



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR  
CORRIENTE DIRECTA COMO TERAPIA SINÉRGICA A LA  
ESTIMULACIÓN COGNITIVA EN MEMORIA DE TRABAJO,  
FLUIDEZ VERBAL Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO EN  
EL DETERIORO COGNITIVO LEVE DE TIPO AMNÉSICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN NEUROCIENCIAS

PRESENTA:

ANA GABRIELA OCAMPO ROMERO

DIRECTORA:

DRA. RUTH ALCALÁ LOZANO

CDMX, 2023.



Facultad de Medicina





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

1. DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL).....	16
1.1 Definición.....	16
1.2 Prevalencia .....	19
1.3 Valoración diagnóstica .....	20
2. FUNCIONES EJECUTIVAS EN DCLA.....	25
2.1 Funciones ejecutivas (FE).....	25
2.2 Memoria de trabajo (MT).....	27
2.3 Fluidez verbal (FV) .....	28
2.4 Velocidad de procesamiento (VP).....	30
3. MEDIDAS TERAPEÚTICAS .....	32
3.1 Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS).....	34
3.2 Estimulación cognitiva (CS).....	39
3.3 La tDCS y la CS como terapia sinérgica en DCL.....	42
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	45
III. JUSTIFICACIÓN.....	45
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	46
V. HIPÓTESIS .....	46
VI. OBJETIVO .....	46
1. OBJETIVO GENERAL .....	46
VII. MATERIALES Y MÉTODOS .....	47

1. TIPO DE ESTUDIO.....	47
2. MUESTRA .....	47
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	48
<i>Criterios de inclusión</i> .....	48
<i>Criterios de exclusión</i> .....	48
<i>Criterios de eliminación</i> .....	49
<b>VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>49</b>
4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES .....	50
5. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	51
<i>Aplicación de la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)</i> .....	52
<i>Aplicación de la estimulación cognitiva (CS)</i> .....	54
6. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	55
37. ANÁLISIS DE DATOS .....	57
<b>IX. RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
<i>Descripción de la muestra estudiada</i> .....	60
<i>Descripción del desempeño en SCIP-S</i> .....	66
<i>Memoria de Trabajo</i> .....	67
<i>Fluidez Verbal</i> .....	68
<i>Velocidad de Procesamiento</i> .....	69
<i>Cálculo del poder en MT, FV y VP</i> .....	70
<b>X. DISCUSIÓN .....</b>	<b>71</b>

XI. LIMITACIONES .....	79
XII. CONCLUSIONES.....	80
XIII. PERSPECTIVAS.....	81
XIV. REFERENCIAS.....	82

## RECONOCIMIENTO



### INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

El presente proyecto fue realizado en el Instituto Nacional de Psiquiatría  
“Ramón de la Fuente Muñiz” bajo la supervisión de la Subdirección de  
Investigaciones Clínicas y el invaluable apoyo del  
Laboratorio de Neuromodulación.

## Abreviaturas

CPF	Corteza Prefrontal
CPFDL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
CS	Estimulación Cognitiva
CT	Entrenamiento Cognitivo
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DCLa	Deterioro Cognitivo Leve de Tipo Amnésico
DCLam	Deterioro Cognitivo Leve de Tipo Amnésico Multidominio
DCLna	Deterioro Cognitivo Leve de Tipo No Amnésico
DCLnam	Deterioro Cognitivo Leve de Tipo No Amnésico Multidominio
DSM-5	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Quinta Edición
EA	Enfermedad de Alzheimer
FE	Funciones Ejecutivas
FV	Fluidez Verbal
F3	Ánodo ubicado en la CPFDL
F4	Cátodo ubicado en la CPFDL
Fp2	Ánodo ubicado en el margen supraorbitario derecho
NIA-AA	Instituto Nacional del Envejecimiento Estadounidense y la Asociación de Alzheimer
NIBS	Técnicas de Estimulación Cerebral No Invasiva
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
MoCA	Evaluación Cognitiva de Montreal

MT	Memoria de Trabajo
SB	Sustancia Blanca
SCIP-S	Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría
tDCS	Estimulación Transcraneal de Corriente Directa
TMS	Estimulación Magnética Transcraneal
TNL	Trastorno Neurocognitivo Leve
VP	Velocidad de Procesamiento

## JURADO

Dr. Federico Bermúdez Rattoni	Presidente
Dra. Ruth Alcalá Lozano	Secretaria
Dr. Eduardo Adrián Garza Villarreal	Vocal
Dra. Azalea Reyes Aguilar	Suplente
Mtra. Isabel Torres Knoop	Suplente

## Agradecimientos personales

A mis papás, Ma. Inés Romero Flores y Luis Alfredo Ocampo Alarcón, por otorgarme la educación y los principios que me hacen ser quién soy hoy en día. Su amor incondicional ha sido el pilar para llevar a cabo mis sueños y aspiraciones. Los amo demasiado.

A mi hermana menor, Daniela Merced Ocampo Romero, por transmitirme su calidez a lo largo de la vida en cada palabra y abrazo. Mi pequeña gran inspiración.

A mis tías, Gloria María del Carmen Romero Flores y Ma. del Rosario Romero Flores, por escucharme y mediante sus enseñanzas, formar parte de mi crecimiento. Las admiro mucho.

A mi Nana, Josefina Bautista Salinas, por guiarme desde que era una niña y compartirme de su sabiduría que, indudablemente, es trascendental.

A todos los que estuvieron conmigo en esta etapa y me brindaron de múltiples enseñanzas.

A la vida, por permitirme culminar una de mis grandes metas como universitaria.

## Agradecimientos académicos

A el Dr. Erick Escartín, por ser parte crucial durante la etapa de ingreso a la Licenciatura y compartirme de su vasto conocimiento sobre el campo de la investigación. Es un gusto poder seguir aprendiendo de su saber.

A los Docentes de la Licenciatura en Neurociencias, por ofrecerme una formación interdisciplinaria. Especialmente a la Coordinación, por su amabilidad al resolver mis dudas durante el proceso de titulación.

A mis compañeros y amigos de la carrera: Monse, Luz, Allan, Habs, Alex, Xare, Apolinar, José Carlos, Ale, Regina y Andy, quienes hicieron amena esta trayectoria universitaria. Los quiero mucho.

A el Dr. J. Alfredo Saldívar, por su paciencia y tener una inmensa disposición al dirigirme durante mis prácticas profesionales. Si bien, la pandemia nos impidió llevar a cabo un proyecto de forma presencial, siempre estuvimos listos para generar conocimiento a la distancia.

A la Dra. Laura Ramos, por ser una singular asesora, ya que a través de sus enseñanzas pude descubrir durante el servicio social mi vocación por la investigación clínica. Como resultado de nuestro trabajo en equipo, es de resaltar con orgullo que fuimos acreedoras del Premio al Servicio Social “Dr. Gustavo Baz Prada 2022” de la Licenciatura en Neurociencias, distinción que nos alienta a continuar mejorando como profesionistas.

A mi comité sinodal, a el Dr. Federico Bermúdez, la Dra. Ruth Alcalá, el Dr. Eduardo Garza, la Dra. Azalea Reyes y la Mtra. Isabel Torres, por sus valiosos comentarios y sugerencias que permitieron enriquecer el manuscrito del presente trabajo.

