuentes, quejas subjetivas de memoria y de disminución de la capacidad de aprendizaje, que

en la mayoría de los casos son inherentes al proceso de envejecimiento normal (National Institute on Aging [NIA], 2023). El paso del tiempo afecta al sistema nervioso, y provoca cambios morfológicos como la atrofia cerebral, cambios en la sustancia blanca y gris, reducción del volumen sanguíneo y dilatación ventricular (Blinkouskaya & Weickenmeier, 2021).

El envejecimiento patológico o secundario se caracteriza por un deterioro prematuro de los tejidos debido a la presencia de una enfermedad crónica (Kemoun et al., 2022; Liu, 2017). La edad es el factor de riesgo más significativo para enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como las enfermedades neurodegenerativas, problemas cardiológicos y vasculares (Guo et al., 2022). Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por el deterioro neuronal, provocando su mal funcionamiento e incluso la pérdida de neuronas en etapas más avanzadas (Doroszkiewicz et al., 2022).

1.1.2 Enfermedad de Alzheimer:

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la forma de demencia más frecuente, se define como una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que se caracteriza por la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares (Breijyeh & Karaman, 2020). Según el Plan Integral de Alzheimer y otras demencias 2019-2023, la prevalencia del EA en España varía con la edad, desde el 0,05% entre los 45 a 60 años hasta los 39,2% en personas mayores de 90 años (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [SINAC], 2019).

Este trastorno es el resultado de la acumulación del betapéptido amiloide en áreas como el lóbulo temporal medial y estructuras neocorticales, afectando su funcionamiento normal (Breijyeh & Karaman, 2020). Durante la enfermedad de EA, la pérdida neuronal está asociada a dos tipos de alteraciones: la acumulación de placas de proteínas betamiloide y de ovillos neurofibrilares (Maragall, 2020). La diferencia entre un cerebro envejecido y un cerebro con enfermedad de Alzheimer es cuantitativa (Forn, 2020), ya que en la EA se producen procesos neuroinflamatorios y estrés oxidativo que contribuyen a acelerar el proceso degenerativo (Maragall, 2020). A nivel microscópico se produce una pérdida neuronal (atrofia), disminuye el tamaño y la conectividad de las neuronas (Maragall, 2020). Está atrofia se produce por todo el cerebro y generalmente es simétrica y difusa (Deus et al., 2018). Al principio de la enfermedad, la atrofia afecta a la corteza entorrinal, al hipocampo, y áreas subyacentes de la corteza temporal (Forn, 2020). A medida que avanza la enfermedad, se produce una afectación en las áreas de asociación y aumento ventricular, especialmente los ventrículos laterales (Forn, 2020). En formas preseniles o incipientes de la enfermedad, se observa una mayor atrofia tanto en la zona parietal, como en zonas del lóbulo temporal medial (Weiner et al., 2017). En los estudios anatomopatológicos de Braak & Braak (1991), se describieron seis estadios neuropatológicos de

la distribución de las lesiones del EA. En los primeros estadios se producen lesiones en la corteza trasentorrinal; en la fase límbica (tercer y cuarto estadio) se observan los trastornos de memoria más evidentes, y aparecen otras alteraciones cognitivas; en el último estadio (neurocortical) las lesiones están más extendidas, afectando gravemente a las capacidades cognitivas y las habilidades más básicas (Braak & Braak, 1991).

Esta entidad clínico-patológica, se caracteriza por la presencia de un deterioro inicial de la memoria, y deterioro cognitivo que gradualmente puede afectar el comportamiento, el habla, la orientación visoespacial, y el sistema motor (Deture & Dickson, 2019).

El perfil neuropsicológico de los pacientes con EA en las primeras etapas de la enfermedad se caracteriza por la pérdida neuronal en la corteza entorrinal y en el hipocampo, lo que provoca alteraciones en la memoria semántica (Braak & Braak, 1991; Forn, 2020). Los pacientes suelen presentar dificultades para el aprendizaje y la consolidación de información a largo plazo, sin embargo, mantienen preservada la información remota, los recuerdos del pasado (Forn, 2020; Weintraub et al.,2012). En etapas más avanzadas de la enfermedad aparecen otros signos de afectación cortical como problemas de denominación (afasia), dificultad en la comprensión de instrucciones complejas, apraxias constructivas e ideomotoras y dificultades perceptivas o visoespaciales (Forn, 2020; Weintraub et al.,2012).

La progresión de la enfermedad de Alzheimer forma parte de un continuo que comienza con cambios cerebrales imperceptibles para la persona, que causan problemas de memoria y eventualmente discapacidad física (Alzheimer Association, 2023). Este continuo está dividido en cinco estadios:

- 1) EA preclínico: en esta fase, no se observan síntomas, pero pueden existir cambios cerebrales incipientes.
- 2) Deterioro cognitivo leve debido a la EA: se presentan síntomas leves que no interfieren con la vida cotidiana.
- 3) Demencia tipo EA leve: los síntomas interfieren en algunas actividades de la vida cotidiana.
- 4) Demencia moderada debido a la EA: los síntomas interfieren en muchas actividades de la vida cotidiana.
- 5) Demencia severa debido a la EA: los síntomas interfieren en casi todas las actividades de la vida cotidiana.

Según un estudio de la Alzheimer Association (2023), el tiempo de permanencia en cada uno de los estadios dependerá de las características del paciente e influirán variables como la edad, el género, la genética, entre otros.

El diagnóstico de la EA, por más de 25 años, se ha basado en los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la comunicación e Ictus- Enfermedad de Alzheimer y trastornos asociados (NINCDS) y la Asociación de Alzheimer (ARDA) (Dubois et al., 2009).

Sin embargo, en la actualidad, de acuerdo con Atri (2019), los principales criterios clínicos son tres:

- 1) Los criterios revisados de NINCDS-ARDA (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011).
- 2) La adopción de un léxico común como marco de referencia para los criterios diagnósticos y de investigación, llevado a cabo por el grupo internacional de trabajo para nuevos criterios de investigación para el diagnóstico de Alzheimer (Dubois et al., 2010).
- 3) Los criterios diagnósticos del DSM-5 (APA, 2014).

Los criterios diagnósticos suelen basarse en información clínica, sin embargo, los biomarcadores son de gran utilidad para el diagnóstico temprano y ayudan a comprender los mecanismos subyacentes de la enfermedad (Janeiro et al., 2020). El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer se realiza *post mortem*, mediante un estudio histopatológico que evalúa la presencia y las ratios de placas beta-amiloide y ovillos neurofibrilares (Forn,2020; NIA, 2023). El diagnóstico actual de la EA se fundamenta en pruebas de imagen como la tomografía computarizada o resonancia magnética (Khan et al., 2020). Actualmente, para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, se utilizan las directrices del marco AT(N) (amiloide, tau, neurodegeneración), que exige la detección de la presencia de tres componentes propios de esta patología: placas amiloides, ovillos tau y degeneración del cerebro, ya sea por estudios de imagen o por el análisis del líquido cefalorraquídeo (Gonzales-Ortiz et al., 2023). Mediante las pruebas de emisión de positrones y el examen del líquido cefalorraquídeo se evalúa la concentración de proteínas beta -amiloide y de proteínas tau (Khan et al., 2020). El desarrollo del marco AT(N), mejoró la escalabilidad de las pruebas diagnósticas, pronósticas y de los tratamientos (Gonzales-Ortiz et al., 2023). El biomarcador más asociado con el EA es la proteína beta-amiloide, una elevada presencia de estas plaquetas se asocia a un alto riesgo de progresión desde el deterioro cognitivo leve a la EA (Gunes et al., 2022). La proteína tau se encuentra en los axones de las neuronas, se segregan en respuesta a la presencia de proteínas beta-amiloide (Gunes et al., 2022). La cantidad total de proteínas Tau en el líquido cefalorraquídeo, indican la gravedad de la neurodegeneración, ya que estas proteínas forman los ovillos neurofibrilares que dañan la plasticidad neuronal y los procesos de transmisión sináptica (Gunes et al., 2022). Otros cambios neurobiológicos son: el deterioro axónico y sináptico de las neuronas (Khan et al., 2020).

En las fases tempranas de la enfermedad, pre-demencia, se puede realizar un diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve debido al EA según los criterios revisados NINCDS-ARDA (Albert et al., 2011). Los principales criterios diagnósticos incluyen la evidencia de un rendimiento inferior a niveles previos, junto con el deterioro en al menos un dominio cognitivo como memoria, funciones cognitivas, atención, lenguaje, y habilidades visoespaciales (Albert et al., 2011). Aunque mantienen cierta independencia en las actividades diarias, pueden experimentar demoras o cometer más errores en su ejecución (Albert et al., 2011). Aquellos pacientes que presentan deterioro en la memoria episódica tienden con frecuencia a progresar al diagnóstico de demencia por EA (Albert et al., 2011).

Los criterios de clasificación revisados del NINCDS-ARDA propuestos por McKhann et al. (2011) para la demencia por EA incluye categorías como probable demencia por Alzheimer; probable demencia por Alzheimer con declive documentado o por mutación genética; probable demencia por Alzheimer por evidencia de procesos psicopatológicos; posible demencia por Alzheimer. Estos criterios no solo consideran los diferentes estadios de la enfermedad, sino que también se basa en la presencia de biomarcadores (McKhann et al., 2011).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM 5 (APA, 2014), encuadra la demencia por la enfermedad de Alzheimer dentro de los Trastornos Neurocognitivos, permitiendo su diagnóstico dentro de dos categorías: trastorno cognitivo mayor o leve (APA, 2014). Ambas clasificaciones se basan en la evidencia de una disminución del funcionamiento cognitivo en dominios como son la atención, el lenguaje, la habilidad perceptual, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria (APA, 2014). La diferencia entre la clasificación de trastorno cognitivo leve o mayor, radica en el impacto que estos déficits tienen en la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida cotidiana de manera independiente (APA, 2014). En el diagnóstico, se especifica el subtipo de demencia según las causas que subyacen al declive cognitivo (APA, 2014).

1.1.3 Terapia transcraneal por corriente continua (tDCS)

Los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer abarcan tanto opciones farmacológicas como no farmacológicas (Alzheimer's Association, 2023). Sin bien ninguno de estos tipos de tratamientos altera el curso de la enfermedad, su objetivo principal es mejorar la calidad de vida de los pacientes (Alzheimer's Association, 2023). En este contexto, el desarrollo y la investigación de los tratamientos no farmacológicos han experimentado un notable crecimiento, siendo las intervenciones cognitivas una de las principales áreas de la rehabilitación neuropsicológica (Krellman & Mercuri, 2023). La estimulación cerebral ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento de la enfermedad, engloba técnicas como la estimulación

magnética transcraneal, la estimulación profunda, la terapia transcraneal por corriente continua y la estimulación del nervio vago (Yu et al., 2021). Estas modalidades de tratamiento son consideradas una alternativa no farmacológica muy prometedora (Yu et al., 2021). En los últimos años, se ha incrementado el interés en el uso de estos métodos innovadores y no invasivos, como posibles herramientas para contrarrestar el deterioro cognitivo de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Cammisuli et al., 2022).

La estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) es una técnica de neuroestimulación transcraneal no invasiva, que implica la administración de una corriente eléctrica de baja intensidad (1,5-2 mA) entre dos electrodos localizados en el cuero cabelludo (Pilloni et al., 2022). A diferencia de otras técnicas de estimulación transcraneal, la tDCS modula de manera espontánea la actividad de la red neuronal (Brunoni et al., 2012; Knotkova et al., 2019). Su principal mecanismo de acción se basa en un cambio en la polarización en la membrana de reposo, que dependiendo de la dirección en la que se aplique, puede causar despolarización o hiperpolarización de las células piramidales (Brunoni et al., 2012; Knotkova et al., 2019). Esta técnica no provoca potenciales de acción, pero afecta la actividad neural debido a sus efectos acumulativos (Knotkova et al., 2019). La estimulación transcraneal por corriente continua tiene impactos en múltiples niveles del cerebro y en funciones relacionadas, incluyendo la modulación de la excitabilidad cortical, la actividad oscilatoria, la plasticidad neuronal, la conectividad de redes y los procesos cognitivos (Yavari, 2018). Los efectos exactos de la estimulación dependen de varios aspectos, tales como el protocolo de estimulación, el estado cerebral del individuo y la naturaleza específica de la tarea si se combina con la estimulación (Yavari, 2018).

El propósito de los electrodos en la tDCS es el de facilitar la entrega de corriente eléctrica desde el dispositivo de estimulación al cuero cabelludo (Woods et al., 2016). Uno de los electrodos conocido como electrodo activo o de estimulación anódica (A-tDCS), se utiliza para despolarizar la neurona y aumentan la probabilidad de que se produzcan potenciales sinápticos excitatorios; mientras que el otro electrodo llamado catódico (C-tDCS) o de estimulación negativa, hiperpolariza la neurona disminuyendo la probabilidad de que un potencial sináptico ocurra (Corrales-Quispircra et al., 2020). Por otro lado, los electrodos también se clasifican como: electrodos activos, presumiblemente los responsables del cambio conductual o fisiológico; y de referencia, son intrínsecos a nivel fisiológico y se utilizan para transportar la corriente eléctrica (Knotkova et al., 2019). La configuración de los electrodos puede ser bihemisférica para estimular de manera dual dos cortezas cerebrales o unihemisférica en el cual el electrodo de referencia se coloca en una zona extracefálica (Corrales-Quispircra et al., 2020; Thair et al., 2017). Debido a que la corriente se desplaza entre electrodos de gran tamaño y

separados, la tDCS exhibe una amplia resolución espacial (con un radio aproximado de unos 5 a 7 cm utilizando montajes clásicos de dos electrodos) lo que resulta en una dispersión extensa de la corriente (Bikson et al., 2012; Wagner et al., 2007). Sin embargo, otros estudios sugieren que, mientras los electrodos de gran tamaño proporcionan un patrón de estimulación amplio, la combinación de electrodos más pequeños en mayor cantidad y una precisa colocación en el cuero cabelludo interactúan para ofrecer un nivel de resolución espacial que no puede alcanzarse con la tDCS convencional (Woods et al., 2016; Solomons & Shanmugasundaram, 2020).

El montaje de electrodos más utilizado consta de un electrodo de metal, una esponja para el electrodo, un medio de contacto basado en electrolitos que facilita la entrega de corriente eléctrica al cuero cabelludo (suero fisiológico, gel o crema conductora) y otros materiales que se utilizan para dar forma o dirigir el flujo de corriente (Knotkova et al., 2019; Thair et al., 2017; Woods et al., 2016).

El sistema de referencia que normalmente se utiliza para la colocación de los electrodos en la tDCS es el sistema internacional 10-20 de encefalografía (Rich & Gillick, 2019). Este sistema toma como referencia la distancia entre el nasión y el inión (Klem et al., 1999). Las localizaciones se distribuyen en porcentajes del 10 al 20% desde esa distancia (Klem et al., 1999). La primera medición es en sentido anterior-posterior, situando los electrodos en puntos de la corteza prefrontal (Fp), frontales (F), centrales (C), temporales (T), parietales (P) y occipitales (O) (Klem et al., 1999). Los puntos también se distribuyen lateralmente desde el centro hacia zonas distales, basándose en un sistema numérico que diferencia el hemisferio izquierdo y derecho (Klem et al., 1999). Al hemisferio izquierdo, se le asignan números impares y al derecho números pares (Klem et al., 1999).

La tDCS se puede aplicar a través de dos tipos de diseños: “online” y “offline” (Thair et al., 2017; Živanović et al., 2021). En un diseño “online”, los participantes llevan a cabo la tarea mientras reciben la estimulación, esto permite analizar los efectos conductuales durante la sesión de tDCS (Thair et al., 2017). También, se puede comparar el primer y último bloque de la tarea para evaluar sus efectos (Thair et al., 2017; Živanović et al., 2021). Por otra parte, un diseño “offline”, se refiere a que la tDCS y la tarea no se realizan simultáneamente, los participantes permanecen inactivos durante la estimulación (Thair et al., 2017). Este método se puede realizar de dos maneras: tomando medidas pre y post tratamiento o realizando la tarea una única vez después de la estimulación (Thair et al., 2017).