Al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM), en particular al Laboratorio de Neuromodulación: a mi directora de tesis, la Dra. Ruth Alcalá, por confiar en mí, nutrirme de su valioso conocimiento y proporcionarme un sinfín de herramientas para mi desarrollo como ser humano y profesionalista. Siempre estaré más que agradecida por las oportunidades concedidas.

A el Psic. Erik Morelos, la Mtra. Rocio Carmona, la Dra. Yvonne Flores y la Enf. Lorena Ávila, por instruirme mediante su profesionalismo la importancia de la perseverancia en lo que a uno le apasiona ante cualquier circunstancia.

A las amigas del INPRFM que conocí durante esta etapa: Adriana S. Millán, Denise Gómez, Vanessa Torres, Paola Aguilar y Tania Macal. Por esos días donde su apoyo nunca me ha hecho falta.

Finalmente, gracias infinitas a todos los participantes y pacientes que formaron parte de este proyecto. Sin su compromiso y entusiasmo la ejecución de este trabajo no hubiera sido posible.

## Resumen

El deterioro cognitivo leve (DCL) se caracteriza por la presencia de una alteración en uno o más dominios cognitivos que se objetivan mediante pruebas neuropsicológicas en donde las actividades de la vida diaria se encuentran preservadas o con mínimas alteraciones y los déficits cognitivos no se explican mejor por otra condición. El DCL se distingue en el tipo amnésico (DCLa), cuando hay una pérdida en la capacidad para recordar información almacenada; amnésico multidominio (DCLam), cuando el deterioro se presenta en la memoria y otras funciones cognitivas, no amnésico (DCLna) cuando el daño ocurre en un dominio cognitivo que no es la memoria y no amnésico multidominio (DCLnam), cuando la afectación se encuentra en otros dominios y la memoria permanece intacta.

Aunque las fallas en la memoria son el sello distintivo de los pacientes con DCLa, también se han reportado afectaciones en el desempeño de las funciones ejecutivas (FE), tales como en la memoria de trabajo (MT) y fluidez verbal (FV), mientras que el daño en la velocidad de procesamiento (VP) se ha estudiado de forma general en el DCL. Por otro lado, existe una prueba de tamizaje denominada Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S), que proporciona una breve evaluación sobre los déficits cognitivos, incluyendo los dominios anteriores.

Hasta el momento no existe un tratamiento específico para atender las afectaciones cognitivas en DCLa. Sin embargo, se han propuesto medidas terapéuticas como la estimulación transcraneal por

corriente directa (tDCS) y la estimulación cognitiva (CS) que, favorecen a la neuroplasticidad e impactan sobre el funcionamiento cognitivo, emocional y físico. El objetivo de esta investigación fue analizar el efecto agudo de tDCS real y placebo + CS sobre la MT, FV y VP en adultos mayores con DCLa. Estos dominios cognitivos se evaluaron con el SCIP-S y se analizaron sus puntuaciones crudas.

Para detectar la presencia de DCL se realizó la aplicación de MoCA y de esta se consideró que los participantes contaran con un puntaje total  $> 19/25$  puntos para probable DCLa. Para determinar el diagnóstico de DCLa, se aplicaron e interpretaron pruebas neuropsicológicas las cuales no se incluyen en el presente proyecto de tesis. Los pacientes ( $n=16$ ) fueron aleatorizados en 1) Grupo tDCS-real+CS y 2) Grupo tDCS-placebo+CS. La intervención consistió en aplicar 15 sesiones tDCS real o placebo + 9 sesiones de CS durante tres semanas y se aplicaron dos formas paralelas del SCIP-S antes (T0) y después de las intervenciones (T1).

Se obtuvo una mejor puntuación en VP en el grupo tDCS-real+CS en contraste con el grupo tDCS-placebo+CS en T1 con respecto a T0. Por otra parte, esto podría considerarse en estudios futuros para estudiar la influencia de otras variables, puesto que son otros dominios cognitivos los que también se están viendo afectados. Aunque los hallazgos son prometedores, se requiere de un seguimiento, un aumento de tamaño de muestra y nuevos estudios para que la tDCS+CS se establezca como una intervención para tratar las afectaciones cognitivas en MT, FV y VP en DCLa.

## Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) is characterized by the presence of an alteration in one or more cognitive domains that are objectified by neuropsychological tests where activities of daily living are preserved or with minimal alterations and the cognitive deficits are not better explained by another condition. MCI is distinguished into the amnesic type (aMCI), when there is a loss in the ability to remember stored information; multidomain amnesic (aMCI-MD), when the deterioration occurs in memory and other cognitive functions, non-amnesic (naMCI) when the damage is found in a cognitive domain that is not memory, and non-amnesic multidomain (naMCI-MD), when the affectation is in other domains and memory remains intact.

Although memory failures are the hallmark of patients with aMCI, impairments in the performance of executive functions (EF) have also been described, such as working memory (WM) and verbal fluency (VF), while that damage of processing speed (PS) has been generally studied in MCI. On the other hand, the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S) is a screening tool that provides a brief assessment of cognitive deficits, including the above domains.

Currently, there is no specific treatment for cognitive impairments in aMCI. However, therapeutic measures such as transcranial direct current stimulation (tDCS) and cognitive stimulation (CS) have been proposed, which favor neuroplasticity and impact on cognitive, emotional, and physical functioning. The aim of this investigation was to analyze the acute effect of real and sham tDCS +

CS on WM, VF and PS in older adults with aMCI. These cognitive domains were assessed with the SCIP-S and their raw scores were analyzed.

To detect the presence of MCI, MoCA was applied, and this showed that the participants had a total score > 19/25 points for probable aMCI. To determine the diagnosis of aMCI, neuropsychological tests were applied and interpreted, which are not included in this thesis. Patients (n=16) were randomized into 1) tDCS-real+CS group and 2) tDCS-sham+CS group. The intervention consisted of applying 15 real or sham tDCS sessions + 9 CS sessions for three weeks and two parallel forms of the SCIP-S were applied before (T0) and after the interventions (T1).

A better VP raw score was obtained in the tDCS-real+CS group in contrast to the tDCS-sham+CS group at T1 compared to T0. On the other hand, this could be considered in future studies to study the influence of other variables, since other cognitive domains are also being affected. Although the findings are promising, a follow-up, an increase in sample size and new studies are required for tDCS+CS to be established as an intervention to treat cognitive impairments in WM, VF and PS in aMCI.

## I. ANTECEDENTES

### 1. Deterioro cognitivo leve (DCL)

#### 1.1 Definición

El término deterioro cognitivo leve (DCL) fue introducido por Reisberg et al., en 1982 y definido por Flicker et al., en 1991 sobre la base del grado 3 de la Escala de Deterioro Global de Reisberg, misma que se desarrolló para determinar el estadio de una persona desde los primeros déficits cognitivos hasta los síntomas más graves de la demencia. No obstante, el concepto se convirtió en una nomenclatura común cuando Petersen y sus colegas de la Clínica Mayo desarrollaron los primeros criterios clínicos en 1997, los cuales se enumeraron de la siguiente manera: (1) queja de memoria, preferiblemente corroborada por un informante; (2) deterioro de la memoria objetiva para la edad y la educación; (3) función cognitiva general en gran parte normal; (4) actividades esencialmente normales de la vida diaria; y (5) sin demencia (Petersen et al., 1997).

Por otra parte, en las primeras definiciones diferenciaban entre los términos declinar cognitivo y DCL. Con respecto a declinar cognitivo se referían a un proceso continuo entre el cerebro sano y el enfermo, mientras que al DCL lo definían como un problema degenerativo que precedía a la demencia. Asimismo, se establecía que la alteración de la memoria era el problema esencial y que el resto de las funciones mentales superiores podían estar preservadas (Gutiérrez y Guzmán, 2017). Lo anterior dio pauta a definir los tipos de DCL que podían presentarse, ya que se encuentran pacientes con otras funciones cognitivas afectadas y no solo de forma exclusiva quienes tienen la memoria afectada.

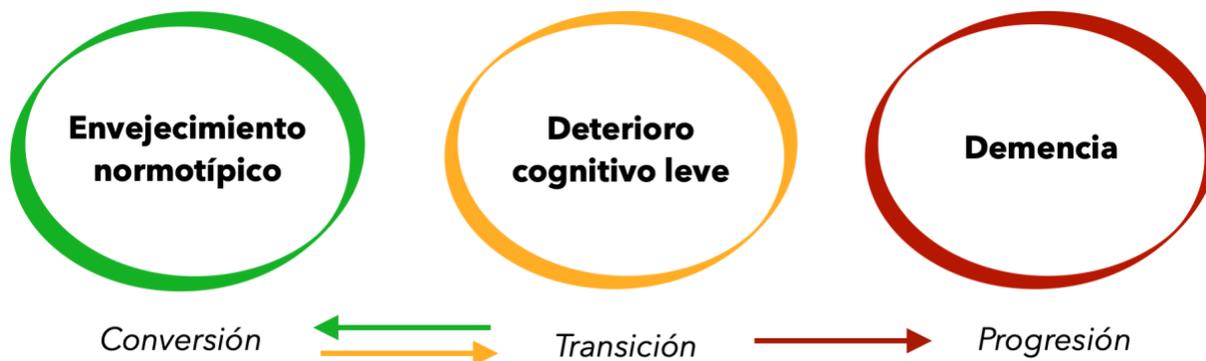
Tiempo después, Petersen en 2004 restableció la caracterización del DCL y condujo a la distinción entre la forma amnésica (DCLa) y la forma no amnésica (DCLna). Específicamente, el DCL se distingue en el tipo amnésico (DCLa), cuando hay una pérdida en la capacidad para recordar información almacenada; amnésico multidominio (DCLam), cuando el deterioro se presenta en la memoria y otras funciones cognitivas, no amnésico (DCLna) cuando el daño ocurre en un dominio cognitivo que no es la memoria y no amnésico multidominio (DCLnam), cuando la afectación se encuentra en otros dominios y la memoria permanece intacta (Sanford, 2017).

Posteriormente, las pautas presentadas por los grupos de trabajo del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) permitieron la distinción de los siguientes criterios clínicos: (1) preocupación con respecto a un cambio en la cognición del paciente, reportado por el mismo, un informante o un médico experto; (2) deterioro en uno o más dominios cognitivos en relación con la edad y el nivel educativo de una persona; (3) independencia en actividades de la vida diaria aunque les tome más tiempo realizarlas o se realicen con menor eficiencia; y, (4) sin demencia (Albert et al., 2011). De esta forma, la principal diferencia entre los criterios originales y los de la NIA-AA es que la afección puede ser en cualquier dominio cognitivo, a diferencia de los criterios originales en los que únicamente debía estar afectada la memoria.

Finalmente, la Asociación Americana de Psiquiatría en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales quinta edición (DSM-5), utilizó el término trastorno neurocognitivo leve (TNL) para describir al DCL. Los criterios clínicos para TNL incluyen: (1) evidencia de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos,

obtenidos de informes del paciente, un informante o un clínico documentado por test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, evaluación clínica cuantitativa; (2) preservación de la independencia para realizar actividades de la vida diaria; (3) los deterioros cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional; (4) los déficits cognitivos no pueden explicarse mejor por otro trastorno mental (p. ej., depresión) (APA, 2014).

En la actualidad, el término de DCL es el más ampliamente utilizado al considerar que representa la etapa preclínica de transición entre el envejecimiento normotípico y la demencia (Anderson, 2019; Flores, 2022). Por esta razón, ante un paciente con queja o sospecha de DCL, el abordaje diagnóstico debe hacerse con fundamentos clínicos y psicométricos, establecerse utilizando los criterios de la NIA-AA o DSM-5, y tomar en cuenta que el diagnóstico implica el juicio clínico posterior a realizar una exploración integral que incluya una valoración clínica, cognitiva y funcional, con especial hincapié en el comienzo, naturaleza y evolución en el tiempo de la sintomatología (Arriola et al., 2017) (Figura 1).



**Figura 1.** Representación del DCL descrita como la fase intermedia de un posible retorno al envejecimiento normal o la evolución hacia la demencia. Esquema modificado de la Tesis de Doctorado de Flores (2022).

## 1.2 Prevalencia

Establecer la prevalencia de DCL es muy importante tanto para el campo clínico como para el de investigación. Algunos estudios han demostrado que el DCL representa una condición prodrómica para el desarrollo de la demencia y establecen que anualmente la tasa de conversión de DCL a enfermedad de Alzheimer (EA), el tipo de demencia más común, es del 10 a 15 % (Farias et al., 2009; Varatharajah et al., 2019) mientras que otros estudios han encontrado una alta conversión, del 30 a 50 % en aquellos diagnosticados con DCL que retornan a un envejecimiento normotípico (Sanford, 2017; Shimada et al., 2019).

Algunos factores que se asociaron con una mayor probabilidad de conversión a la cognición normal incluyen deterioro de un solo dominio, no padecer depresión, mayor volumen del hipocampo en neuroimagen y puntajes más altos en las pruebas cognitivas (Sanford, 2017). Por ello, es importante identificar qué características del DCL permiten predecir el desarrollo de la demencia. Asimismo, su detección temprana puede favorecer la implementación de programas de prevención destinados a contrarrestarlo o ralentizar su progresión.

Por otro lado, de acuerdo con Gutiérrez y Guzmán (2017) los cambios en la definición y en los criterios diagnósticos de DCL han sido sucesivos, así como los datos obtenidos mediante pruebas neuropsicológicas, lo que ha conllevado a discrepancias en los resultados de los estudios epidemiológicos realizados en los últimos años. De tal forma que, tanto la prevalencia como las tasas de incidencia y el pronóstico evolutivo son difícilmente comparables entre sí. Lo anterior continúa sustentando la complejidad de establecer una cifra consistente con respecto al número

de casos de DCL, lo que podría resolverse al mejorar y estandarizar su definición y subtipos, así como estudiar con detalle los dominios cognitivos afectados.

Recientemente, un grupo de colaboradores realizó una revisión sistemática donde analizaron estudios con 157,035 sujetos y encontraron que la prevalencia de DCL osciló entre 1.2 y 87 %. Los resultados de la revisión mostraron una gran heterogeneidad entre los estudios debido a las diferencias en el reclutamiento de pacientes, los criterios de diagnóstico, los dominios cognitivos evaluados y otros aspectos metodológicos que explican un rango más alto de prevalencia del DCL. Esta gran heterogeneidad impide obtener una conclusión firme sobre la prevalencia de esta condición (Casagrande et al., 2022).