Los enfoques de simulación se emplean comúnmente en investigaciones básicas y clínicas para asegurar que los efectos observados sean resultado de la manipulación de la actividad neural prevista, y no de otros efectos secundarios potenciales o del efecto placebo

(Sanches et al., 2021). La condición simulada (Sham condition) actúa como condición de control, en la que se administra a los participantes unos segundos de estimulación, al comienzo y al final del periodo de tiempo programado para imitar las sensaciones cutáneas (picazón y hormigueo) que tienden a informarse dentro de los primeros momentos de encendido (Gandina et al., 2006; Živanović et al., 2021). Este breve periodo no modifica la excitabilidad cortical (Gandina et al., 2006).

1.1.4 Memoria

En la actualidad se define la memoria cómo la capacidad del sistema nervioso para retener y recuperar habilidades y conocimientos (Gazzaniga et al., 2015; Zlotnik & Vansintjan, 2019). Este proceso facilita a los organismos el almacenamiento de información de experiencias pasadas, para su posterior recuperación (Gazzaniga et al., 2015).

Según Forn (2020), la memoria se puede clasificar de múltiples formas atendiendo a distintos criterios:

- Criterios temporales (memoria de trabajo, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo).
- El nivel de procesamiento de la información (adquisición, almacenamiento, consolidación y recuperación).
- La forma del material a codificar (procedimental y declarativa).
- El tipo de información (semántica o episódica).

Las memorias sensoriales se refieren a la percepción de diferentes tipos de información sensorial, siendo las más estudiadas la icónica y la ecoica (Forn, 2020). La memoria sensorial tiene una capacidad de almacenamiento y una duración temporal muy limitada, la información decae rápidamente si no es transferida a la memoria a corto plazo (APA, 2018). Las memorias de corta duración incluyen la memoria a corto plazo y la memoria de trabajo (Sridhar et al., 2023). En ambas, la información se almacena durante periodos cortos, pero la diferencia principal radica en que en la memoria de trabajo se manipula la información (Sridhar et al., 2023). Por otro lado, la memoria a largo plazo es un sistema de almacenamiento de memoria con una duración ilimitada. Según la forma de recuperación de la información, se clasifica en memoria explícita (información accesible conscientemente) o implícita (inconsciente) (Camina & Güell, 2017; Sridhar et al., 2023). A su vez, la memoria explícita se subdivide en memoria episódica y semántica, mientras que la memoria implícita se subdivide en aprendizaje asociativo y no asociativo (Forn, 2020).

1.1.5 Aprendizaje

El aprendizaje se define como un cambio conductual producto de la experiencia (Houwer et al., 2013). Las teorías del aprendizaje buscan explicar cómo los individuos adquieren, procesan, retienen y recuerdan conocimientos durante este proceso (Gandhi & Mukherji, 2023).

Actualmente, existen cinco teorías del aprendizaje ampliamente aceptadas: la teoría del condicionamiento clásico, la teoría cognitivista, la teoría constructivista, la teoría humanista y el conectivismo (Gandhi & Mukherji, 2023). Según la teoría conductual, el aprendizaje ocurre cuando se asocia un estímulo a una respuesta (Gandhi & Mukherji, 2023; Skinner, 1974). Por su parte la teoría cognitivista, sostiene que el aprendizaje es el resultado del procesamiento y la reorganización de información dentro de una matriz de información previamente adquirida (Gandhi & Mukherji, 2023). La teoría constructivista se basa en la premisa de que los individuos aprenden mediante la construcción de nuevas ideas, basando su comprensión del mundo en el conocimiento y las experiencias previas (Gandhi & Mukherji, 2023). Las teorías humanistas mantienen que el aprendizaje es un deseo natural con el objetivo último de alcanzar la autorrealización (Mukhalalati & Taylor, 2019). Por último, el conectivismo sostiene que el aprendizaje es la capacidad de atravesar y construir redes entre los individuos, sus roles y pasatiempos (Gandhi & Mukherji, 2023).

De estas teorías se desprenden distintos tipos de aprendizajes: no asociativo (Ioannou & Anastassiou-Hadjicharalambous, 2021; Gazzaniga et al., 2015); asociativo (Gazzaniga et al., 2015); observacional (Gazzaniga et al., 2015); significativo (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000); repetitivo (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000); por descubrimiento (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000); receptivo (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000) y socioemocional (Collaborative for Academic Social and Emotional learning [CASEL], 2012; Cristóvão et al., 2017). El aprendizaje no asociativo se produce tras la repetida exposición a un estímulo o evento (Gazzaniga et al., 2015). Las respuestas comportamentales se reducen o se intensifican después de una estimulación repetida o prolongada (Ioannou & Anastassiou-Hadjicharalambous, 2021). La habituación y la sensibilización son las dos formas principales de aprendizaje no asociativo, mientras que en la habituación la respuesta a un estímulo disminuye, en la sensibilización aumenta (Gazzaniga et al., 2015). Por otra parte, el aprendizaje asociativo, implica la conexión de dos eventos que suelen ocurrir secuencialmente, uno tras otro, que a través del proceso de condicionamiento el estímulo y la respuesta se conectan (Gostolupce et al., 2022). El aprendizaje observacional ocurre cuando un animal o individuo aprende nuevas asociaciones estímulo respuesta o cambia su propio comportamiento en un contexto dado, a partir de la observación del comportamiento de otros individuos (Carcea & Froemke, 2019; Gazzaniga et al., 2015; Kang et al., 2021). El aprendizaje significativo se enmarca en el enfoque constructivista (Bryce & Blown, 2023). Este

tipo de aprendizaje tiene en cuenta los conocimientos previos del sujeto y las experiencias vividas, ya que se utilizan para construir nuevos aprendizajes (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000). Estos conocimientos se organizan en estructuras cognoscitivas (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000). Los nuevos aprendizajes se incorporan a estas estructuras (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000). Ausubel (1960, 1963, 1968, 2000) identifica cuatro tipos de aprendizaje: memorístico, significativo, por descubrimiento y receptivo. El aprendizaje significativo surge en oposición al aprendizaje memorístico (Ausubel, 1960, 1963, 1968, 2000). En el aprendizaje memorístico los conceptos se relacionan de manera arbitraria (Kwan & Mafe, 2016). Por otro lado, en el aprendizaje receptivo, el sujeto recibe la información que debe asimilar en su forma final para luego reproducirlo con la misma estructura organizativa (Webb, 2012). En el aprendizaje por descubrimiento, los sujetos construyen su propio conocimiento del mundo (Bryce & Blown, 2023). Por otro lado, el aprendizaje cooperativo hace referencia al aprendizaje en grupo, pero es el docente quien dirige las tareas (Mendo-Lázaro et al., 2022), mientras que en el aprendizaje colaborativo los estudiantes trabajan en pequeños grupos donde comparten sus conocimientos y dirigen las actividades (Scarger et al., 2016). Por último, el aprendizaje socioemocional se define como la capacidad de reconocer y manejar las emociones, resolver problemas de manera efectiva y establecer relaciones positivas con otros (CASEL, 2012; Cristóvão et al., 2017).

La plasticidad sináptica se utiliza para explicar los mecanismos cerebrales que operan durante el proceso de aprendizaje (Ramirez & Arbuckle, 2016). Este concepto establece que la respuesta a una entrada sináptica se fortalece cuando la actividad de una neurona presináptica coexiste con la actividad de la neurona postsináptica (Hebb, 1949; Sejnowski, 1999). El aprendizaje refleja la modificación sináptica resultante de la asociación temporal entre dos entradas (Blair et al., 2001; Pare, 2002; Sah et al., 2008). Aunque la evidencia empírica no contradice las teorías moleculares y sinápticas (Josselyn & Tonegawa, 2020; Langille and Brown, 2018), existen nuevas teorías que explican el mecanismo de aprendizaje a través de mecanismos no sinápticos (Abraham et al., 2019; Arshavsky, 2006, 2017). Estos mecanismos incluyen modificaciones epigenéticas dentro de neuronas individuales para almacenar la información adquirida (Abraham et al., 2019; Arshavsky, 2006, 2017).

1.1.6 Aplicación de la tDCS sobre los procesos de memoria y aprendizaje

Se han observado efectos positivos sobre la neuroplasticidad después de la aplicación de tDCS, ya que promueve procesos de reorganización cerebral (Sanches et al., 2021). Los procesos de memoria y aprendizaje se benefician de la aplicación de tDCS (Bystad, 2020). Ambas funciones cognitivas están intrínsecamente conectadas (Bystad, 2020). En una investigación con

sujetos sanos se comprobó que la aplicación de tDCS en sujetos mayores, mejoraba su capacidad de memoria y aprendizaje (Satorres et al., 2022).

Otra intervención que ha demostrado facilitar la preservación de las funciones cognitivas específicas es el entrenamiento cognitivo que es utilizado, en múltiples investigaciones, de manera complementaria, junto a las tDCS (Andrade et al., 2018). En la actualidad, numerosas investigaciones se centran en estudiar si los beneficios de esta técnica son transferibles a pacientes con enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo u otras enfermedades neurodegenerativas (Chang et al., 2018; Cheng et al., 2022; Chu et al., 2021; Cotelli et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014).

1.2 Justificación, objetivos e hipótesis

1.2.1 Justificación

Las investigaciones que estudian los efectos de la aplicación de tDCS en pacientes con Alzheimer sobre las tareas de memoria y/o aprendizaje han arrojado resultados inconsistentes y contradictorios (Ciullo et al., 2020). Este campo de estudio ha experimentado un crecimiento significativo en la investigación de los efectos de la tDCS en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Wang & Tian, 2024). Revisiones sistemáticas y metaanálisis han abordado esta temática desde diversas perspectivas, incluyendo la evaluación de la cognición global (Wang & Tian, 2024), el análisis de sujetos con deterioro cognitivo leve (Chen et al., 2022; da Silva et al., 2022; Teselink et al., 2021), así como la exploración de otras enfermedades como la enfermedad de Parkinson (Cammisuli et al., 2022) y otras formas de estimulación craneal (Šimko et al., 2022).

En la actualidad, se observa una creciente proliferación de artículos científicos que investigan los efectos de la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Considerando la diversidad de protocolos, de diseños de investigación y de resultados obtenidos en los diferentes estudios, podría ser de gran utilidad llevar a cabo una revisión sistemática que analice y describa trabajos publicados, que estudien los efectos de la tDCS en los procesos de memoria y/o aprendizaje en pacientes con EA. El propósito de este análisis es sentar una base sólida para avanzar en el desarrollo de este campo de investigación, mejorar la eficacia de futuros tratamientos y los diseños de investigación en esta área.

1.2.2 Objetivos

A continuación, se presenta el objetivo general y los objetivos específicos:

Objetivo general

El propósito de este trabajo es examinar y analizar artículos publicados que investiguen los efectos de la estimulación transcraneal por corriente continua sobre los procesos de memoria y/o aprendizaje, en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Objetivos específicos

- Realizar una descripción de las características bibliográficas de las publicaciones, especificando autor/es, año de publicación, revista y factor de impacto.
- Realizar una descripción de las características metodológicas, detallando los protocolos y diseños de investigación de los estudios incluidos en la revisión: tipos de diseños (cruzados/ con grupos aleatorios, online/offline), posición de los electrodos, polaridad, área estimulada, tipo de población, diagnóstico, tamaño muestral, edad media de los participantes, proporción de hombres y mujeres, número de sesiones y proceso cognitivo estudiado.
- Analizar la relación entre las variables metodológicas (tipo de diseño, posición de los electrodos, polaridad, área estimulada, tipo de población, diagnóstico, tamaño muestral, número de sesiones y proceso cognitivo estudiado) y los resultados obtenidos.
- Analizar la convergencia de los resultados obtenidos en los diferentes trabajos, considerando las características metodológicas y las variables anteriormente mencionadas.

2. METODOLOGÍA

Diseño

El diseño de esta revisión sistemática, así como todos los procedimientos de este trabajo se adhirieron a las pautas establecidas en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que garantiza la transparencia y la correcta sistematización de los datos (Page et al., 2021).

2.1 Criterios de Inclusión y exclusión

A continuación, se detallarán los criterios de elegibilidad y de exclusión aplicados en la investigación:

2.1.1 Criterios de inclusión

Los estudios se seleccionaron siguiendo los siguientes requisitos:

1) Trabajos publicados que estudien los efectos de la administración de tDCS en pacientes con enfermedad de Alzheimer en los procesos de memoria y aprendizaje.

2) Estudios que utilicen una muestra de pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, basado en los criterios diagnósticos estándar, en diferentes fases de la enfermedad (deterioro cognitivo por EA, diagnóstico de EA probable, probable demencia por EA y demencia por EA).

3) Estudios cuantitativos (ensayos controlados aleatorizados o diseños cruzados).

4) Estudios con grupos de control inactivo (placebo) y/o grupos de control activos.

5) Estudios con un resultado clínico claro, medido a través de pruebas neuropsicológicas con buenas propiedades psicométricas, que relacione la terapia transcraneal por corriente continua, sus efectos en la memoria y/o el aprendizaje en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

6) Artículos que estén publicados en inglés o en español.

2.1.2 Criterios de exclusión:

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

1) Trabajos que emplearon la tDCS en pacientes con otro tipo de enfermedades neurodegenerativas o que no especificaban la población en la que se administraba la tDCS.

2) Estudios que incluyan sujetos con deterioro cognitivo leve que no referencien explícitamente que la causa de dicho deterioro se deba a la enfermedad de Alzheimer.

3) Estudios n=1.

4) Artículos a los cuáles no se puedan acceder a través de la base de datos de la Universidad Europea de Valencia.

5) Estudios experimentales que se realicen en modelos animales de EA, que midan los efectos de la tDCS sobre la memoria y/o aprendizaje.

Tabla 1

Criterios PICOS

Parámetro	
Participantes	Estudios que utilicen una muestra de pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, basado en los criterios diagnósticos estándar, en diferentes fases de la enfermedad (deterioro cognitivo por EA, diagnóstico de EA probable, probable demencia por EA, demencia por EA).
Intervenciones	Terapia transcraneal por corriente continua.
Grupo Control	Inactivo (placebo) y/o Activo.
Resultado	Memoria y/o Aprendizaje.
Diseño experimental	Diseños cuantitativos (ensayos cruzados aleatorizados o diseños cruzados).

2.2 Fuentes de información

Las bases de datos utilizadas fueron SCOPUS, WoS, Science Direct, Pub Med, Psyclinfo, Google Académico, Dianet y Chronline. Estas bases de datos se seleccionaron, no solo por su prestigio

en la comunidad científica, sino porque algunas son herramientas de análisis de búsqueda que permiten y facilitan la obtención de datos. Para evitar el sesgo de publicación, y acceder a artículos no publicados (Sánchez-Meca, 2022), se utilizó la base de datos de Google Académico. La búsqueda de artículos se realizó el 7 de diciembre de 2023.

2.3 Estrategias de búsqueda

Las variables que se pretenden analizar en esta revisión sistemática son “la terapia transcraneal por corriente continua” en pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus efectos en la “memoria” y el “aprendizaje”. Con el objetivo de encontrar estudios que relacionen las diferentes variables anteriormente mencionadas, se utilizaron como palabras claves: “terapia transcraneal por corriente continua”, “Alzheimer”, “memoria”, “aprendizaje” junto a los operadores booleanos “AND” y “OR”. Para acceder al lenguaje controlado y encontrar los sinónimos más utilizados, se utilizó el tesauro MeSH.

La ecuación de búsqueda diseñada para todas las páginas menos “Science Direct” fue: (“transcranial direct current stimulation” OR “transcranial electrical stimulation” OR “tDCS” OR “tES”) AND (Alzheimer OR AD) AND (memory OR recall OR retention OR recognition OR encoding OR retrieval OR “spatial memory” OR “visual memory” OR “sensory memory” OR “haptic memory” OR “iconic memory” OR “echoic memory” OR “episodic memory” OR “semantic memory” OR “implicit memory” OR “procedural memory” OR “long-term memory” OR “short-term memory” OR “working memory” OR “immediate memory” OR “associative memory” OR “recent memory” OR “remote memory” OR “autobiographical memory”) AND learning. En la web de Science Direct, se utilizó la ecuación (“transcranial direct current stimulation” OR “transcranial electrical stimulation” OR “tDCS” OR “tES”) AND (Alzheimer OR AD) AND memory AND learning. Para Dianet, se tradujeron ambas ecuaciones al español.

En la tabla 2, se resumen los resultados de búsqueda en las diferentes bases de datos:

Tabla 2

Resultados de búsqueda en base de datos

Base de datos	Resultado	Fecha de consulta
SCOPUS	39 resultados	7/12/2023
Science Direct	11 resultados	7/12/2023
PubMED	26 resultados	7/12/2023
PsycINFO	31 resultados	7/12/2023
Web of Science	30 resultados	7/12/2023
Google Académico	35400 resultados (solo se tuvieron en cuenta los 200 primeros artículos)	7/12/2023
Cochrane Library	0 resultados	7/12/2023
Dianet	0 resultados	7/12/2023

2.4 Proceso de selección de artículos

Las bases de datos: SCOPUS, WoS, Science Direct, Pub Med, Psyclinfo, Google Académico, Dianet y Cochrane Library fueron consultadas por la autora Micaela Bonet en diciembre de 2023. Para facilitar el proceso de selección, todos los resultados encontrados en las bases de datos fueron trasladados al gestor bibliográfico “Mendeley”. Utilizando esta herramienta, todos los artículos que estaban duplicados fueron eliminados. Después, se leyó el título y el resumen de los artículos encontrados, eliminando aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión: no relacionados con las variables de esta revisión sistemática, metodología cualitativa y modelos en animales. Los restantes artículos fueron leídos con profundidad para determinar su elegibilidad.

2.5 Análisis del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios revisados se llevó a cabo a través de la herramienta de Cochrane para “Riesgo de sesgo” en ensayos aleatorizados (RoB 2.0), teniendo en cuenta las orientaciones adicionales para ensayos controlados aleatorizados y diseños cruzados (Sterne et al., 2019). Esta herramienta analiza sesgos en cinco dominios específicos: 1) derivados del proceso de aleatorización; 2) debido a desviaciones de las intervenciones previas; 3) debido a resultados faltantes; 4) medición del resultado y 5) selección del resultado informado. Se aplicó esta herramienta de manera independiente a cada estudio incluido y se registró una justificación de las evaluaciones elegidas.

A continuación, se deriva un resumen general de la evaluación de sesgo (bajo; algunas preocupaciones; alto) para cada resultado específico:

Tabla 3

Riesgo de sesgo diseños estudios controlados aleatorizados

Estudio	D1	D2	D3	D4	D5	GENERAL
Bystad et al. (2016)	+	+	+	+	+	+
Im et al. (2019)	+	!	+	-	+	-
Lu et al. (2019)	+	+	+	+	+	+
Pini, et al. (2022)	+	+	+	+	+	+
Satorres et al. (2023)	+	+	+	+	+	+

Tabla 4

Riesgo de sesgo diseños cruzados

Estudio	D1	DS	D2	D3	D4	D5	GENERAL
Ferrucci et al. (2008)	+	+	+	+	+	+	+
Boggio et al. (2009)	+	+	+	+	+	+	+
Boggio et al. (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Meizer et al. (2015)	+	+	+	+	+	+	+
Cespón et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Lui et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Philliphen et al. (2024)	+	+	+	+	+	+	+

Nota. D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización. D2: Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previas. D3: Sesgo debido a resultados faltantes. D4: Sesgo en la medición del resultado. D5: Sesgo en la selección de del resultado informado. DS: Riesgo de sesgo por efectos residuales o de arrastre.

2.6 Proceso de codificación

Se diseñó un manual de codificación específico que recoge y define las variables metodológicas y bibliográficas analizadas en esta revisión (Véase, Anexo A):

- Población (sujetos con diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y fases de la enfermedad).
- Memoria (tipos de memorias).
- Aprendizaje.
- Instrumentos de medida de los procesos de memoria y/o aprendizaje.
- Tipos de diseño según el momento de realización de la tarea (online/offline).

- f) Tipo de diseño experimental (grupos aleatorios o diseños cruzados).
- g) Polaridad (anódica y catódica).
- h) Intensidad.
- i) Posición del electrodo y área estimulada.
- j) Tamaño del electrodo.
- k) Número de sesiones.
- l) Tamaño muestral.
- m) Edad media de los participantes.
- n) Proporción hombres y mujeres.
- o) Año de publicación.
- p) Autor.
- q) Revista de publicación.
- r) País de publicación.
- s) Factor de impacto.

3.RESULTADOS

3.1 Selección de estudios

El proceso de selección de artículos comenzó con la base de datos SCOPUS, con la que se obtuvieron 39 resultados. Luego, se introdujo la ecuación de búsqueda en la base de datos WOS, donde se obtuvieron 30 resultados. Posteriormente en PubMed y PsycInfo, en donde se obtuvieron, 26 y 30 resultados, respectivamente. Para la base de datos, Science Direct, se modificó la ecuación de búsqueda, dado que las reglas de la página no permitían el uso de una ecuación de búsqueda con más de 8 caracteres. Tras la modificación de la ecuación, se constataron 11 resultados. En el buscador Google Académico, se obtuvieron 35400 resultados, de los cuáles solo se tuvieron en cuenta los primeros 200. Por último, la búsqueda de artículos finalizó con las bases de datos Dianet y Cochrane Library. Para Dianet, se tradujo la ecuación de búsqueda al español. Sin embargo, no se obtuvieron resultados en ninguna de las dos. Todas las bases de datos fueron consultadas el 7 de diciembre y sus resultados fueron transferidos a Mendeley. La criba de los artículos ocurrió en diciembre de 2023. Los artículos se eliminaron en base a los siguientes criterios:

- a) Artículos de metodología cualitativa: revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyeran algunas de las variables de estudios.
- b) Artículos que aplicaran las variables objeto de estudio en modelos animales.
- c) Artículos no relacionados con los objetivos metodológicos.

El total de artículos eliminados en base a esos criterios de exclusión fueron 417, 58 artículos fueron eliminados por duplicabilidad. Los restantes 59 artículos se registraron manualmente en una tabla, y se seleccionaron considerando los criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron según los siguientes criterios: inaccesibilidad, tipo de muestra, metodología experimental (protocolos de estudios, n=1, tesis doctorales que incluyeran artículos cribados anteriormente). Los artículos fueron clasificados como incluido o excluido, y a continuación se enumeraban las razones, por las cuáles se adjudicaba dicha clasificación.

Figura 1

Esquema PRISMA

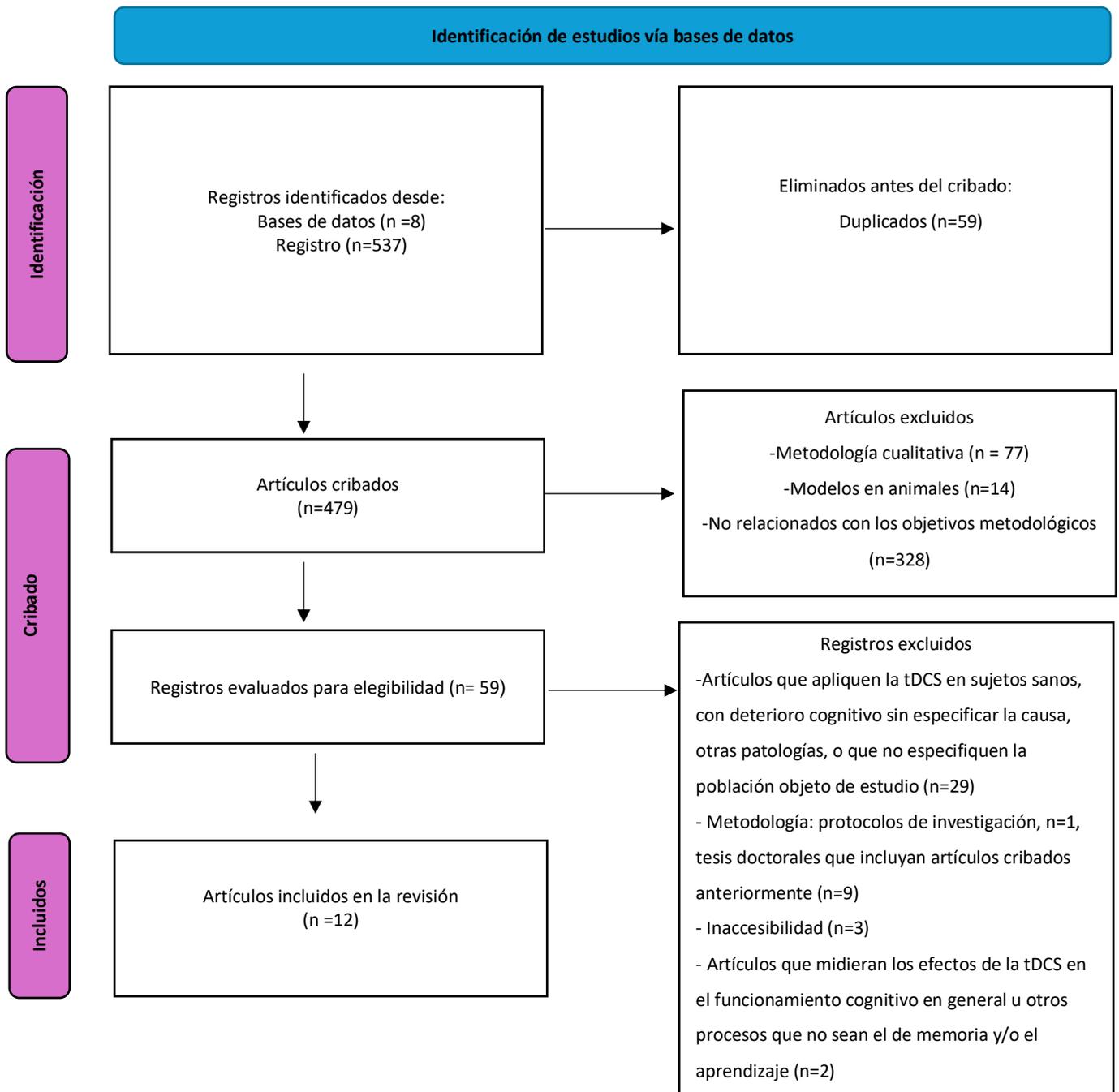


Tabla 5

Artículos incluidos en la revisión

Muestra				Diseño								Resultados
Autor y fecha de publicación	Población Número de sujetos	Datos demográficos Edad H/M		Criterios de evaluación EA	Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/Offline	Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Ferrucci et al. (2008)	EA probable n=10	75,2 ± 7,3	3/7	NINCDC-ADRA MMSE	Memoria de reconocimiento	Tarea de reconocimiento de palabras modificada (ADAS-Cog) Tarea de atención visual	Diseño cruzado	Offline	AtDCS CtDCS StDCS 2 electrodos: CTP bilateral -P3-T5 lado izquierdo -P6-T4 lado derecho	Músculo deltoide derecho	1,5 mA 15 min 3 sesiones	-AtDCs: Mejoran las puntuaciones postestimulación, tanto en la prueba de memoria como en la de atención. -CtDCS: Empeoran las puntuaciones en ambas pruebas. -Placebo: No hay diferencias significativas.
Boggio et al. (2009)	Demencia por EA fase leve a moderado n=10	79,1 ± 8,8	4/6	NINCDC-ADRA, MMSE	Memoria de Reconocimiento Visual (VRT)	Tarea de memoria visual IBV software.	Diseño cruzado	Online	AtDCS StDCS 2 electrodos: CPFDL Izquierda (F3) CTP izquierda (T7)	Área supraorbital derecha	2 mA 30 min 3 sesiones	Mejoras en las puntuaciones de memoria de reconocimiento visual después de la aplicación de AtDCS tanto en la CTP izquierda como en la CPFDL izquierda.

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Muestra												
Autor y fecha de publicación	Población Número de sujetos	Datos demográficos		Criterios de evaluación EA	Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/ Offline	Diseño			Resultados
		Edad	H/M						Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Boggio et al. (2012)	Demencia por EA fase leve a moderado n=15	Italia	8/7	NINCDC-ADRA, DSM-5 MMSE	Memoria de reconocimiento visual (VTR)	Tarea de reconocimiento y atención visual (Tarea de Posner: versión señal endógena) IBV software.	Diseño cruzado	Offline	AtDCS	Músculo deltoide derecho (64cm ²)	2mA	La aplicación de AtDCS sobre la corteza temporal mejoró significativamente las puntuaciones en la tarea de memoria de reconocimiento.
		±	30 min									
		Brasil	80,6						5 sesiones			
		±						CTP bilateral T3 y T4				No se obtuvieron diferencias significativas tras la aplicación de tDCS sobre las subpruebas del test Adas cog.
		9,5			Memoria de reconocimiento	ADAS- Cog subpruebas: reconocimiento de palabras, recuerdo de palabras.			35 cm ²			
					Memoria de trabajo	ADAS- Cog subprueba: Recuerdo de instrucciones.						

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Autor y fecha de publicación	Muestra				Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/ Offline	Diseño			Resultados
	Población Número de sujetos	Datos demográficos		Criterios de evaluación EA					Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Meinzer et al. (2015)	Deterioro cognitivo leve debido a la EA -EA n=18 -Sanos n=18 -Total n= 36	Sanos 67,44 ± 5,56 EA 67,44 ± 7,27	22/ 14	CERAD MMSE	Memoria Semántica Memoria verbal Aprendizaje	Prueba de aprendizaje y memoria verbal Test de Boston.	Diseño cruzado	Online	AtDCS StDCS GFI izquierdo 35 cm ²	Región supraorbital derecha (100 cm ²)	1mA 20min 2 sesiones	AtDCS mejoró significativamente las puntuaciones en recuperación de palabras semánticas. Los pacientes con EA y AtCDS cometieron menos errores que el grupo control.
Bystad et al. (2016)	Probable demencia por EA -EA n=25 -Sanos n=22 -Total n=47	AtDCS 70.0 ± 8 StDCS 75 ± 8,7 Sanos 68,8 ± 6,8	18/ 29	NINCDC-ADRA MMSE	Memoria Verbal	Test de California del aprendizaje de la memoria Verbal	Diseño experimental grupos aleatorios	Offline	AtDCS StDCS 1 electrodo CTP izquierda T3 35cm ²	Lóbulo frontal derecho (35cm ²)	2 mA 30 min 6 sesiones	No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, no se vislumbran mejoras en la memoria verbal.

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Autor y fecha de publicación	Muestra				Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/ Offline	Diseño			Resultados
	Población Número de sujetos	Datos demográficos Edad	H/M	Criterios de evaluación EA					Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Cespón et al. (2019)	Probable demencia por Alzheimer EA	EA 76 ± 5,9	10/ 16	NINCDC-ADRA MMSE	Memoria de trabajo	Tarea N- 2 back	Diseño experimental grupos aleatorios	Offline	Atdcs CtDCS StDCS 1 electrodo: CPFDL izquierda F3 16cm ²	Hombro derecho (50 cm ²)	1,5mA 13 min 3 sesiones	Los resultados revelan que los niveles de precisión en la tarea n-2-back, mejoraron después de la aplicación de las tDCS en todas las condiciones experimentales. En pacientes con EA, se observa una ligera tendencia entre la mejora de las puntuaciones en memoria de trabajo y P200 después de la CtDCS.
	-EA n=25	Sanos 70,2 ± 5,12										
	-Sanos n=14											
	-Total n=26											

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Muestra												
Autor y fecha de publicación	Población Número de sujetos	Datos demográficos		Criterios de evaluación EA	Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/Offline	Diseño			Resultados
		Edad	H/M						Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Im et al. (2019)	Probable demencia por Alzheimer n=18	AtDCS 71,9 ± 9,2 StDCS 74,9 ± 5.0	3/15	NINCDC-ADRA DSM-5 MMSE	Memoria de reconocimiento visual	Test de la figura del rey: recuerdo inmediato y recuerdo demorado y reconocimiento	Diseño experimental grupos aleatorios	Offline	AtDCS StDCS 1 electrodo: CPFDL izquierda F3 6cm ²	CPFDL derecha F4 6 cm ²	2 mA 30 min Sesiones todos los días durante 6 meses	Se observan un aumento en las puntuaciones del Test de Boston después de la AtDCS. No se constatan cambios significativos en las pruebas de recuerdo demorado.