En México, acorde con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Gutiérrez et al., 2012) se estimó una prevalencia de DCL del 7.3 %, en adultos mayores de 60 años; cifra que no se ha actualizado en esta misma encuesta en años recientes. De forma específica, se encontró que en la población de la Ciudad de México existe una prevalencia de DCL del 3.2 % (Sosa et al., 2012). Con todo ello, resulta importante tener una imagen clara de la prevalencia del DCL y, en consecuencia, de los criterios diagnósticos utilizados. Además, es indispensable realizar una actualización de los datos de prevalencia obtenidos en nuestro país, lo que permitiría tener un panorama más certero epidemiológicamente.

### **1.3 Valoración diagnóstica**

El diagnóstico de DCL se basa en las quejas subjetivas de pérdida de memoria del paciente, quién es evaluado mediante pruebas clínicas, cognitivas o neuropsicológicas, y que suele presentar una

disminución de la función normal en conjunto con un funcionamiento diario básico sin cambios (Arriola et al., 2017). Una de las formas establecidas se basa en hacer preguntas al paciente sobre la memoria, consumo de medicamentos, estado de salud y comorbilidades (depresión, ansiedad y otros problemas de salud emocional) además de realizar entrevistas con familiares cercanos, que permiten obtener información sobre los cambios en la memoria, la personalidad y el comportamiento del paciente (Austrom y Lu, 2009). El diagnóstico se puede asegurar cuando este método se combina con pruebas adicionales como técnicas de imagen cerebral (Eshkoor et al., 2015), no obstante, aún no hay un indicador fiable a nivel neurobiológico para su detección.

El primer paso para la evaluación clínica consiste en obtener un historial clínico del paciente y confirmarlo con un informante. Si la principal preocupación cognitiva está en el dominio de la memoria, se debe enfocar en los casos de olvido que son relativamente nuevos, es decir, que aparecen aproximadamente en los últimos 6 meses a un año (Figura 2). Los pacientes a menudo describen cambios cognitivos en el dominio de la memoria cuando pueden significar problemas de atención o de lenguaje. En este punto, el especialista debe realizar un examen del estado mental y explorar los diversos dominios cognitivos utilizando pruebas de tamizaje de uso universal como la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) (Petersen, 2016).

El MoCA es una de las herramientas más utilizadas en la clínica e investigación ya que pone a prueba diversos dominios cognitivos, incluida la memoria a corto plazo, las habilidades visuoespaciales, la función ejecutiva, la atención, la concentración, el lenguaje y la orientación. Se ha informado que la sensibilidad oscila entre el 67 y el 100 % y la especificidad entre el 50 y el 95

%, lo que se debe a los distintos puntos de corte establecidos para la detección de DCL. Si bien, se considera una prueba relativamente completa, el tiempo de administración es cerca de 10 minutos y la interferencia de los niveles educativos en personas con escolaridad mayor de 12 años se considera una limitación para la detección de las fallas cognitivas (Zhuang et al., 2019). Por su naturaleza, el MoCA no determina los dominios cognitivos específicos afectados que permitan identificar el subtipo de DCL (Anderson, 2019).

Otra prueba de tamizaje denominada Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S) proporciona una rápida evaluación sobre los déficits cognitivos presentes en patologías psiquiátricas tiene como objetivo la detección de los niveles en el rendimiento cognitivo, más su finalidad no es diagnóstica. Dicho instrumento dispone de tres formas paralelas que permiten realizar medidas en repetidas evaluaciones. La duración de la administración para cada forma es de 15 minutos e incluye subpruebas de memoria de trabajo, aprendizaje verbal inmediato y diferido, fluidez verbal y velocidad de procesamiento (Pino et al., 2014). Otra fortaleza del SCIP-S es que la evaluación de los dominios se realiza con tareas de mayor complejidad y además, mide la velocidad de procesamiento.

Para descartar un estadio más avanzado como en el caso de la demencia, también es primordial evaluar la funcionalidad en los pacientes, ya que estudios reportan que esta se encuentra normalmente preservada en DCL, aunque pueden tener alguna dificultad en la realización de actividades complejas avanzadas además de tardar más tiempo en realizarlas, ser menos eficientes y cometer más errores (Petersen, 2016). Asimismo, un enfoque más completo de la evaluación

cognitiva implica que la exploración neuropsicológica de pacientes con sospecha de DCL debe ser integral, es decir, evaluar además de la falla que ha motivado la consulta, establecer el grado de afectación y si existen otros dominios cognitivos afectados.

En ninguna de las definiciones aceptadas para DCL se especifican los criterios que debe cumplir un dominio para ser considerado alterado, las puntuaciones en las pruebas cognitivas son típicamente de 1 a 1.5 desviaciones estándar por debajo de la media para su edad y nivel educativo de acuerdo con los datos normativos culturalmente apropiados. Se debe tomar en cuenta, que estas son pautas y no puntuaciones de corte (Albert et al., 2011). Es de esta manera que, en el diagnóstico de DCL se debe considerar encontrar evidencia de deficiencias a través de múltiples pruebas dentro de un dominio cognitivo (Arriola et al., 2017).

En la práctica clínica y, según los criterios de investigación para la evaluación del DCL, se sugiere realizar neuroimagen cada año con el fin de aclarar el diagnóstico. Sin embargo, el costo de los estudios de imagen cerebral limita el acceso a ellos en algunas condiciones. De manera particular, se ha determinado que la tasa de cambio de volumen, área de superficie y curvatura de las subregiones del hipocampo se consideran como biomarcadores críticos para clasificar a un paciente como convertidor de DCL a EA, con una precisión del 79,95 % (Kung et al., 2021), lo cual se debe confirmar con una evaluación clínica, cognitiva y funcional.

Otros estudios de neuroimagen considerados de utilidad son la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) y/o Tomografía por Emisión de Positrones con

Fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), los cuales se emplean para verificar la hipoperfusión (disminución del flujo sanguíneo cerebral) y el hipometabolismo de la glucosa de las cortezas temporoparietales, respectivamente. Mientras que la Resonancia Magnética Estructural (RME) ha permitido identificar la atrofia del lóbulo temporal medial (Anderson, 2019).