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Autor y fecha de publicación	Muestra				Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/ Offline	Diseño			Resultados
	Población Número de sujetos	Datos demográficos Edad	H/M	Criterios de evaluación EA					Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Lu et al. (2019)	Demencia por EA fase leve a moderado	AtDCS + WMT 74,2 ± 6,7	65/108	NINCDC-ADRA, DSM-5 MMSE	Memoria de Trabajo	Tarea N- back adaptada	Diseño experimental grupos aleatorios	Online	AtDCS StDCS	Miembro superior contralateral (F4) 35m ²	2 mA 20 min 12 sesiones	Se observaron mejores puntuaciones en el grupo tDCS + programa de memoria de trabajo. Los efectos se mantuvieron 8 semanas después de la intervención. Se constataron mejoras en el recuerdo demorado.
	N° inicial = 201	StDCS+ WMT			Memoria Lógica	Test de Memoria Lógica			1 electrodo: CTL izquierda T3 35cm ²			
	N° tras 12 semanas =173	74,5 ± 6,6			Memoria Semántica	Test de aprendizaje de lista de palabras						
		AtdCS + SWMT 73,4 ± 6,1										

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Autor y fecha de publicación	Muestra				Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/ Offline	Diseño			Resultados
	Población Número de sujetos	Datos demográficos Edad	H/M	Criterios de evaluación EA					Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Liu et al. (2020)	Demencia por EA fase leve a moderado n=17	77±5	10/7	NINCDC-ADRA, DSM-5 MMSE	Memoria de trabajo Memoria de reconocimiento	Tarea N- back adaptada ADAS-Cog subpruebas: reconocimiento, recuerdo de palabras	Diseño cruzado	Offline	AtDCS StDCS 2 electrodos: AtDCS bifrontal CPFDL izquierda y derecha F3 y F4 AtDCS bitemporal CTP izquierda y derecha T3 y T4 35cm ²	Protuberancia occipital externa 35cm ²	2 mA 20 min 3 sesiones	Se observó un efecto significativo de las AtDCS en la tarea 2-N-back (memoria de trabajo) con mejores puntuaciones en la condición bitemporal. No se encontraron mejoras significativas en la tarea de reconocimiento de palabras.

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Autor y fecha de publicación	Muestra				Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/ Offline	Diseño			Resultados
	Población Número de sujetos	Datos demográficos		Criterios de evaluación EA					Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Pini et al. (2022)	Probable demencia por EA	EA	23/17	NINCDC-ADRA	Memoria	Test de Dígitos directo e inverso (WAIS). Test de la Figura del rey	Diseño experimental grupos aleatorios	Offline	AtDCS CtDCS StDCS	AtDCS: Región supraorbital contralateral (48 cm ²)	1,5 mA 25 min 10 sesiones	Se observaron mejoras significativas en las puntuaciones de memoria en los pacientes con EA tras la estimulación con corriente anódica y catódica.
	-EA n=20	DFTP	71±10	MMSE		Story recall test Rey Auditory			2 electrodos: -AtDCS LPI derecho (P4-P6)	CtDCS: Protuberancia occipital (48 cm ²)		
	-DFT n=20	69±11				Verbal Learning Test Paired			-CtDCS CPFDLT izquierdo (Fp2-Af4)			
	-Total n=40					Associated Learning Test			5 cm ²			

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Autor y fecha de publicación	Muestra				Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/ Offline	Diseño			Resultados
	Población Número de sujetos	Datos demográficos Edad	H/M	Criterios de evaluación EA					Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Satorres et al. (2023)	Deterioro. Cognitivo leve debido a EA n= 33	AtDCS 76 ± 5,7 StDCS 73,4 ± 6,2	17/ 16	DSM-5 MMSE	Memoria de Trabajo Memoria de Reconocimiento Visual Memoria Semántica Aprendizaje	Tarea de Span de dígitos directo e indirecto (WAIS) Test de la figura del Rey Test de la alteración de memoria TAVEC	Diseño experimental grupos aleatorios	Offline	AtDCS StDCS 1 electrodo CPFDL izquierda F3 25 cm ²	Lóbulo frontal derecho 25 cm ²	2 mA 20 min 10 sesiones	Las puntuaciones en la prueba TAVEC, del grupo experimental después de la aplicación de AtDCS fueron significativamente más altas que las del grupo control. También, se observó que mejoraba las puntuaciones en memoria inmediata y demorada.

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 5
Artículos incluidos en la revisión

Muestra												
Autor y fecha de publicación	Población Número de sujetos	Datos demográficos		Criterios de evaluación EA	Funciones cognitivas estudiadas	Instrumento de medida	Diseño Experimental	Online/Offline	Diseño			Resultados
		Edad	H/M						Polaridad, posición y tamaño del electrodo de estimulación	Posición del electrodo de referencia	Intensidad, duración, N° sesiones	
Philippen et al. (2024)	Probable demencia por EA n=42	AtDCS	21/21	NINCDC-ADRA MMSE	Memoria Verbal	Auditory Rey Learning Test	Diseño cruzado	Online	AtDCS	Músculo mastoideo derecho	2mA 20 min	Los resultados sugieren que el uso de las AtDCS mejora significativamente el proceso de consolidación de la memoria visuoespacial y la memoria verbal. No se constató efecto entre la aplicación de tDCS y el rendimiento en la prueba de aprendizaje inmediato. Las puntuaciones para el resto de dominios cognitivos fueron heterogéneas.
		± 1,95	Estimulación multicanal: -2 electrodos anódicos activos: Región cortical intersección de la parte posterior del GTS y la circunvolución (CP6-TP8)		3 electrodos catódicos: CP4 T8 P10							
		Sham	72		Aprendizaje y Memoria Visoespacial	Virtual Water Maze Test				3.14 cm ²	2 sesiones	
		± 1,7			Memoria de trabajo	Tarea de Span de dígitos directo e indirecto (WAIS)						

Tabla 6*Características bibliográficas de los artículos revisados*

Autores y fecha de publicación	País	Título del Artículo	Revista	Factor de impacto
Ferruci et al., 2008	Italia	Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease	Neurology	10,1 (Q1)
Boggio et al., 2009	Brasil	Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on visual recognition memory task in Alzheimer disease	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	11,1 (Q1)
Boggio et al. (2012)	Brasil Italia	Prolonged Visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease	Brain Stimulation (ELSEVIER)	7,7 (Q1)
Meinzer et al. (2014)	Australia	Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanism	Alzheimer's & Dementia	14 (Q1)
Bystad et al. (2016)	Noruega	Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patient with Alzheimer's disease: a randomized, placebo- controlled trial	Alzheimer's Research & Therapy	9 (Q1)
Cespón et al. (2019)	Italia	Behavioral and electrophysiological modulations induced by transcranial direct current stimulation in healthy elderly and Alzheimer's disease patients: A pilot study	Clinical Neurophysiology (ELSEVIER)	4,7 (Q1)
Im et al. (2019)	Corea del Sur	Effects of 6-month at- home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease	Brain Stimulation (ELSEVIER)	7,7 (Q1)
Lu et al. (2019)	China	Randomized controlled trial of tDCS on cognition in 201 seniors with mild cognitive disorder.	Annals of Clinical and Traditional Neurology	5,5 (Q1)

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 6*Características bibliográficas de los artículos revisados*

Autores y fecha de publicación	País	Título del artículo	Revista	Factor de impacto
Liu et al. (2020)	Canada	A pilot study Comparing Effect of Bifrontal Versus Bitemporal Transcranial Direct Current Stimulation in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease	The journal of ECT	2,5 (Q3)
Pini et al. (2022)	Italia	Brain network modulation in Alzheimer's and frontotemporal dementia with transcranial electrical stimulation	Neurobiology of Aging	4,2 (Q2)
Satorres et al. (2023)	España	Home-based transcranial direct current stimulation in mild neurocognitive disorder due to possible Alzheimer's disease. A randomized, single blind, controlled-placebo study	Frontiers in Psychology	3,8 (Q1)
Philippen et al. (2024)	Alemania	Transcranial direct current stimulation of the right temporoparietal junction facilitates hippocampal spatial learning in Alzheimer's disease	Clinical Neurophysiology (ELSEVIER)	4,7 (Q1)

3.2 Síntesis de los estudios

Este trabajo tiene como objetivo examinar y analizar los efectos de la estimulación transcraneal por corriente continua en los procesos de memoria y/o aprendizaje en personas con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

A continuación, se describirán las características bibliográficas de los artículos publicados, detallando los autores, año de publicación, revista y factor de impacto. Posteriormente, se analizarán las características metodológicas de estos estudios, en variables como: diseños de investigación empleados, disposición de electrodos, polaridad de la estimulación, área del cerebro estimulada, así como la población estudiada, su diagnóstico, el tamaño de la muestra, y la edad media de los participantes.

Características de los estudios

En relación con las características bibliográficas de los artículos, como se puede observar en la tabla 7, el autor más destacable es Boggio, ya que aparece en dos artículos como investigador principal. En cuanto a la fecha de publicación, el primer trabajo que se ha incluido en esta revisión es del año 2008. A partir de 2019 aumenta el número de artículos publicados, siendo este el año más prolifero en cuanto a número de investigaciones ($n=3$). En cuanto al país de origen, destacan las publicaciones italianas ($n=4$) y brasileñas ($n=2$). Las dos revistas con mayor número de artículos ($n=4$) son Brain Stimulation y Clinical Neurophysiology de ELSEVIER (Boggio et al., 2012; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019; Philippen et al., 2024). La mayoría de los artículos ($n=10$) están publicados en revistas que se encuentran en el cuartil Q1, lo que indica que se han publicado en revistas de gran prestigio (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). Solo uno de los trabajos se encuentra en el Q2 (Pini et al., 2022), y otro ($n=1$) en el Q3 (Liu et al., 2020). El factor de impacto de los artículos (SCR) varía desde 2,5 (Liu et al., 2020) a 14 (Meinzer et al., 2015). Es importante destacar que tres de los doce artículos tienen un factor de impacto superior a 10 (Boggio et al., 2009; Ferrucci et al., 2008; Meinzer et al., 2015).

Respecto a las características metodológicas, el tamaño muestral oscila entre 10 y 173 sujetos con EA; sumando 405 participantes entre todos los estudios ($M=33,75$ y $D.T=43,28$). El tamaño muestral total (incluyendo sujetos sanos u otras patologías) es de 467 ($M=38,92$ y $D.T=43,89$). El rango de edad de los participantes es de 69 a 80 años ($M=73,52$ y $D.T=3,53$).

El número de sesiones varía de 2 a 183 sesiones aproximadamente, siendo $M=20$ y $D. T= 18,24$. Solo dos estudios utilizaron 2 sesiones: 1 sesión activa y otra de placebo (Meinzer et al., 2015 & Philippen et al., 2024). El 33,3% de las investigaciones utilizaron 3 sesiones (Boggio et al., 2009; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020), mientras que el 50% de los trabajos contaron con 5 o más sesiones (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). Destaca el trabajo de Im et al. (2019) por ser la investigación con mayor número de sesiones, a los sujetos experimentales se les aplicó la tDCS una vez al día durante 6 meses.

La estimulación anódica se utilizó en todos los estudios ($n=12$), mientras que solo tres fueron los artículos que analizaron los efectos de la estimulación catódica (Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Pini et al., 2022). El tiempo de aplicación de corriente fluctúa entre 13 y 30 minutos ($M=28,58$ y $D. T= 5.52$).

La mayoría de las investigaciones ($n=5$) aplicaron la tDCS durante 20 minutos (Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023), mientras que cuatro estudios la aplicaron durante 30 minutos (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019). En otro estudio se aplicó durante de 15 minutos (Ferrucci et al., 2008), 13 minutos (Cespón et al., 2019) y o 25 minutos (Pini et al., 2022).

El tamaño del electrodo activo varía desde 3,14 a 35 cm², siendo el de 35cm² el más utilizado, en el 41,67% de las investigaciones (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Liu et al., 2020; Meinzer et al., 2015). La mayoría de los trabajos ($n=7$) colocaron 1 electrodo activo (Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023), mientras que cinco de las doce investigaciones utilizaron 2 electrodos activos (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Philippen et al., 2024).

Respecto a las áreas estimuladas en la condición activa, destaca que seis de los doce artículos estimulan la corteza prefrontal (Boggio et al., 2009; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Meinzer et al., 2015; Satorres et al., 2023). Por otro lado, el lóbulo temporal se estimuló en seis artículos (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Philippen et al., 2024) y solo una investigación analizó los efectos sobre el lóbulo parietal (Pini et al., 2022). En un trabajo se comparó el efecto de la tDCS según las áreas de estimulación (corteza prefrontal dorsolateral y el lóbulo temporal) sobre los resultados de memoria (Liu et al., 2020).

Con relación al diseño experimental se vislumbran principalmente dos tipos, los diseños con medidas intrasujetos o diseños cruzados (Boggio et al., 2009, 2012; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024) y los diseños

con grupo control (Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2022). El diseño más utilizado fue el experimental con grupos control en un 58,33% de los estudios (Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2022). En cuanto a la variable estimulación online/offline, se observa un predominio de la estimulación offline en el 66,67% de las investigaciones (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023), frente al 33,33% de las investigaciones en donde los pacientes realizaban la tarea a la vez que recibían la estimulación online (Boggio et al., 2009; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024).

En relación con la intensidad aplicada, la más utilizada (n=8) es 2 mA (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023), solo tres trabajos utilizaron una intensidad de 1,5 mA (Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Pini et al., 2022) y una investigación 1 mA (Meinzer et al., 2015).

En la mayoría de los estudios se recurre a una variedad de instrumentos de medición para analizar la influencia de la tDCS sobre los procesos estudiados. Destacan la subprueba del test ADAS-Cog como la única prueba que se utiliza de manera constante (n=3) para medir los efectos de la tDCS sobre la memoria de reconocimiento (Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020). Por otro lado, para medir los efectos de la tDCS en la memoria de trabajo, tres investigaciones utilizaron la tarea N- 2 back (Cespón et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019) y dos trabajos la tarea de Span de dígitos directo e indirecto del WAIS (Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). No se observan consistencias en los instrumentos de medida de la memoria de reconocimiento visual, la memoria lógica, la memoria verbal, la memoria semántica y el aprendizaje (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023).

En general, la calidad metodológica de los artículos es alta ya que el riesgo de sesgo es bajo. Sin embargo, destaca la publicación de Im et al. (2019) porque tiene un riesgo de sesgo alto. La baja calidad metodológica del trabajo de Im et al. (2019) se debe al bajo control de variables que amenazan la validez de este. Dada las características de la investigación (contexto de aplicación), no se puede garantizar que la técnica del simple ciego haya sido efectiva, así como el control de variables extrañas (realización de tareas en simultáneo mientras recibían la aplicación) (Im et al., 2019).

Con relación a los efectos de la tDCS según el tipo de corriente continua, solo tres de las investigaciones revisadas analizaron el efecto de la tDCS catódica sobre la variable memoria (25%), obteniendo resultados divergentes (Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Pini et al., 2022). En los resultados de la investigación de Ferrucci et al. (2008), se vislumbran efectos

perjudiciales en la memoria de reconocimiento tras la aplicación de tDCS catódica. Los sujetos que fueron sometidos a sesiones de tDCS catódica obtuvieron peores resultados y disminuyeron el nivel de precisión en comparación con el grupo que recibió tDCS anódica o el grupo placebo (Ferrucci et al., 2008). Los resultados de la investigación de Cespón et al. (2019) mostraron que la tDCS catódica no mejoraba las puntuaciones sobre la prueba de memoria de trabajo tras su aplicación. Por otro lado, los resultados encontrados en la investigación de Pini et al. (2022) son inconsistentes con los trabajos anteriormente mencionados, ya que se observa una correlación positiva entre la aplicación de tDCS catódica y el rendimiento en las tareas de memoria.

Comparativamente, todas las investigaciones han analizado los efectos de la tDCS anódica (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). El 75% de los estudios halló efectos positivos sobre la memoria y/o el aprendizaje tras su aplicación (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). En contraposición, solo tres estudios constataron diferencias no significativas (Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019).