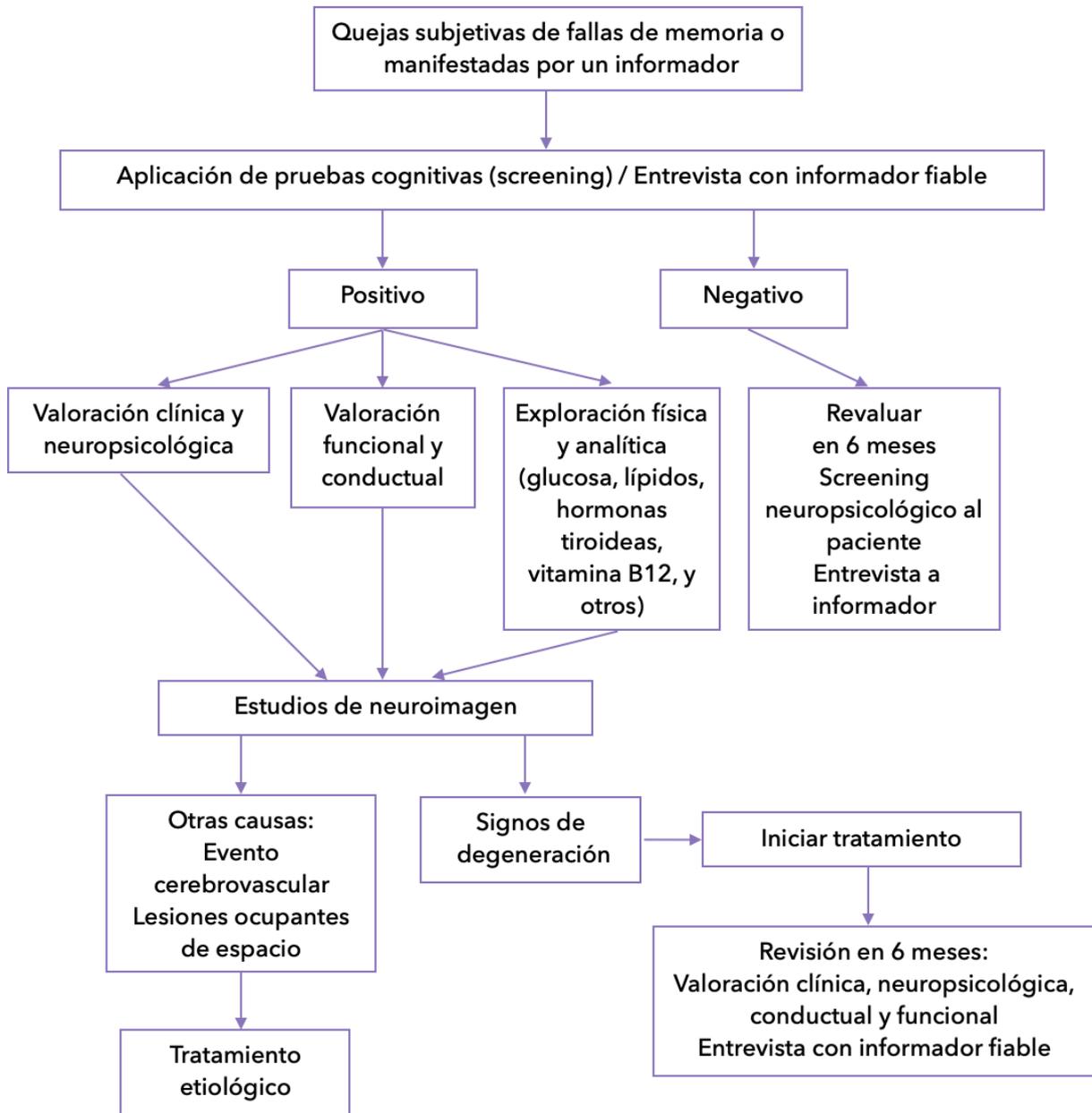


Figura 2. Algoritmo de orientación diagnóstica en DCL. Esquema modificado de Arriola et al. (2017)

## 2. Funciones ejecutivas en DCLa

### 2.1 Funciones ejecutivas (FE)

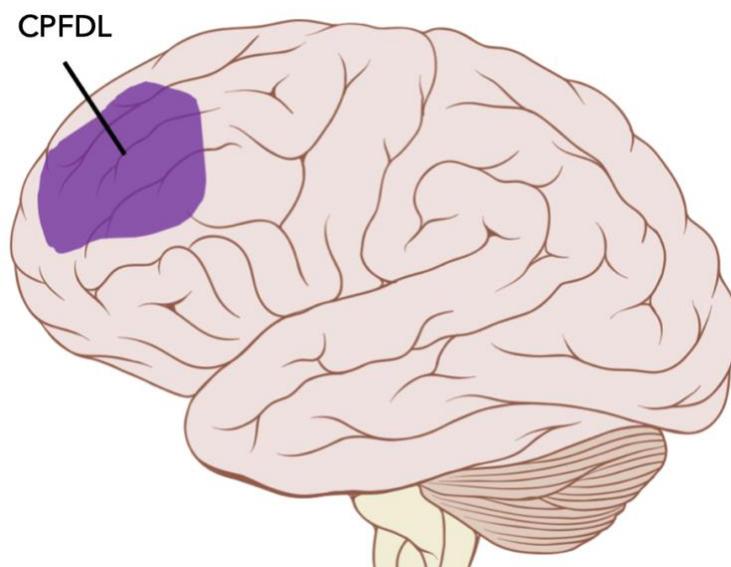
Las funciones ejecutivas (FE) son definidas como un conjunto de habilidades cognitivas que permiten planificar, iniciar, monitorizar y seleccionar comportamientos precisos para lograr objetivos (Ardila y Ostrosky, 2008). Asimismo, las FE abarcan procesos cognitivos de nivel inferior, así como procesos de nivel superior. Los primeros incluyen la memoria de trabajo (MT), la inhibición y la flexibilidad cognitiva, los cuales representan la base de los segundos y que corresponden a la planificación, el razonamiento, así como la resolución de problemas (Amunts et al., 2021).

La manera en la que influyen las FE en la memoria es mediante la monitorización, mantenimiento y manipulación de la información para ejecutarla de forma adaptativa al entorno y alcanzar metas (Tirapu y Muñoz, 2005). La literatura informa que, aunque las fallas en la memoria son el sello distintivo de los pacientes con DCLa, también se ven afectadas una variedad de tareas que se han considerado una medida de las FE (Traykov et al., 2007). Aunque no existe un consenso sobre cómo se deben evaluar las FE en el DCL, se ha encontrado una alta frecuencia de fallas ejecutivas tanto en el DCLa como en DCLna, con algunas funciones más afectadas que otras (Brandt y Manning, 2009; Reinvang et al., 2012).

Otro punto importante a considerar es que las FE tienen su base neuroanatómica en la corteza prefrontal y a su vez, poseen conexiones recíprocas con estructuras subcorticales, entre ellas el sistema límbico, que corresponde a un conjunto de regiones ubicadas por debajo de la corteza

cerebral donde se encuentra el hipocampo, cuyo papel se involucra en la consolidación de determinados tipos de memoria, entre ellos la memoria declarativa y la memoria espacial (Fernández y Flórez, 2016). Así, las FE pueden verse como una unidad que implica la activación de diversas estructuras cerebrales, por lo que es imprescindible no limitarse a una sola región.

La MT es considerada una FE (Tirapu y Muñoz, 2005). Mientras que, la fluidez verbal (FV) se asocia con la inhibición, MT, vocabulario y velocidad de procesamiento (VP) (Gustavson et al., 2019). Con respecto a la VP, esta se llega a considerar como un constructo que participa de forma activa en todas las FE ya que involucra más procesos cognitivos. Además, tiene un componente de sustancia blanca (SB) que se reduce durante el envejecimiento normotípico (Albinet et al., 2012; Nilsson et al., 2014). Para términos del presente trabajo se estudió el desempeño de MT, FV y VP, todas consideradas como parte de las FE en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) (Figura 3), las cuales se describen a continuación así como algunos de sus hallazgos en DCLa.



**Figura 3.** Vista lateral izquierda de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL). Imagen tomada y modificada de Stein (2021).

## 2.2 Memoria de trabajo (MT)

La MT se refiere al conjunto de procesos que nos permiten almacenar y manipular información temporal y realizar tareas cognitivas complejas como la comprensión del lenguaje, la lectura, el aprendizaje o el razonamiento (Chai et al., 2018). El consenso general con respecto a la MT respalda la idea de que está ampliamente involucrada en los comportamientos dirigidos a objetivos en los que la información debe retenerse y manipularse para garantizar la ejecución exitosa de la tarea. La MT tiene distintos modelos que lo explican conceptualmente; el concepto que ha sido más representativo hasta el momento fue descrito por el modelo multicomponente propuesto por Baddeley y Hitch, que revolucionó la visión rígida de la memoria que se limitaba a ser de corto plazo (D'Esposito y Postle, 2015).

El modelo multicomponente se compone de cuatro subcomponentes 1) el bucle fonológico (o la MT verbal); 2) la agenda visuoespacial (la MT visuoespacial); 3) el ejecutivo central que involucra el sistema de control atencional y 4) el "búfer episódico", considerado como un sistema de almacenamiento temporal que modula e integra información sensorial (Baddeley, 2000). Algunos autores estipulan que la MT no debe verse como una mera extensión y versión útil de la memoria a corto plazo, puesto que parece estar más estrechamente relacionada con la memoria a largo plazo activada, como sugiere Cowan (2008) quien enfatizó el papel de la atención en MT y cuyas conjeturas fueron posteriormente respaldadas por Baddeley (2010). En la actualidad, el modelo multicomponente sigue siendo el concepto más respaldado.

Se ha encontrado que la MT activa las regiones cerebrales frontoparietales, incluidas las cortezas prefrontal, cingulada y parietal. Estudios recientes han implicado posteriormente las funciones de las regiones subcorticales como el mesencéfalo y el cerebelo en la MT (Chai et al., 2018). Sin embargo, hay otros autores que indican que la comprensión actual sobre la MT, así como otros sistemas cognitivos, implica la integración funcional del cerebro como un todo; por lo que delinear claramente sus roles en múltiples componentes con sólo unas pocas regiones sirviendo como amortiguadores específicos se ha considerado poco práctico (D'Esposito y Postle, 2015), lo que resulta debatible para futuras investigaciones.

La capacidad de MT se puede evaluar mediante tareas conductuales que dan como resultado una medida cuantitativa del volumen de información retenida y manipulada. Estas tareas requieren que los participantes codifiquen listas de estímulos como letras, dígitos, palabras o imágenes e incluso ante la presencia de niveles de distracción, para su utilización en la resolución de la misma (Kirova et al., 2015). Los hallazgos sugieren que las deficiencias tempranas en la MT también son fuertes predictores de progresión de DCLa a EA (Saunders y Summers, 2011). Una propuesta es implementar un conjunto sólido de pruebas neuropsicológicas en la práctica clínica que detecten los déficits de MT a lo largo del tiempo, lo que permitiría identificar etapas de deterioro cognitivo y solicitar una intervención cognitiva (Klekociuk et al., 2014).

### **2.3 Fluidez verbal (FV)**

La FV puede definirse como la producción lingüística utilizada para valorar el acceso al léxico, las habilidades lingüísticas, la memoria semántica y el funcionamiento ejecutivo (Shao et al., 2014). Desde el punto de vista de evaluación cognitiva, son tareas en las que se requiere que los sujetos

generen tantas palabras como sea posible en un intervalo de tiempo con criterios establecidos, ya sean semánticos o fonológicos. Asimismo, la adecuada ejecución de estas pruebas depende fundamentalmente de la preservación de la capacidad lingüística (la producción correcta de palabras), de la memoria semántica (el conocimiento de la categoría solicitada) así como de la función ejecutiva (la capacidad de planificar y ejecutar la palabra solicitada) (García et al., 2019).

De forma más precisa, las tareas de FV se incluyen en la evaluación neuropsicológica, en la práctica clínica e investigación y pueden ser: 1) semánticas o categóricas (como nombres de animales) y 2) fonológicas o de letras (con una letra inicial como la "P"). En las versiones estándar de las tareas, los participantes reciben un minuto para producir tantas palabras únicas como sea posible dentro de una categoría semántica (fluidez de categoría) o comenzando con una letra dada (fluidez de letras). La puntuación del participante en cada tarea es el número de palabras únicas y correctas. Tanto en la FV semántica como la FV fonológica se exigen de estrategias ejecutivas, pero también implican diferentes demandas cognitivas (Shao et al., 2014).

Se ha descrito que las pruebas fonológicas están asociadas a áreas del lóbulo frontal, regiones implicadas en la generación de una estrategia léxica que guía la búsqueda de palabras (Birn et al., 2010). Por otro lado, las pruebas de FV semántica activan la región temporal que está relacionada con los conceptos, la información general, el conocimiento de los nombres y de las representaciones léxicas activas que a su vez permiten buscar palabras como subcategorías de conceptos (Patterson et al., 2007). Sin embargo, otro estudio más reciente indica que en una

muestra de DCL, las pruebas de FV de categoría involucraron regiones temporales y frontales, mientras que la FV de letras involucró el cerebelo y el núcleo caudado (Kwak et al., 2022).

En los adultos mayores diagnosticados con DCLa al igual que aquellos con EA, el desempeño en la FV semántica suele ser peor que en la FV de letras (Murphy et al., 2006). Por otra parte, se debate que existe una gran limitación en la investigación previa sobre las alteraciones de la fluidez en DCL que corresponde a la incapacidad de equiparar las tareas de FV por grado de dificultad, lo que lleva a obtener diferentes patrones de rendimiento. Asimismo, se menciona que la mayoría de estos estudios son transversales, y por lo tanto, no se puede asumir que un tipo de alteraciones en FV representen al DCL como un estadio preclínico a la EA (Brandt y Manning, 2009). Dicho esto, se requieren de estudios longitudinales para identificar qué tipo de FV es la más afectada en DCL, así como determinar si existe algún patrón para el diagnóstico oportuno de la demencia.

## **2.4 Velocidad de procesamiento (VP)**

La velocidad de procesamiento (VP) se define operacionalmente como la medida del tiempo requerida para responder y/o procesar información del entorno (Horning y Davis, 2012). De forma conceptual, se describe como la capacidad con la que se pueden llevar a cabo diferentes operaciones cognitivas y que presenta una reducción con el aumento de la edad al ejecutar las actividades mentales (Salthouse, 1996). La VP puede ser contextualizada y realizada mediante ejercicios a lápiz y a papel o de forma computarizada, implicando el reconocimiento de patrones visuales simples en tareas de exploración visual, pruebas que requieren la toma de decisiones sencillas al hacer cálculos aritméticos básicos o tareas de razonamiento bajo presión (Kreutzer et al., 2018; CogniFit, 2023).

Existen diversos paradigmas que evalúan la VP; las más sencillas pretenden medir el tiempo de reacción clásico, por ejemplo, ante la aparición de un estímulo. Asimismo, se pueden emplear tareas que requieren de un procesamiento mental con diferentes tareas de decisión. Estas segundas requieren un componente mayor de funcionamiento ejecutivo. Por otra parte, también se pueden presentar tareas que requieren de psicomotricidad fina. Además, estas tareas pueden aplicarse en una misma evaluación. En la interpretación clínica de las pruebas de VP se debe tener en cuenta que factores como la coordinación motora fina, la motivación, la impulsividad, la memoria visual, la habilidad de planificación o la MT pueden interferir en la realización de los tests (Pino et al., 2014).

En general, la comprensión de los cambios neuronales relacionados con la edad y asociados a DCL que afectan la VP es limitada. Esto se debe en gran parte a que la VP no es una construcción unitaria ya que es un reflejo de la actividad coordinada de múltiples redes neuronales (Eckert et al., 2010). De forma particular, se ha observado en estudios de neuroimagen que los cambios en la VP relacionados con la edad se han atribuido a disminuciones en la integridad de la sustancia blanca (SB) de la corteza prefrontal y parietal. Con ello, se ha postulado que el rendimiento de la VP depende en gran medida de las propiedades de mielinización en la SB y que se asocia con una velocidad de conducción más rápida entre las conexiones cerebrales de adultos mayores sanos (Chopra et al., 2018; Kennedy y Raz, 2009).