Ferrucci et al. (2008) encontró efectos positivos sobre la precisión de los sujetos en una tarea de memoria de reconocimiento, después de una sesión de tDCS anódica. Los datos recopilados en el trabajo de Boggio et al. (2009) demostraron un efecto significativo en la memoria declarativa y en la tarea de reconocimiento visual. Sin embargo, no se constataron tales efectos en las tareas de memoria de trabajo (Boggio et al., 2009). Las correlaciones obtenidas en un trabajo posterior alcanzaron los mismos resultados, los pacientes obtuvieron puntuaciones mayores en las tareas de memoria visual después de la aplicación de la tDCS anódica (Boggio et al., 2012). Asimismo, Meizer et al. (2014), obtuvo puntuaciones que señalaban una mejora significativa en la recuperación de palabras semánticas después de la aplicación de la tDCS anódica. Resultados consistentes con estos hallazgos se corroboraron en trabajos recientes (Liu et al., 2020). Liu et al. (2020), observó que las puntuaciones mejoraban de manera positiva tras la aplicación de una sesión de tDCS bilateral anódica en la tarea de memoria N-2-Back y en la memoria de trabajo. Pini et al. (2022), también constató efectos positivos tras la aplicación de estimulación anódica sobre la memoria. Philippen et al. (2024), comprobó que la aplicación de tDCS anódica facilitaba la consolidación de la memoria visoespacial, la memoria verbal y el aprendizaje. Por último, la investigación de Satorres et al. (2022), corroboró una mejora significativa en las puntuaciones de las pruebas de memoria inmediata y demorada tras de la aplicación de la tDCS anódica.

Una investigación sugiere que la combinación de tDCS anódica con programas de estimulación cognitiva o de entrenamiento de memoria pueden ofrecer resultados superiores que la aplicación individual de ambas técnicas (Lu et al., 2019).

En relación a las características de la muestra atendiendo al grado de enfermedad, el 16,67% utilizó una muestra de pacientes con deterioro cognitivo leve (Meinzer et al., 2015; Satorres et al., 2023), el 41,67 % de los artículos contó con pacientes con diagnóstico de probable demencia por Alzheimer (Bystad et al., 2016; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022) y solo 41,67% en fase leve a moderado (Boggio et al., 2009, 2012; Cespón et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019).

En pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, las investigaciones constataron que la aplicación de tDCS, mejora las puntuaciones en las pruebas de memoria y/o aprendizaje (Meinzer et al., 2015; Satorres et al., 2023).

La mayoría de los trabajos que han estudiado los efectos de la tDCS en pacientes en los primeros estadios de la enfermedad (n=3), indican que la tDCS tiene efectos positivos sobre la memoria (Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Pini et al., 2022). En cambio, Bystad et al. (2016) no constató una correlación significativa entre la tDCS y los resultados en las pruebas de memoria de trabajo, en pacientes con diagnóstico de probable AD. La investigación de Cespón et al. 2019 tampoco obtuvo efectos positivos de la tDCS sobre la memoria en pacientes con probable demencia por EA. Sin embargo, observó una ligera tendencia entre el aumento del P200 (potencial evocado asociado al proceso de recuperación de información en la memoria de trabajo) y la mejora en las puntuaciones en memoria de trabajo (Cespón et al., 2019).

Los resultados de las investigaciones con pacientes con diagnósticos de demencia por Alzheimer en fase leve a moderada son diversos. En la mayoría de los estudios (n=4) se ratificó que el uso de la tDCS y las puntuaciones de memoria correlacionaban positivamente (Boggio et al., 2009, 2012; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019). Concretamente, en los trabajos de Boggio et al. (2009,2012), se observó que las puntuaciones en memoria de reconocimiento mejoraban tras la aplicación de tDCS anódica en la corteza prefrontal dorsolateral y el lóbulo temporal. Estudios posteriores vislumbraron un efecto significativo de la estimulación anódica en la tarea 2-N-back (Lu et al.,2019). El trabajo de Lu et al. (2019), también constató un efecto positivo en el recuerdo demorado y la memoria de trabajo tras la aplicación de tDCS. No se observaron diferencias significativas entre las respuestas de la tDCS y el grado de severidad de la enfermedad de Alzheimer (Boggio et al., 2009). En un trabajo más reciente, los datos recopilados en el estudio de Liu et al. (2020) no respaldaron la hipótesis de que la aplicación de tDCS en pacientes con demencia por EA mejora las puntuaciones en las pruebas de memoria.

Principales resultados según tipos de memoria

En cuanto al proceso de memoria, seis estudios se refieren a la memoria de trabajo (Boggio et al., 2012; Cespón et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Satorres et al., 2023, Philippen et al., 2024), seis a la memoria de reconocimiento (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Satorres et al., 2023), tres a la memoria verbal (Bystad et al., 2016; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024), uno a la memoria lógica (Lu et al., 2019), uno a la memoria visoespacial (Philippen et al., 2024) y otro el proceso de memoria en general (Pini et al., 2022).

La investigación de Pini et al. (2022) constató mejoras significativas en las puntuaciones de memoria tras la aplicación de tDCS anódica y catódica.

Numerosos estudios (n=6) analizaron los efectos de la tDCS en la memoria de trabajo (Boggio et al., 2012; Cespón et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). La mayoría de los estudios (n=3) constataron mejoras en las puntuaciones en las tareas de memoria de trabajo tras la aplicación de tDCS (Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Satorres et al., 2023). Sin embargo, un pequeño número de estudios revisados no han obtenido un efecto significativo tras aplicar la técnica (Boggio et al., 2012; Cespón et al., 2019). Por su parte, Philippen et al. (2024) obtuvo resultados heterogéneos.

La memoria de reconocimiento fue otro de los tipos de memoria más estudiados, en el 50% de los estudios (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Satorres et al., 2023). Múltiples análisis (n=5) confirman un efecto positivo tras la aplicación de tDCS en las puntuaciones de memoria de reconocimiento (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Satorres et al., 2023). Por otro lado, en la investigación de Liu et al. (2020) no se encontraron diferencias significativas en las pruebas de reconocimiento de palabras.

Solo una investigación estudió los efectos de la tDCS sobre la memoria lógica (Lu et al., 2019). La investigación de Lu et al. (2019) constató una mejora significativa en las pruebas de memoria lógica tras la aplicación de tDCS.

En cuanto a la memoria verbal, Meinzer et al. (2014) encontró resultados positivos en relación con el proceso de recuperación de palabras luego de haber aplicado tDCS. Sin embargo, Bystad et al. (2016), no observó diferencias significativas en las puntuaciones en la prueba de Aprendizaje Verbal de California. Por otro lado, en la investigación de Philippen et al. (2024) se constataron mejoras en la consolidación de la memoria verbal tras la aplicación de tDCS.

Solamente en una investigación se analizó los efectos de la tDCS anódica sobre la memoria visoespacial, los resultados demostraron una correlación positiva entre la aplicación de la tDCS y mejoras en la memoria visoespacial (Philippen et al., 2024).

Resultados en variable aprendizaje

Solo dos investigaciones compararon los resultados de las pruebas de aprendizaje pre y post aplicación de la tDCS (Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). Satorres et al. (2023) observó mejoras en las puntuaciones de la prueba TAVEC. Por otro lado, Philippen et al. (2024) constató mejoras significativas en el aprendizaje espacial después de aplicar tDCS anódica. Sin embargo, no se constató un efecto significativo en las puntuaciones de aprendizaje inmediato (Philippen et al., 2024).

4. DISCUSIÓN

El campo de la investigación de tratamientos no farmacológicos ha experimentado un crecimiento significativo (Krellman & Mercuri, 2023). En los últimos años, ha habido un aumento en el interés por utilizar métodos innovadores y no invasivos como herramientas potenciales para abordar el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Cammissuli et al., 2022). Los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer abarcan tanto opciones farmacológicas como no farmacológicas, sin bien ninguno de estos tipos de tratamientos altera el curso de la enfermedad, el objetivo de su aplicación es mejorar la calidad de vida de los pacientes (Alzheimer's Association, 2023). En este contexto, los tratamientos como la terapia transcraneal por corriente continua se consideran altamente prometedores como alternativa no farmacológica (Yu et al., 2021). El estudio de los efectos de la tDCS en pacientes con enfermedad de Alzheimer ha experimentado un crecimiento significativo en el campo de la investigación (Wang & Tian, 2024). La tDCS promueve procesos de reorganización cerebral, ya que tiene efectos positivos sobre la neuroplasticidad tras su aplicación (Sanches et al., 2021). La tDCS modula de manera espontánea la actividad de la red neuronal (Brunoni et al., 2012; Knotkova et al., 2019). Los procesos de memoria y aprendizaje se benefician de la aplicación de tDCS (Bystad, 2020). Sin embargo, las investigaciones que estudian los efectos de la aplicación de tDCS en pacientes con Alzheimer sobre las tareas de memoria y/o aprendizaje han arrojado resultados inconsistentes y contradictorios (Ciullo et al., 2020). Por lo tanto, el propósito de este trabajo ha sido examinar y analizar la literatura existente sobre la aplicación de estimulación transcraneal por corriente continua, en pacientes con enfermedad de Alzheimer sobre los procesos de memoria y/o aprendizaje.

Los objetivos específicos de esta revisión han sido realizar una descripción de las características bibliográficas y metodológicas; analizar el impacto de las variables metodológicas

(tipo de diseño, posición de los electrodos, polaridad, área estimulada, tipo de población, diagnóstico, tamaño muestral, número de sesiones y proceso cognitivo estudiado) sobre los resultados obtenidos. Así como también evaluar la convergencia de los resultados de las diferentes investigaciones, teniendo en cuenta las características metodológicas. El propósito de este análisis es sentar una base sólida para avanzar en el desarrollo de este campo de investigación, mejorar la eficacia de futuros tratamientos y los diseños experimentales en esta área.

Fueron 12 artículos los que finalmente se incluyeron en los análisis.

4.1 Características bibliográficas de los estudios

En relación con el objetivo de analizar las características bibliográficas de los artículos, se observa que tras un análisis bibliográfico se desprende de los resultados obtenidos que el número de artículos científicos que estudian el efecto de la tDCS en pacientes con EA sobre la memoria y/o el aprendizaje ha aumentado en los últimos cinco años (Cespón et al., 2019; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). Esta tendencia coincide con los resultados obtenidos en la investigación de Sun et al. (2022), en el que se concluye que el volumen de publicaciones mundiales que estudian los efectos de la terapia transcraneal por corriente continua está aumentando y se espera que esté campo de investigación continúe expandiéndose en los últimos años. La investigación y la aplicación de la tDCS en pacientes con enfermedad de Alzheimer puede convertirse en una nueva dirección de investigación y en un área de interés en los próximos años (Sun et al., 2022).

En cuanto a las publicaciones, ELSEVIER emerge como la editorial preeminente, con dos artículos provenientes de Brain Stimulation (Boggio et al., 2009; Im et al., 2019) y otros dos de Clinical Neurophysiology (Cespón et al., 2019; Philippen et al., 2024). Brain Stimulation es considerada la revista con mayor impacto en el campo de la investigación de la terapia transcraneal por corriente continua, siendo la revista con el mayor número de artículos a nivel global (Sun et al., 2022).

4.2 Características metodológicas

La heterogeneidad de los protocolos de investigación dificulta la comparación de estudios. Las diferencias metodológicas se observan en variables como la heterogeneidad de los pacientes, la falta de consistencia de las pruebas de medición en los diferentes artículos, el tamaño muestral y el número de sesiones. El objetivo de este trabajo fue el de evaluar el impacto

de las características metodológicas sobre los resultados obtenidos. Para evaluar este impacto se analizaron de manera individual las siguientes características: tipo de diseño, posición de los electrodos, polaridad, área estimulada, tipo de población, diagnóstico, tamaño muestral, número de sesiones y proceso cognitivo estudiado.

4.2.1 Características de la muestra: tamaño muestral y tipos de diagnóstico.

De la variable tamaño muestral y tipo de diagnóstico se desprende el siguiente análisis: el tamaño muestral total es de 467 sujetos, las puntuaciones de media y desviación típica ($M=38,92$ y $D. T=43,89$) denotan diferencias entre las investigaciones. En relación con la muestra seleccionada para los estudios, se destaca que seis (41,67%) de los catorce artículos incluyen pacientes con diagnóstico de probable demencia por Alzheimer (Bystad et al., 2016; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022). Un estudio llevado a cabo por Boggio et al. (2009) reveló que no existía una correlación positiva entre la severidad del Alzheimer y la respuesta a la aplicación del tDCS. Por otro lado, otras investigaciones sugieren que la estimulación por corriente continua es menos efectiva en pacientes que se encuentran en estadios más avanzados de la enfermedad (Bystad et al., 2016; Nardone et al., 2012). En un estudio metaanalítico se encontró que los pacientes con Alzheimer se beneficiaban más de la aplicación de tDCS que los pacientes con deterioro cognitivo (Chen et al., 2022). A partir de los resultados que arrojan los diferentes estudios revisados, se evidencia un efecto positivo de las tDCS en pacientes que se encuentran en estadios más tempranos de la enfermedad de Alzheimer (Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023) y peores puntuaciones en fases más avanzadas (Boggio et al., 2009, 2012; Liu et al., 2020).

4.2.2 Polaridad e intensidad

Todos los estudios revisados ($n=12$) utilizan la estimulación anódica (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). Se observa un predominio ($n=8$) de la corriente de 2 mA (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). Algunos estudios sugieren que el aumento de la intensidad no necesariamente aumenta la eficacia de la estimulación, pero puede cambiar la dirección de las alteraciones que produce la excitabilidad (Batsikadze et al., 2013). Una investigación constató que la estimulación anódica a 2mA mejoraba la excitabilidad después de la aplicación de la tDCS por más tiempo, en comparación con la estimulación anódica a 1mA (Nitsche & Paulus, 2001).

4.2.3 Tipos de diseño experimental

En las investigaciones revisadas se observa un predominio de los diseños offline, en el 66,67% de las investigaciones (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). Diferentes estudios concluyen que los modelos online muestran una mayor eficacia en las investigaciones de memoria (Satorres et al., 2023; Živanović et al., 2021).

4.2.4 Tamaño y número de los electrodos

El tamaño del electrodo varía desde 3,14 a 35 cm², siendo el más utilizado (n=5) el de 35 cm² (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Liu et al., 2020; Meinzer et al., 2015). Se observa una consistencia en el número de electrodos activos colocados, siete de las doce investigaciones colocaron 1 electrodo activo (Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). Los trabajos restantes (n=5) utilizaron 2 electrodos activos (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Philippen et al., 2024). Estudios recientes han demostrado que los electrodos de gran tamaño estimulan amplias zonas del cerebro provocando distribuciones de corrientes no focalizadas en una zona específica (Solomons & Shanmugasundaram, 2020). Por lo tanto, se ha evidenciado que incrementar el número de electrodos de tamaño pequeño, como se vislumbra en la investigación más reciente (Philippen et al., 2024), puede mejorar la focalidad, la precisión y la intensidad (Solomons & Shanmugasundaram, 2020).

4.2.5 Número de sesiones

El número de sesiones varían de 2 a 183 ($M=20$ y $D. T=18,24$). El tiempo de aplicación de corriente oscila entre 13 y 30 minutos ($M=28,58$ y $D. T= 5.52$). El 50% de los trabajos contaron con 5 sesiones o más sesiones (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). El trabajo de Im et al. (2019) contó con el mayor número de sesiones, a los sujetos experimentales se les aplicó la tDCS una vez al día durante 6 meses. La mayoría de los trabajos aplicaron la tDCS (n=5) durante 20 minutos (Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). Existe mucha controversia, en relación con el número de sesiones, dado que algunos estudios sugieren que existe una correlación positiva entre la eficacia en las pruebas y el número de sesiones (Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). Otros trabajos obtienen resultados positivos tras una sola sesión (Philippen et al., 2024). Una revisión metaanalítica sugirió que el número de sesiones o el tiempo de duración de las sesiones eran factores

influentes, pero no decisivos, ya que los efectos reales de la tDCS se pueden ver afectados por otros factores como el intervalo de tiempo entre sesiones (Wang & Tian, 2024).