Si bien es cierto, aún no hay investigaciones que hablen de las alteraciones cognitivas de la VP en DCLa. De acuerdo con la literatura revisada, el más reciente pertenece a (Wadley et al., 2021),

donde encuentran que la VP se asocia de forma relevante con actividades de la vida diaria en personas con DCL y riesgo de EA en modelos que incluyen biomarcadores genéticos y de neuroimagen. Los resultados destacan el papel central de la VP en el desempeño de las tareas cotidianas entre las personas con DCL. No obstante, los autores no se centran en analizar el desempeño de la VP mediante una evaluación cognitiva, por ello sugieren la implementación de estudios que lleven a cabo una investigación más enfocada a este proceso cognitivo. Asimismo, se requiere de más investigación para que el constructo de la VP pueda considerarse bien entendido.

### **3. Medidas terapéuticas**

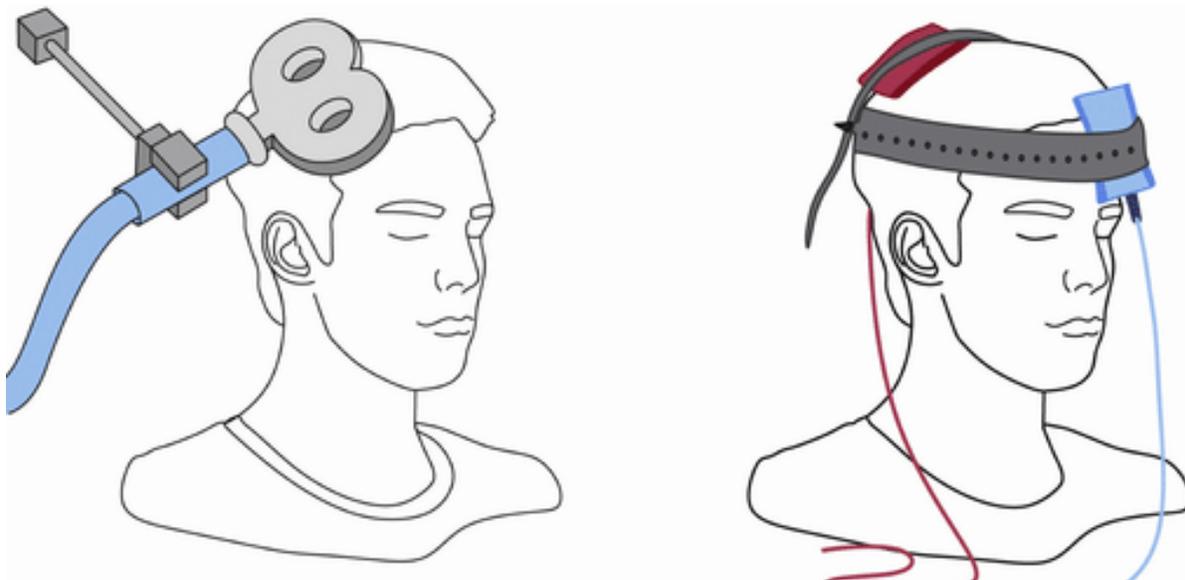
Las medidas terapéuticas para el abordaje del DCLa se consideran inespecíficas ya que las farmacológicas se enfocan al manejo de las comorbilidades, como ocurre en el caso de depresión o ansiedad. Hasta el momento, ningún fármaco ha mostrado revertir el curso del DCLa, aunque existe evidencia de que los pacientes con DCLa que son tratados con memantina desarrollan una mejor memoria semántica, por lo que se ha considerado como terapia inicial farmacológica (Ilhan Algin et al., 2017). No obstante, no se ha reportado evidencia de mejoría de este fármaco sobre las FE que se pueden ver afectadas en DCLa.

Por otro lado, las intervenciones no farmacológicas están dirigidas a la posibilidad de mejorar el desempeño cognitivo y la funcionalidad, así como a favorecer la ralentización de su evolución a demencia. De esta manera, la finalidad de estas intervenciones es mejorar el rendimiento en funciones cognitivas específicas, lo que favorece a la neuroplasticidad (WHO, 2019). La estimulación cognitiva (CS o *cognitive stimulation*, por sus siglas en inglés), tiene el objetivo

principal de mejorar el funcionamiento cognitivo, emocional y físico mediante la implementación de diversas actividades sociales (Clare & Woods, 2004).

Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva (NIBS o *non-invasive brain stimulation*, por sus siglas en inglés) con mayor evidencia comprenden esencialmente la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS o *transcranial direct current stimulation*, por sus siglas en inglés) y la estimulación magnética transcraneal (TMS o *transcranial magnetic stimulation*, por sus siglas en inglés), cuyo uso se ha descrito efectivo para modificar la función cognitiva en los síntomas de trastornos psiquiátricos y neurológicos (Herrera-Melendez et al., 2020) (Figura 3).

El uso de las NIBS se basa en la creciente evidencia que indica que, además de la alteración aguda de la actividad cortical, también provoca cambios duraderos en la conectividad neuronal, es decir, induce la neuroplasticidad (Knotkova y Rasche, 2015). A nivel celular, se ha estudiado que el flujo de calcio mediado por el receptor de glutamato N-Metil-D-Aspartato (NMDA), es un componente crítico de la plasticidad sináptica, lo que sugiere que la dinámica del calcio intracelular está involucrada en los efectos de la tDCS. Con ello, se respalda la idea de que la neuroplasticidad inducida por tDCS depende tanto del calcio como del NMDA (Herrera-Melendez et al., 2020).



**Figura 3.** De izquierda a derecha, estimulación magnética transcraneal (TMS) y estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS). Imagen tomada y modificada de Ekhtiari et al. (2019).

### 3.1 Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)

En particular, la tDCS tiene su origen como técnica en los primeros estudios experimentales sobre electricidad realizados con animales y humanos (Lippold y Redfearn, 1964; Lynn et al., 1964). En esta época se realizaron investigaciones sobre los efectos de la electricidad en el cerebro a nivel neuronal, a través de las cuales se descubrió que una estimulación eléctrica leve podía modular la función cerebral al modificar la excitabilidad cortical. De acuerdo con Brunoni et al. (2021), en la actualidad se han realizado una variedad de estudios en los que se ha aplicado tDCS a diversas afecciones psiquiátricas y neurofisiológicas tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, adicciones y recientemente, DCL.

La tDCS se caracteriza por tener una diversidad de parámetros, entre ellos la polaridad de estimulación, la posición de los electrodos, la intensidad de la corriente, la duración de la sesión y

el protocolo experimental (Thair et al., 2017). En primer lugar, la dirección de los efectos es específica de acuerdo con la polaridad de la estimulación, cuya corriente viaja desde un dispositivo portátil hasta el cerebro a través de dos electrodos. Comúnmente consta de un ánodo (carga positiva) y un cátodo (carga negativa), en donde la tDCS envía una corriente continua a la corteza cerebral, que va del ánodo al cátodo. Esta corriente inducida no es capaz de generar un potencial de acción por sí solo, pero sí modifica el potencial de la membrana neuronal e influye en el nivel de excitabilidad cortical, lo que modula la descarga neuronal espontánea (Brunoni et al., 2021).