4.2.6 Área estimulada

En las investigaciones revisadas, las zonas del cerebro más estudiadas son la corteza prefrontal dorsolateral y el lóbulo temporal medial, áreas implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria (Welke et al., 2023). La corteza prefrontal dorsolateral se estudió en el 66,67% de las investigaciones (Boggio et al., 2009; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Meinzer et al., 2015; Satorres et al., 2023) y el lóbulo temporal en el 50% (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Philippen et al., 2024). Un estudio reciente reveló que la tDCS mostraba un efecto superior en el grupo que había recibido la estimulación en el lóbulo temporal, en comparación con aquellos estimulados en la corteza dorsolateral (Liu et al., 2020). Este hallazgo es respaldado por un metaanálisis, que también evidenció los mismos resultados (Chen et al., 2022). Las mejoras a nivel cognitivo eran superiores cuando se estimulaba el lóbulo temporal que cuando se aplicaba sobre la corteza dorsolateral (Chen et al., 2022). Una de las regiones más estimuladas (n=5) es la T3-T4 (Boggio et al., 2009; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019; Liu et al., 2020; Meinzer et al., 2015; Satorres et al., 2023). Estas estructuras parecen tener una importancia relevante para observar los efectos de la tDCS en la memoria (da Silva et al., 2022).

4.2.7 Instrumentos de medida

En la mayoría de los estudios se recurre a una variedad de instrumentos de medición para analizar la influencia de la tDCS sobre los procesos estudiados. No se observan consistencias en los instrumentos de medida para la memoria de reconocimiento visual, la memoria lógica, la memoria verbal, la memoria semántica y el aprendizaje (Boggio et al., 2009, 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). Sin embargo, un pequeño número de los artículos revisados (n=4) utilizan las subpruebas del ADAS-Cog para medir los efectos de la tDCS sobre memoria de reconocimiento (Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020) y la memoria de trabajo (Boggio et al., 2012). Esta prueba se utiliza comúnmente en estudios para medir la intervención y la eficacia de los tratamientos en pacientes con EA (Grochowalski et al., 2016). Diversas investigaciones han demostrado que esta prueba tiene baja confiabilidad para medir cambios a lo largo del tiempo en sujetos con deterioro cognitivo y EA (Cogo-Moreira et al., 2021; Grochowalski et al., 2016).

4.2.8 Beneficios de la tDCS según la polaridad

En términos generales, el 75% de los artículos analizados que exploraron la aplicación de la tDCS anódica en pacientes con Alzheimer constataron resultados positivos (Boggio et al.,

2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023). Estos resultados respaldan la evidencia que sugiere que la tDCS anódica mejora la cognición tanto en pacientes sanos y como con enfermedad de Alzheimer, ya que la corriente anódica facilita la reactividad de la red neuronal en la zona estimulada e induce procesos de neuroplasticidad (Ferrucci et al., 2008; Philippen et al., 2024). En contraste, solo tres investigaciones obtuvieron resultados no significativos entre la condición placebo y la condición tDCS anódica (Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Im et al., 2019). Estas diferencias pueden atribuirse a diferencias metodológicas, en el trabajo de Im et al. (2019) se constatan ciertas deficiencias metodológicas que incrementan el riesgo de sesgo: tamaño muestral reducido, falta de un análisis estadístico riguroso, la tDCS fue aplicada por el cuidador principal y, por lo tanto, no garantizan el desconocimiento de la condición experimental tanto por parte de los pacientes como por el cuidador. La investigación de Cespón et al. (2019) no arrojó resultados positivos tras la aplicación de tDCS anódica. Este resultado puede deberse a las limitaciones que presenta el estudio, la muestra de sujetos con EA es pequeña (n=12), y los sujetos solo recibieron una sesión de tDCS anódica, la cual podría no ser suficiente para observar efectos positivos en la memoria (Cespón et al., 2019). Por último, la investigación de Bystad et al. (2016), también tiene un tamaño muestral pequeño (n=22 sujetos con EA).

En lo que respecta a la corriente catódica, se postula que este tipo de corriente aumenta la excitabilidad neuronal mediante la hiperpolarización de las neuronas, disminuyendo la probabilidad de que un potencial sináptico ocurra (Corrales-Quispircra et al., 2020). Está hipótesis coincide con los resultados hallados en las investigaciones de Ferrucci et al. (2008) y Cespón et al. (2019). Sin embargo, otros autores como Pini et al. (2022) observaron mejoras en las tareas de memoria tras la aplicación de tDCS catódica. Una explicación para este hallazgo es que la tDCS catódica, permite reducir la excitabilidad de ciertas regiones cerebrales, reduciendo el ruido dentro del sistema nervioso y por lo tanto, mejorando la precisión y el número de aciertos (Pini et al., 2022; Živanović et al., 2021).

4.2.9 tDCS y programas de estimulación cognitiva

La investigación que combina el uso de tDCS con programas de estimulación cognitiva constata que ambas técnicas potencian los resultados en las pruebas de memoria, gracias al efecto sinérgico que tiene el uso conjunto de ambas (Lu et al., 2019). La investigación de Lu et al. (2019) reportó resultados favorables en el grupo al que se le aplicaba tDCS anódica y un programa cognitivo de control. Esta investigación cuenta con la muestra más extensa de todas las investigaciones (201 sujetos).

4.2.10 Beneficios de la tDCS en la memoria en pacientes con enfermedad tipo Alzheimer

La aplicación de la tDCS anódica en diferentes zonas del cerebro tales como la corteza prefrontal y temporal medial produce mejoras significativas en diferentes tipos de memoria (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024; Pini et al., 2022; Satorres et al., 2023).

La investigación de Pini et al. (2019) constató mejoras significativas en las puntuaciones de memoria tras la aplicación de tDCS anódica en el lóbulo parietal y de tDCS catódica en la corteza prefrontal dorsolateral.

En la memoria de trabajo (n=3), se observa un patrón de facilitación y mejoras en las puntuaciones (Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Satorres et al., 2023). Sin embargo, en un pequeño número de estudios (n=2) no se constataron diferencias significativas tras la aplicación de tDCS (Boggio et al., 2012; Cespón 2019). Por su parte, Philippen et al. (2024) obtuvo resultados heterogéneos tras la aplicación de tDCS anódica sobre el giro temporal superior. La variabilidad en los resultados puede deberse a diferencias metodológicas. Los sujetos experimentales de los trabajos de Boggio et al. (2012), Cespón et al. (2019) y Philippen et al. (2024) recibieron una sola sesión de tDCS anódica, mientras que en los otros trabajos se aplicó en múltiples sesiones (Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Satorres et al., 2023). Por otro lado, en la investigación de Cespón et al. (2019) se señalaron como posibles razones para explicar los resultados obtenidos: la alta variabilidad interindividual de los efectos de la tDCS y el tamaño muestral reducido. En general, se observó un aumento en la precisión en la tarea N- 2-back tras la aplicación de la tDCS (Cespón et al., 2019). A diferencia de las otras investigaciones, Boggio et al. (2012) midió los efectos de la tDCS sobre la memoria de trabajo con la subprueba de recuerdo de instrucciones del test ADAS- Cog. Se ha constatado que esta prueba tiene baja confiabilidad para medir los cambios tras la aplicación de un tratamiento (Cogo-Moreira et al., 2021; Grochowalski et al., 2016).

Los resultados de las investigaciones que constatan un efecto positivo tras la aplicación de tDCS en la memoria de trabajo (Liu et al., 2020; Lu et al., 2019; Satorres et al., 2023) son consistentes con los obtenidos en un estudio metanalítico (Satorres et al., 2022). Este trabajo constató mejoras significativas en la memoria de trabajo tras la aplicación de tDCS en sujetos sanos (Satorres et al., 2022). Dos de las tres investigaciones aplicaron la tDCS en la corteza prefrontal izquierda (Liu et al., 2020; Satorres et al., 2023). Por su parte, Lu et al. (2019) aplicó la tDCS anódica sobre la corteza temporal lateral izquierda dado que es la región cortical primaria más afectada en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (Chauveau, 2021; Dickerson et al., 2004). Un estudio reciente explicó que la tDCS modula la conectividad funcional en adultos mayores (Nissim et al., 2019). Diferentes líneas de investigación indican que los

procesos de la memoria de trabajo son mediados por redes corticales y subcorticales (Arski et al., 2021; Goethals et al., 2004). Por lo tanto, la tDCS puede mejorar la memoria de trabajo porque modula la excitabilidad y la actividad cortical cerebral (Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Richmond et al., 2014).

Por otra parte, diferentes estudios confirmaron que la aplicación de tDCS influye de manera positiva en las puntuaciones de memoria de reconocimiento (Boggio et al., 2009, 2012; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Satorres et al., 2023). Estos resultados pueden deberse a que la aplicación de tDCS en áreas hipoactivadas como pueden ser los lóbulos temporales, facilita la excitabilidad y mejora los resultados en tareas de la memoria de trabajo y memoria de reconocimiento (Cammisuli et al., 2022). Sin embargo, las condiciones experimentales son diversas y no exentas de resultados contradictorios. La investigación de Liu et al. (2020) no encontró diferencias significativas en las pruebas de reconocimiento de palabras. La discrepancia en los resultados puede atribuirse a diferencias metodológicas. Liu et al. (2020) solo administró la tDCS en una sesión, mientras que en los trabajos de Satorres et al. (2023) y Im et al. (2019) se aplicó de manera consecutiva.

Un pequeño número de estudios revisados (n=3) estudiaron los efectos de la tDCS anódica sobre la memoria verbal, hallando resultados contradictorios (Bystad et al., 2016; Meinzer et al., 2015; Philippen et al., 2024). La investigación de Bystad et al. (2016) no halló los efectos esperados sobre la memoria verbal. En el trabajo de Philippen et al. (2024) se constataron mejoras en la consolidación de la memoria verbal tras la aplicación de tDCS. Meinzer et al. (2015) constató mejoras significativas en las puntuaciones en recuperación de palabras semánticas. Dada la disparidad metodológica de los estudios, los resultados deben tomarse con cautela. Bystad et al. (2016) administró la tDCS anódica sobre la corteza temporal medial, en seis sesiones offline de 30 minutos, mientras que Meinzer et al. (2015) estimuló el giro frontal inferior izquierdo, durante 20 minutos, en dos sesiones online. Los pacientes de Bystad et al. (2016), presentaban un mayor grado de deterioro cognitivo. Philippen et al. (2024) aplicó la tDCS anódica en una sesión online, durante 20 minutos. Una revisión sistemática en sujetos sanos demostró que las intervenciones online mejoraban los porcentajes de aciertos en tareas cognitivas (Satorres et al., 2022). Por otro lado, los pacientes con mayor deterioro cognitivo suelen presentar peores resultados (Bystad et al., 2016).

La investigación revisada que examinó los efectos de la tDCS sobre la memoria lógica o memoria episódica halló resultados positivos (Lu et al., 2019). Una de las hipótesis que explicaría la eficacia del tratamiento, es que en este trabajo se estimuló el lóbulo prefrontal incluido el hipocampo, la región más afectada en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y la estimulación en esta zona ha demostrado tener efectos positivos (Wang & Tian, 2024).

Los resultados de la investigación de Philippen et al. (2024) corroboraron una tendencia positiva en la consolidación de la memoria visoespacial tras la aplicación de tDCS anódica, en la corteza prefrontal. Estos resultados coinciden con los hallados en una investigación con sujetos sanos (Brunyé et al., 2014), y con un estudio metaanalítico que constató resultados positivos en la memoria de trabajo visoespacial (Živanović et al., 2021).

4.2.11 Beneficios de la tDCS en pacientes con EA sobre el aprendizaje

Las investigaciones que estudiaron los efectos de la tDCS anódica, sobre el aprendizaje constataron resultados positivos (Philippen et al., 2024; Satorres et al., 2023). Por su parte, en la investigación de Philippen et al. (2024) no se observó una mejora en las puntuaciones de aprendizaje inmediato tras la aplicación de tDCS. Sin embargo, se constató un efecto positivo en el proceso de consolidación del aprendizaje visoespacial tras la aplicación de tDCS (Philippen et al., 2024). Un estudio sugiere que la terapia transcraneal por corriente continua altera la neuroplasticidad en el proceso de consolidación del aprendizaje, generando memorias más consistentes (Sandrini et al., 2016). El balance excitatorio-inhibitorio de las redes neuronales sufre una perturbación cuando se aprende nueva información, por lo tanto, la aplicación de tDCS en la fase de consolidación puede tener efectos beneficiosos y potenciar el aprendizaje (Satorres et al., 2022).

5. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

De los artículos analizados en esta revisión sistemática, que han estudiado los efectos de la terapia transcraneal por corriente continua sobre la memoria y/o el aprendizaje de pacientes con Alzheimer se derivan las siguientes conclusiones:

Aunque ha habido un aumento de artículos en los últimos años, la variabilidad metodológica y el uso de protocolos dificultan la generalización de los resultados.

A nivel metodológico, muchos estudios optan por la estimulación anódica, con una corriente eléctrica de 2 mA. Aunque en diferentes investigaciones se constata que los resultados son superiores en diseños online, se observa cierto predominio de los diseños offline. El diseño experimental con grupo control, con múltiples sesiones es el más utilizado.

La mayoría de los estudios utilizan electrodos de gran tamaño (35 cm²). Sin embargo, estudios recientes han evidenciado que aumentar el número de electrodos de tamaño pequeño, puede mejorar la focalidad, la precisión, y la intensidad.

En cuanto a las áreas de aplicación de la tDCS, la mayoría de los artículos se centra en la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la estimulación en la corteza temporal favorece la consolidación de recuerdos y el aprendizaje, y, por lo tanto, se obtienen mejores puntuaciones.

Con relación a la muestra, se vislumbra que la mayoría de los artículos tiene un tamaño muestral muy reducido, lo que dificulta la generalización de los resultados. La elección predominante con relación al estadio de la enfermedad de Alzheimer, en el que se encuentran los sujetos experimentales es el diagnóstico de probable demencia por Alzheimer. La efectividad de la tDCS puede ser más pronunciada en las etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, con beneficios que disminuyen en etapas avanzadas. Sin embargo, futuras investigaciones deberían investigar el efecto de la tDCS en las diferentes etapas de la enfermedad.

También se observa, una amplia variabilidad en los instrumentos de medición. Un pequeño número de los artículos revisados, utilizan las subpruebas del ADAS-Cog para medir los efectos de la tDCS sobre la memoria de reconocimiento y la memoria de trabajo. Sin embargo, diversas investigaciones han demostrado que esta prueba presenta una baja confiabilidad para medir los cambios tras un tratamiento en pacientes con deterioro cognitivo y EA. Por lo tanto, futuras investigaciones, deberían considerar el uso de este instrumento de medición para evaluar cambios significativos.

Por otro lado, se observa un predominio de la estimulación por corriente eléctrica anódica. A partir de los resultados, se desprende que este tipo de estimulación es más efectiva sobre la memoria y/o el aprendizaje que la corriente catódica. Dado el limitado número de estudios que abordan los efectos de la corriente catódica, se hace evidente la necesidad de realizar investigaciones adicionales para profundizar y obtener resultados concluyentes que permitan analizar sus efectos. La estimulación catódica puede inhibir la excitabilidad neuronal, pero su efectividad varía según los estudios.

La investigación que analizó el efecto sinérgico de la tDCS con programas de estimulación cognitiva concluye que ambas técnicas tienen un efecto potenciador.

De los efectos que tiene la terapia transcraneal por corriente continua se puede concluir que la tDCS tiene un efecto positivo sobre la memoria de trabajo, la memoria lógica y visoespacial. En cuanto a la memoria verbal, los resultados son contradictorios pero dada la escasez de artículos que investigan sus efectos, es necesario que futuras investigaciones incluyan muestras más amplias y periodos de estimulación más largos.

Finalmente, en lo que respecta al aprendizaje, los resultados constatados hasta la fecha son muy alentadores, ya que se obtuvieron en ambas investigaciones resultados positivos.

6. LIMITACIONES

La principal limitación de esta revisión es la heterogeneidad de los estudios lo que dificulta llegar a un consenso sobre los parámetros a utilizar, según los resultados que se esperan alcanzar.

Otra limitación encontrada es el bajo número de artículos considerados para la revisión, en parte por los criterios de inclusión y exclusión y/o la falta de investigación en este campo.

Otra limitación de este trabajo es el sesgo lingüístico porque, a pesar de que se han empleado ocho bases de datos diferentes solo se incluyeron en la revisión artículos en inglés o en español. Por otra parte, en el análisis de las características metodológicas y/o bibliográficas solo se tuvieron en cuenta algunas variables, un análisis más exhaustivo y amplio podría arrojar información relevante para futuras investigaciones y grupos de trabajo.

Por otro lado, son muy poco los artículos que incluyen datos individuales de los sujetos experimentales, así como los resultados en las diferentes pruebas neuropsicológica pre y post tratamiento. La escasez de información dificultó el análisis de los resultados en las diversas pruebas que medían diferentes tipos de memoria y/o aprendizaje. Debido a la falta de disponibilidad de dicha información se omitieron algunos resultados. Futuras investigaciones podrían presentar los datos de todas las pruebas evaluadas, no solo de las medidas principales sino también de las secundarias. Los trabajos incluidos en esta revisión tenían una alta calidad metodológica, pero no todos los artículos cumplían con determinados ítems de la evaluación del riesgo de sesgo. La evaluación de la calidad metodológica la realizó una sola persona por lo que puede estar sujeta a subjetividades que hayan sesgado a una puntuación determinada de los estudios.

En España son muy pocos los artículos que estudian los efectos de la tDCS en pacientes con enfermedad de Alzheimer, por lo que futuros investigadores podrían darle una mayor visibilidad a esta técnica en el campo de la neurociencia en nuestro país.

7. CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión sistemática muestran que, a pesar del aumento de las publicaciones en los últimos años, la variabilidad en la metodología y los protocolos dificulta la generalización de los resultados. Los estudios tienden a favorecer la estimulación anódica con una corriente de 2 mA, y aunque los diseños online muestran resultados superiores, predominan los diseños offline. El diseño más utilizado es el experimental con grupo control, con múltiples sesiones. La mayoría de las investigaciones se centran en la estimulación de la corteza prefrontal

dorsolateral, aunque evidencia reciente sugiere que la estimulación en la corteza temporal puede ser más beneficiosa.

La mayoría de los estudios muestran una baja generalización debido que utilizaron muestras reducidas y se sugiere investigar la efectividad de la tDCS en distintas etapas del Alzheimer. La variabilidad en los instrumentos de medición resalta la necesidad de considerar medidas más confiables para evaluar cambios significativos.

En cuanto a los efectos específicos, se observa una correlación positiva entre la mejora en las puntuaciones en la memoria de trabajo, la memoria lógica y visoespacial y la aplicación de la tDCS. Sin embargo, los resultados sobre la memoria verbal son contradictorios y requieren de más investigaciones con muestras amplias y periodos de estimulación prolongados para obtener conclusiones más claras. A pesar de algunas limitaciones, la investigación sugiere un efecto sinérgico positivo entre la tDCS y la estimulación cognitiva. En general, los resultados son alentadores en términos de los efectos de la tDCS en el aprendizaje, destacando la necesidad de continuar explorando esta área para comprender mejor su potencial terapéutico en el contexto del Alzheimer.

Del análisis bibliográfico se concluye que la investigación y la aplicación de la tDCS en pacientes con enfermedad de Alzheimer puede convertirse en una nueva dirección de investigación y en un área de interés muy importante en los próximos años.

8. BIBLOGRAFÍA

- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. (2023). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/ALZ.13016>
- Aboeella, N. S., Brandle, C., Kim, T., Ding, Z. C., & Zhou, G. (2021). Oxidative stress in the tumor microenvironment and its relevance to cancer immunotherapy. *Cancers*, 13(5), 1–25. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13050986>
- Abraham, W. C., Jones, O. D., & Glanzman, D. L. (2019). Is plasticity of synapses the mechanism of long-term memory storage?. *NPJ science of learning*, 4, 9. <https://doi.org/10.1038/s41539-019-0048-y>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alexandrov, Y. I., & Pletnikov, M. V. (2022). Neuronal metabolism in learning and memory: The anticipatory activity perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 137, Article 104664. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104664>
- American Psychiatric Association (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5* (5th ed.). Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association (2018, April 19). *APA Dictionary of Psychology*. <https://dictionary.apa.org/sensory-memory>
- Andrade, S. M., de Oliveira, E. A., Alves, N. T., dos Santos, A. C. G., de Mendonça, C. T. P. L., Sampaio, D. D. A., da Silva, E. E. Q. C., da Fonsêca, É. K. G., de Almeida Rodrigues, E. T., de Lima, G. N. S., Carvalho, J., da Silva, J. A. S., Toledo, M., da Rosa, M. R. D., Gomes, M. Q. d. C., de Oliveira, M. M., Lemos, M. T. M., Lima, N. G., Inácio, P., Fernández-Calvo, B. (2018). Neurostimulation combined with cognitive intervention in Alzheimer's disease (NeuroAD): Study protocol of double-blind, randomized, factorial clinical trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, Article 334. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00334>
- Arshavsky Y. I. (2006). "The seven sins" of the Hebbian synapse: can the hypothesis of synaptic plasticity explain long-term memory consolidation?. *Progress in neurobiology*, 80(3), 99–113. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.09.004>
- Arshavsky Y. I. (2017). Neurons versus Networks: The Interplay between Individual Neurons and Neural Networks in Cognitive Functions. *The Neuroscientist: a review journal bringing*

neurobiology, neurology and psychiatry, 23(4), 341–355.

<https://doi.org/10.1177/1073858416670124>

Arski, O. N., Young, J. M., Smith, M. L., & Ibrahim, G. M. (2021). The Oscillatory Basis of Working Memory Function and Dysfunction in Epilepsy. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 612024.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.612024>

Atri A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *The Medical clinics of North America*, 103(2), 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>

Ausubel, D. P. (1960). The use of advance organizers in the learning and retention of meaningful verbal material. *Journal of Educational Psychology*, 51(5), 267–272. <https://doi.org/10.1037/h0046669>

Ausubel, D. P. (1963). *The psychology of meaningful verbal learning*. Grune & Stratton.

Ausubel, D.P. (1968). *Educational psychology: a cognitive view*. Holt, Rinehart and Winston.

Ausubel, D. P. (2000). *The acquisition and retention of knowledge: A cognitive view*. Kluwer Academic Publishers.

Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*, 591(7), 1987–2000.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>

Behr, L. C., Simm, A., Kluttig, A., & Grosskopf (Großkopf), A. (2023). 60 years of healthy aging: On definitions, biomarkers, scores and challenges. *Ageing Research Reviews*, 88.

<https://doi.org/10.1016/J.ARR.2023.101934>

Bikson, M., Rahman, A., Datta, A., Fregni, F., & Merabet, L. (2012). High-resolution modeling assisted design of customized and individualized transcranial direct current stimulation protocols. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*, 15(4), 306–315. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00481.x>

Blair, H. T., Schafe, G. E., Bauer, E. P., Rodrigues, S. M., & LeDoux, J. E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 8(5), 229–242. <https://doi.org/10.1101/lm.30901>

Blinkouskaya, Y., & Weickenmeier, J. (2021). Brain Shape Changes Associated with Cerebral Atrophy in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Mechanical Engineering*, 7, 705653. <https://doi.org/10.3389/fmech.2021.705653>

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(3), 223–230. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2011.06.006>

- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., 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(4), 444–447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>
- Bryce, T. G. K., & Blown, E. J. (2023). Ausubel's *meaningful learning* re-visited. *Current psychology (New Brunswick, N.J.)*, 1–20. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12144-023-04440-4>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Brengdahl, M. I., Kimber, C. M., Shenoi, V. N., Dumea, M., Mital, A., & Friberg, U. (2023). Age-specific effects of deletions: implications for aging theories. *Evolution*, 77(1), 254–263. <https://doi.org/10.1093/evolut/qpac027>
- 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., 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(3), 175–195. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2011.03.002>
- Brunyé, T. T., Holmes, A., Cantelon, J., Eddy, M. D., Gardony, A. L., Mahoney, C. R., & Taylor, H. A. (2014). Direct current brain stimulation enhances navigation efficiency in individuals with low spatial sense of direction. *Neuroreport*, 25(15), 1175–1179. <https://doi.org/10.1097/WNR.000000000000214>
- Bystad, M. (2020). *Transcranial Direct Current Stimulation as a memory enhancer in healthy participants and patients with Alzheimer's disease* [Tesis de doctorado, Norges arktiske universitet]. <https://munin.uit.no/handle/10037/19913>
- 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(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0180-3>

- Camina, E., & Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Frontiers in pharmacology*, 8, 438. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00438>
- Cammisuli, D. M., Cignoni, F., Ceravolo, R., Bonuccelli, U., & Castelnuovo, G. (2022). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) as a Useful Rehabilitation Strategy to Improve Cognition in Patients With Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neurology*, 12, 798191. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.798191>
- Collaborative for Academic Social and Emotional Learning (CASEL). (2012). Effective Social and Emotional Learning Programs: Preschool and Elementary School Edition. Recuperado de <http://casel.org/wp-content/uploads/2016/01/2013-casel-guide-1.pdf>
- Carcea, I., & Froemke, R. C. (2019). Biological mechanisms for observational learning. *Current opinion in neurobiology*, 54, 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.11.008>
- 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: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(11), 2038–2052. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.016>
- Chang, C. H., Lane, H. Y., & Lin, C. H. (2018). Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 201. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2018.00201>
- Chauveau, L., Kuhn, E., Palix, C., Felisatti, F., Ourry, V., de La Sayette, V., Chételat, G., & de Flores, R. (2021). Medial Temporal Lobe Subregional Atrophy in Aging and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 750154. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.750154>
- Cheng, C. P., Chan, S. S., Mak, A. D., Chan, W. C., Cheng, S. T., Shi, L., Wang, D., & Lam, L. C. (2015). Would transcranial direct current stimulation (tDCS) enhance the effects of working memory training in older adults with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 479. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0999-0>
- 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/Mid Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences*, 12(5), 562. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI12050562/S1>
- Chu, C. S., Li, C. T., Brunoni, A. R., Yang, F. C., Tseng, P. T., Tu, Y. K., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Thompson, T., Rajji, T. K., Yeh, T. C., Tsai, C. K., Chen, T. Y., Li, D. J., Hsu, C. W., Wu, Y. C., Yu, C.

- L., & Liang, C. S. (2021). Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *92*(2), 195–203. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323870>
- 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: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *27*(3), 285–309. <https://doi.org/10.1177/1073858420936167>
- Cogo-Moreira, H., Krance, S. H., Black, S. E., Herrmann, N., Lanctôt, K. L., MacIntosh, B. J., Eid, M., Swardfager, W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2021). Questioning the meaning of a change on the Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Noncomparable scores and item-specific effects over time. *Assessment*, *28*(6), 1708–1722. <https://doi.org/10.1177/1073191120915273>
- Corrales-Quispiricra, C., Engracia Gadea, M., & Espert, R. (2020). Transcranial direct current stimulation and speech therapy intervention in people with aphasia: A systematic review of the literature. *Revista de Neurologia*, *70*(10), 351–364. <https://doi.org/10.33588/RN.7010.2019397>
- 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>
- Cristóvão, A. M., Candeias, A. A., & Verdasca, J. (2017). Social and Emotional Learning and Academic Achievement in Portuguese Schools: A Bibliometric Study. *Frontiers in psychology*, *8*, 1913. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01913>
- da Silva, E. R., Rodrigues Menezes, I. R., & Brys, I. (2022). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Memory of Elderly People with Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Central Nervous System Disease*, *14*, 1–11. <https://doi.org/10.1177/11795735221106887>
- Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, *14*(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Deus, Y. J., Deví, B. J., & Sáinz, P. (2018). *Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer*. (1ª ed.). Síntesis.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., Dale, A. M., Stern, C. E., Blacker, D., Albert, M. S., & Sperling, R. A. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of neurology*, *56*(1), 27–35. <https://doi.org/10.1002/ana.20163>

- Doroszkievicz, J., Groblewska, M., & Mroczo, B. (2022). Molecular Biomarkers and Their Implications for the Early Diagnosis of Selected Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS23094610>
- Dubois, B., Picard, G., & Sarazin, M. (2009). Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 135–139. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/bdubois>
- Fan, D., Liu, T., Jiang, J., Kochan, N. A., Wang, Y., Brodaty, H., Sachdev, P. S., & Wen, W. (2022). Cognitive decline is associated with frequency-specific resting state functional changes in normal aging. *Brain imaging and behavior*, 16(5), 2120–2132. <https://doi.org/10.1007/s11682-022-00682-1>
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., Cogiamanian, F., Barbieri, S., Scarpini, E., & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493–498. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000317060.43722.A3>
- Forn, C. (2020). *Manual de neuropsicología*. Ediciones Pirámide.
- Gandhi, M. H., & Mukherji, P. (2023). Learning Theories. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., and Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 117, 845–850. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
- Gazzaniga, M., Heatherton, T. F., & Halpern, D. F. (2015). *Psychological Science: Fifth International Student Edition*. W. W. Norton & Company. https://books.google.com/books/about/Psychological_Science.html?hl=es&id=6kreCgAAQBAJ
- Goethals, I., Audenaert, K., Van de Wiele, C., & Dierckx, R. (2004). The prefrontal cortex: insights from functional neuroimaging using cognitive activation tasks. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31(3), 408–416. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1382-z>
- Golubev, A. G. (2021). An essay on the nominal vs. real definitions of aging. *Biogerontology*, 22(4), 441–457. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09926-x>
- Gonzalez-Ortiz, F., Turton, M., Kac, P. R., Smirnov, D., Premi, E., Ghidoni, R., Benussi, L., Cantoni, V., Saraceno, C., Rivolta, J., Ashton, N. J., Borroni, B., Galasko, D., Harrison, P., Zetterberg, H., Blennow, K., & Karikari, T. K. (2023). Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. *Brain: a journal of neurology*, 146(3), 1152–1165. <https://doi.org/10.1093/brain/awac407>
- Gostolupce, D., Lay, B. P. P., Maes, E. J. P., & Iordanova, M. D. (2022). Understanding Associative Learning Through Higher-Order Conditioning. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 16, 845616. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.845616>

- Grochowalski, J. H., Liu, Y., & Siedlecki, K. L. (2016). Examining the reliability of ADAS-Cog change scores. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 23(5), 513–529. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1127320>
- Gunes, S., Aizawa, Y., Sugashi, T., Sugimoto, M., & Rodrigues, P. P. (2022). Biomarkers for Alzheimer's Disease in the Current State: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4962. <https://doi.org/10.3390/ijms23094962>
- Guo, J., Huang, X., Dou, L., Yan, M., Shen, T., Tang, W., & Li, J. (2022). Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1, 7(1), 1–40. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Wiley.
- Houwer, J., Barnes-Holmes, D., & Moors, A. (2013). What is learning? On the nature and merits of a functional definition of learning. *Psychonomic bulletin & review*, 20(4), 631–642. <https://doi.org/10.3758/s13423-013-0386-3>
- 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(5), 1222–1228. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2019.06.003>
- Ioannou, A., Anastassiou-Hadjicharalambous, X. (2021). Non-associative Learning. In: Shackelford, T., Weekes-Shackelford, V.A. (Eds) *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19650-3_1027
- Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., & Ramírez, M. J. (2021). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(1), 39–50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
- Josselyn, S. A., & Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6473), eaaw4325. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4325>
- Kang, W., Pineda Hernández, S., & Mei, J. (2021). Neural Mechanisms of Observational Learning: A Neural Working Model. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 609312. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.609312>
- Kemoun, P., Ader, I., Planat-Benard, V., Dray, C., Fazilleau, N., Monsarrat, P., Cousin, B., Paupert, J., Ousset, M., Lorsignol, A., Raymond-Letron, I., Vellas, B., Valet, P., Kirkwood, T., Beard, J., Pénicaud, L., & Casteilla, L. (2022). A gerophysiology perspective on healthy ageing. *Ageing Research Reviews*, 73, 101537. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101537>

- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, 18(11), 1106–1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- 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>
- Knotkova, H., Nitsche, M. A., Bikson, M., & Woods, A. J. (2019). *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-95948-1>
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Krellman, J. W., & Mercuri, G. (2023). Cognitive Interventions for Neurodegenerative Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 23(9), 461–468. <https://doi.org/10.1007/S11910-023-01283-1>
- Kwan, R., & Mafe, C. (2016). Rote learning: a necessary evil. *Advances in medical education and practice*, 7, 429–432. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S115838>
- Langille, J. J., & Brown, R. E. (2018). The Synaptic Theory of Memory: A Historical Survey and Reconciliation of Recent Opposition. *Frontiers in systems neuroscience*, 12, 52. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00052>
- Liu, C., Herrmann, N., Gallagher, D., Rajji, T. K., Kiss, A., Vieira, D., & Lanctôt, K. L. (2020). A Pilot Study Comparing Effects of Bifrontal Versus Bitemporal Transcranial Direct Current Stimulation in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease. *The Journal of ECT*, 36(3), 211–215. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000639>
- Liu, J. (2017). Aging mechanisms and intervention targets. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 44, 3–8. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12896>
- Lu, H., Chan, S. S. M., Chan, W. C., Lin, C., Cheng, C. P. W., & Linda 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(10), 1938–1948. <https://doi.org/10.1002/acn3.50823>
- Maragall, P. (2020, December 14). ¿A qué áreas del cerebro afecta la enfermedad de Alzheimer? <https://blog.fpmaragall.org/areas-del-cerebro>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to

- Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meinzer, M., Lindenberger, 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: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(9), 1032–1040. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2014.07.159>
- Mendo-Lázaro, S., León-Del-Barco, B., Polo-Del-Río, M. I., & López-Ramos, V. M. (2022). The Impact of Cooperative Learning on University Students' Academic Goals. *Frontiers in psychology*, 12, 787210. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.787210>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (2019). *Plan integral de Alzheimer (octubre 2019)*. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- Mukhalalati, B. A., & Taylor, A. (2019). Adult Learning Theories in Context: A Quick Guide for Healthcare Professional Educators. *Journal of medical education and curricular development*, 6, 2382120519840332. <https://doi.org/10.1177/2382120519840332>
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., Trinkka, E., & Golaszewski, S. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/687909>
- National Institute on Aging (NIA). (21 de diciembre de 2023). *Memoria, olvido, y envejecimiento*. <https://www.nia.nih.gov/espanol/memoria/memoria-olvido-envejecimiento>
- National Institute on Aging (NIA). (5 de abril de 2023). *Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer*. <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/enfermedad-alzheimer>
- 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., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>
- Organización Mundial de la Salud. (2020, December 14). *Propuesta de la Década del Envejecimiento Saludable*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020rev-es.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_28&download=true

- Organización Mundial de la Salud. (2022, October 1). *Envejecimiento y Salud*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Paré D. (2002). Mechanisms of Pavlovian fear conditioning: has the engram been located?. *Trends in neurosciences*, 25(9), 436–438. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)02243-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02243-9)
- Philippen, S., Hanert, A., Schönfeld, R., Granert, O., Yilmaz, R., Jensen-Kondering, U., Splittgerber, M., Moliadze, V., Siniatchkin, M., Berg, D., & Bartsch, T. (2024). Transcranial direct current stimulation of the right temporoparietal junction facilitates hippocampal spatial learning in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 157, 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.11.003>
- Pilloni, G., Charvet, L. E., Bikson, M., Palekar, N., & Kim, M. J. (2022). Potential of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer's Disease: Optimizing Trials Toward Clinical Use. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 18(4), 391–400. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.4.391>
- Pini, L., Pizzini, F. B., Boscolo-Galazzo, I., Ferrari, C., Galluzzi, S., Cotelli, M., Gobbi, E., Cattaneo, A., Cotelli, M. S., Geroldi, C., Zanetti, O., Corbetta, M., van den Heuvel, M., Frisoni, G. B., Manenti, R., & Pievani, M. (2022). Brain network modulation in Alzheimer's and frontotemporal dementia with transcranial electrical stimulation. *Neurobiology of Aging*, 111, 24–34. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2021.11.005>
- Pérez Díaz, J., Abellán García, A., Aceituno Nieto, P., & Ramiro Fariñas, D. (2020). *Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos* (Informe Envejecimiento en red no. 25). Madrid. 39p. [Fecha de publicación: 12/03/2020]. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>
- Ramirez, A., & Arbuckle, M. R. (2016). Synaptic Plasticity: The Role of Learning and Unlearning in Addiction and Beyond. *Biological psychiatry*, 80(9), e73–e75. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.09.002>
- Rich, T. L., & Gillick, B. T. (2019). Electrode Placement in Transcranial Direct Current Stimulation-How Reliable Is the Determination of C3/C4?. *Brain sciences*, 9(3), 69. <https://doi.org/10.3390/brainsci9030069>
- 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(11), 2443–2454. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00657
- Sah, P., Westbrook, R. F., & Lüthi, A. (2008). Fear conditioning and long-term potentiation in the amygdala: what really is the connection?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 88–95. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.020>

- Sanches, C., Stengel, C., Godard, J., Mertz, J., Teichmann, M., Migliaccio, R., & Valero-Cabré, A. (2021). Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. *Frontiers in aging neuroscience*, *12*, 578339. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.578339>
- Sánchez-Meca, J. (2022). Revisiones sistemáticas y metaanálisis en Educación: un tutorial. *RiiTE Revista Interuniversitaria de Investigación En Tecnología Educativa*, 5–40. <https://doi.org/10.6018/RIITE.545451>
- 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/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.12.010>
- Satorres, E., Meléndez, J. C., Pitarque, A., Real, E., Abella, M., & Escudero, J. (2022). Enhancing Immediate Memory, Potential Learning, and Working Memory with Transcranial Direct Current Stimulation in Healthy Older Adults. *International journal of environmental research and public health*, *19*(19), 12716. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912716>
- Satorres, E., Escudero Torrella, J., Real, E., Pitarque, A., Delhom, I., & Melendez, J. C. (2023). Home-based transcranial direct current stimulation in mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease. A randomised, single-blind, controlled-placebo study. *Frontiers in psychology*, *13*, 1071737. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1071737>
- Scager, K., Boonstra, J., Peeters, T., Vulperhorst, J., & Wiegant, F. (2016). Collaborative Learning in Higher Education: Evoking Positive Interdependence. *CBE life sciences education*, *15*(4), ar69. <https://doi.org/10.1187/cbe.16-07-0219>
- Sejnowski T. J. (1999). The book of Hebb. *Neuron*, *24*(4), 773–776. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81025-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81025-9)
- Šimko, P., Kent, J. A., & Rektorova, I. (2022). Is non-invasive brain stimulation effective for cognitive enhancement in Alzheimer's disease? An updated meta-analysis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *144*, 23–40. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2022.09.010>
- Skinner, B. F. (1974). *About behaviour*. Alfred A. Knopf.
- Solomons, C. D., & Shanmugasundaram, V. (2020). Transcranial direct current stimulation: A review of electrode characteristics and materials. *Medical engineering & physics*, *85*, 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.09.015>
- Sridhar, S., Khamaj, A., & Asthana, M. K. (2023). Cognitive neuroscience perspective on memory: overview and summary. *Frontiers in human neuroscience*, *17*, 1217093. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1217093>

- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of aging*, 83, 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>
- Sun, W., Song, J., Dong, X., Kang, X., He, B., Zhao, W., Li, Z., Feng, Z., & Chen, X. (2022). Bibliometric and visual analysis of transcranial direct current stimulation in the web of science database from 2000 to 2022 via CiteSpace. *Frontiers in human neuroscience*, 16, 1049572. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.1049572>
- Teselink, J., Bawa, K. K., Koo, G. K., Sankhe, K., Liu, C. S., Rapoport, M., Oh, P., Marzolini, S., Gallagher, D., Swardfager, W., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2021). Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. *Ageing research reviews*, 72, 101499. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101499>
- Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R., & Smith, A. D. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Frontiers in neuroscience*, 11, 641. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00641>
- Quintanilla, L., García, M. C., Rodríguez, R., Fontes de Gracia, S., y Sarriá, E. (2020). *Fundamentos de Investigación en Psicología* (2ª Ed.). UNED.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual review of biomedical engineering*, 9, 527–565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Wang, X., Tian, L. (2024) Transcranial direct current stimulation for global cognition in Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, 45, 883–895. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07162-4>
- Webb, S. A. (2012). Receptive Learning. In N. M. Seel (Ed.), *Encyclopedia of the Sciences of Learning* (pp. 2539-2541). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1428-6_998
- Weiner, B. J., Lewis, C. C., Stanick, C., Powell, B. J., Dorsey, C. N., Clary, A. S., Boynton, M. H., & Halko, H. (2017). Psychometric assessment of three newly developed implementation outcome measures. *Implementation science: IS*, 12(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0635-3>

- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Welke, L. A., Moore, T. L., Rosene, D. L., Killiany, R. J., & Moss, M. B. (2023). Prefrontal and medial temporal interactions in memory functions in the rhesus monkey. *Behavioral neuroscience*, 137(3), 211–222. <https://doi.org/10.1037/bne0000556>
- 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 : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Yavari, F., Jamil, A., Mosayebi Samani, M., Vidor, L. P., & Nitsche, M. A. (2018). Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)-An introduction. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 85, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>
- Yardley, S., Teunissen, P. W., & Dornan, T. (2012). Experiential learning: transforming theory into practice. *Medical teacher*, 34(2), 161–164. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2012.643264>
- Yu, T. W., Lane, H. Y., & Lin, C. H. (2021). Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 8208. <https://doi.org/10.3390/ijms22158208>
- Živanović, M., Paunović, D., Konstantinović, U., Vulić, K., Bjekić, J., & Filipović, S. R. (2021). The effects of offline and online prefrontal vs parietal transcranial direct current stimulation (tDCS) on verbal and spatial working memory. *Neurobiology of learning and memory*, 179, 107398. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107398>
- Zlotnik, G., & Vansintjan, A. (2019). Memory: An Extended Definition. *Frontiers in psychology*, 10, 2523. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02523>

Anexos

Anexo A. Manual de codificación

Variables	Definición	Codificación y abreviaturas
Población objetivo: Sujetos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA)	<p>Enfermedad neurodegenerativa progresiva, que se caracteriza por la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares (Breijyeh & Karaman, 2020).</p> <p>La progresión de la enfermedad forma parte de un continuo que está dividido en diferentes estadios (Alzheimer Association, 2023).</p> <p>-Los sujetos experimentales que forman parte de las investigaciones revisadas han sido diagnosticados formalmente según los criterios del DSM o el NINCDS-ARDA.</p>	<p>-Deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer</p> <p>-Probable demencia por enfermedad de Alzheimer</p> <p>-Demencia leve o moderada por enfermedad de Alzheimer</p>
Memoria	<p>La memoria se cómo la capacidad del sistema nervioso para retener y recuperar habilidades y conocimientos (Gazzaniga et al., 2015; Zlotnik & Vansintjan,2019).</p>	<p>-Memoria de reconocimiento</p> <p>-Memoria de reconocimiento visual</p> <p>-Memoria de trabajo</p>

(Continúa en la siguiente página)

		-Memoria verbal
		-Memoria Semántica
		-Memoria
Aprendizaje	El aprendizaje se define como un cambio conductual producto de la experiencia (Houwer et al, 2013)	-Aprendizaje
Instrumentos de medida	Las pruebas que se utilizaron para medir los procesos cognitivos se especificaron en cada trabajo, según: - El tipo de memoria estudiado (de reconocimiento, visual, semántica, de trabajo, verbal, lógica y proceso de memoria). -Aprendizaje	-Memoria de reconocimiento Subpruebas ADAS- Cog: -Tarea de reconocimiento de palabras - Tarea de recuerdo de palabras -Tarea de recuerdo de instrucciones -Memoria de reconocimiento visual -Tarea de reconocimiento y atención visual (Tarea de Posner: versión señal endógena) IBV software. - Tarea de memoria visual IBV software. -Test de la figura del Rey

(Continúa en la siguiente página)

-Memoria de trabajo

- Tarea Span de dígitos directo e inverso (WAIS)
- Tarea N-2-back-adaptada
- Prueba de Bloqueo de Corsi

-Memoria verbal

- Test de California de Aprendizaje Verbal
- Seoul Verbal Learning Test
- Prueba de aprendizaje y memoria verbal

-Memoria Lógica

- Test de Memoria Lógica

-Memoria Semántica

- Test de Boston
- Test de Alteración de memoria
- Test de Memoria Lógica

-Memoria

- Story recall test Rey Auditory
- Test de la Figura del rey
- Test de Dígitos directo e inverso (WAIS).
- Verbal Learning Test
- Paired Associated Learning Test

-Aprendizaje

- Virtual Water Maze Test
- TAVEC

Tipos de diseño según el momento de realización de la tarea	-Diseño online: los participantes realizan una tarea, mientras reciben la estimulación (Thair et al., 2017).	-Online
	-Diseño offline: los participantes permanecen inactivos durante la estimulación (Thair et al., 2017).	-Offline

Tipos de diseño experimental	-Diseños experimentales con grupos aleatorios: los participantes son asignados a diferentes condiciones experimentales (Quintilla et al., 2020).	-Grupos aleatorios
	-Diseños cruzados: los participantes son sometidos a todas las condiciones experimentales (Quintilla et al., 2020).	-Diseños cruzados

(Continúa en la siguiente página)

Condiciones experimentales según la polaridad del electrodo

-AtDCS: electrodo anódico (Knotkova et al., 2019).

-CtDCS: electrdodo catódico (Knotkova et al., 2019).

-Sham Condition: se administra a los participantes unos segundos de estimulación, al comienzo y al final del periodo de tiempo programado para imitar las sensaciones cutáneas (picazón y hormigueo) que tienden a informarse dentro de los primeros momentos de encendido (Gandina et al., 2006; Živanović et al., 2021).

Polaridad del electrodo

-Anódica o electrodo activo (AtDCS): Se utiliza para despolarizar la neurona y aumentan la probabilidad de que se produzcan potenciales sinápticos excitatorios (Knotkova et al., 2019)

-AtDCS

-CtDCS

-Catódica o negativa (CtDCS): la neurona se hiperpolariza y disminuye la probabilidad de que se produzcan los potenciales excitatorios (Knotkova et al., 2019).

(Continúa en la siguiente página)

Intensidad	La tDCS implica la administración de una corriente eléctrica de baja intensidad (Pilloni et al., 2022). Se mide en amperios (mA).	
Área de estimulación	<p>Área que es objetivo de estimulación, a la que a través de la tDCS se intenta modular de manera espontánea la actividad de la red neuronal (Knotkova et al., 2019).</p> <p>- Se especificó según:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) La corteza, zona o el lóbulo a estimular 2) Zona derecha o izquierda 3) Si la estimulación era bilateral o bihemisférica (estimulación dual de las dos cortezas) o unilateral. 	<p>-Corteza prefrontal (CPF)</p> <p>-Corteza Prefrontal dorsolateral (CPFDL)</p> <p>-Corteza Temporal (CTL)</p> <p>-Giro frontal (GF)</p> <p>- Región cortical intersección de la parte posterior del GTS y la circunvolución</p>
Posición del electrodo	Para determinar la localización de los electrodos se utiliza el sistema internacional 10-20 (Klem et al., 1999). Las coordenadas se definen según la zona del cerebro a estimular y una cifra par o impar dependiendo de si se encuentra en el hemisferio izquierdo o derecho (Klem et al., 1999).	<p>Según la zona en la que se encuentren (Klem et al., 1999):</p> <p>Prefrontal: Fp</p> <p>Frontal: F</p> <p>Central: C</p> <p>Temporal: T</p> <p>Parietal: P</p> <p>Occipital: O</p>

(Continúa en la siguiente página)

-Codificación numérica (Klem et al., 1999)

Hemisferio izquierdo: cifra impar

Hemisferio derecho: cifra par

Tamaño del electrodo	Área que ocupan los electrodos (cm ²).
Número de sesiones	Cantidad de sesiones que recibieron los sujetos experimentales.
Edad media de los pacientes	Refleja la edad media de los participantes que forman parte de la investigación.
Proporción hombres y mujeres	Cantidad de hombres y mujeres en la muestra de cada investigación.
Tamaño muestral	Cantidad de sujetos que participaron en las diferentes investigaciones.
Año de publicación	Fecha en la que se publicó el artículo.
Autor/a	Autor principal de la investigación.
País de publicación	País donde se llevó a cabo el trabajo.
Revista de publicación	Revista donde fueron publicados los artículos.

(Continúa en la siguiente página)

Factor de impacto

Importancia de la publicación en la comunidad científica
(índice numérico).

Se constaron también los cuartiles (Q) que indica la
relevancia de la revista.

(Continúa en la siguiente página)