De forma específica, la estimulación anódica aumenta la excitabilidad cortical, mientras que la estimulación catódica disminuye la excitabilidad cortical (Stagg y Nitsche, 2011). Así, se provoca un cambio en el umbral de potencial de membrana el cual modifica la probabilidad de que un potencial de acción entrante resulte en una activación postsináptica durante y después de su administración (Prehn y Flöel, 2015). En otras palabras, la corriente eléctrica fluye por el tejido cerebral de un electrodo a otro, modificando el potencial de membrana neuronal e interviene en el nivel de excitabilidad cortical, modulando la descarga neuronal espontánea.

Los electrodos se colocan utilizando el sistema 10-20 que se emplea en la monitorización de electroencefalografía (EEG), el cual permite que la ubicación de los mismos sea proporcional a la forma y el tamaño del cráneo (Utz et al., 2010). Los electrodos más utilizados tienen un tamaño de entre 25 y 35 cm<sup>2</sup> (5 × 5 cm y 5 × 7 cm). En cuanto a la posición de los electrodos, se deben asegurar en las regiones objetivo usando un gorro o bandas de goma y cubrirse con dos esponjas humedecidas con solución salina al 0,9 %. Esto evita que las sustancias químicas formadas durante

la reacción electroquímica producidas lleguen a la piel y a su vez, disminuye el nivel de impedancia, lo que corresponde a la resistencia de transmisión de la corriente eléctrica por la piel (Thair et al., 2017).

Ahora bien, la intensidad de corriente se determina en función del resultado que se investiga, así como de la población clínica a estudiar. No obstante, esta suele oscilar entre 1 y 3 miliamperios, siendo 2 miliamperios el umbral de seguridad más recomendable y el más común ante un tratamiento clínico (Brunoni et al., 2021). Por otro lado, la duración oscila entre 20-30 minutos y puede ser de una única sesión o componerse de varias sesiones de acuerdo con el protocolo (Gandiga et al., 2006). Estudios han demostrado que repetir la tDCS catódica o anódica de 30 minutos aumenta y prolonga los efectos posteriores de la tDCS de manera relevante, incluso el efecto permanece durante más de 24 horas después de la estimulación (Monte-Silva et al., 2010, 2013). Sin embargo, sus efectos a largo plazo aún son inciertos.

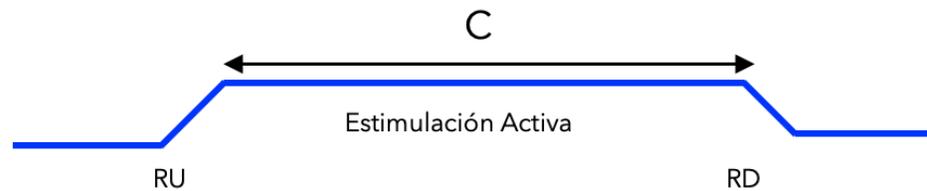
El protocolo experimental puede ser 1) offline; 2) online o 3) placebo(Figura 4). Un diseño offline se refiere a que la tarea y la tDCS no se realizan al mismo tiempo, es decir que, para hacer una comparación, el participante completa una tarea antes y después de recibir estimulación o bien, el participante solo completa la tarea después de la estimulación. En el diseño online, el participante completa la tarea mientras recibe tDCs y los efectos al resolver la tarea pueden examinarse durante la sesión de estimulación. Por último, la condición sham o placebo, actúa como control y consiste en administrar al participante unos segundos de estimulación al comienzo y al final del período de tiempo programado, donde se experimenta la sensación inicial de

picación/hormigueo, sin embargo, la duración de la estimulación es demasiado corta para inducir efectos posteriores y no provoca un cambio en la excitabilidad cortical (Thair et al., 2017).

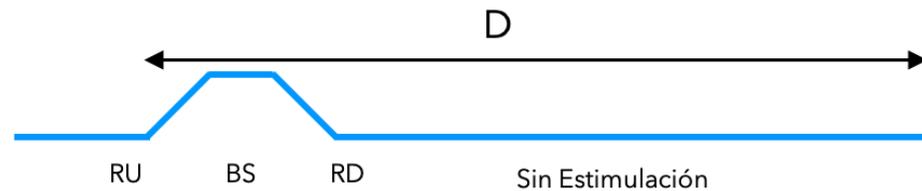
### Offline



### Online



### Sham



**Figura 4.** Representación del protocolo experimental. La estimulación offline contempla un periodo de pre-estimulación en el cual una tarea debe completarse seguido de un periodo de estimulación y después de un periodo de estimulación (A), o bien puede presentarse solo una tarea post-estimulación (B). La estimulación online corresponde a recibir la estimulación durante la tarea (C). La estimulación simulada implica el aumento gradual de la corriente (RU), seguido de un breve período de estimulación (BS) que suele ser del 3 al 5 % de la duración de la sesión online y que concluye en una disminución gradual de la corriente (RD), por lo tanto, la corriente permanece “apagada” por el resto de la sesión. La tarea se puede aplicar en cualquier momento de la sesión (D), dependiendo de si se realiza un protocolo en línea o fuera de línea. Diagrama modificado de Thair et al. (2017).

Con relación al sitio de aplicación sobre la corteza prefrontal (CPF), se sabe que esta participa en la ejecución de funciones cognitivas complejas y a su vez, determina la organización del comportamiento de los individuos (Carlén, 2017). En concreto, la CPFDL ha sido objeto de un número considerable de investigaciones con estudios que demuestran su modulación significativa

en procesos cognitivos y emocionales al intervenir con tDCS. Por ejemplo, se ha comprobado que la tDCS anódica y catódica sobre la CPFDL conduce a un mejor rendimiento cognitivo en adultos sanos, incluyendo funciones ejecutivas como MT y FV (Havela Riikka, 2020; Imburgio y Orr, 2018; Katsoulaki et al., 2017).

Por otra parte, la tDCS puede considerarse una propuesta terapéutica para el DCL ya que una revisión sistemática mostró que puede mejorar la función cognitiva general de los pacientes con EA y DCL, aunque los síntomas conductuales, la memoria por reconocimiento, la atención y las funciones ejecutivas no mejoraron notablemente (Chen et al., 2022). Además, se ha visto que el modo offline en tareas de MT es la opción facilitadora de aprendizaje más eficaz ya que en adultos sanos se encontró una mejora considerable en el rendimiento, tanto en los tiempos de reacción correctos como en las tasas de precisión, después de la tDCS offline en comparación con la tDCS online o placebo (Friehs y Frings, 2019). Lo anterior aún no se comprueba en DCLa, por lo que resulta importante su implementación en el presente trabajo.

La tDCS, de acuerdo con la evidencia, es considerada una técnica segura (Bikson et al., 2016). Los efectos adversos reportados en los ensayos clínicos se consideran leves y corresponden a sentir picazón, ardor, cefalea, fatiga u hormigueo en el sitio de aplicación o minutos después. Varios factores predisponentes aumentan el riesgo de efectos secundarios locales como alta impedancia de la piel, electrodos pequeños y secos, posición incorrecta de los electrodos y contacto con la piel, así como una predisposición alérgica. Las sesiones repetidas no aumentan el riesgo de un mayor número de efectos (Thair et al., 2017). Es así como la tDCS puede ser un tratamiento eficaz

debido a su costo relativo, portabilidad, seguridad y facilidad de uso en comparación con otros métodos de las NIBS.

### **3.2 Estimulación cognitiva (CS)**

Según Clare y Woods (2004), la terapia de CS se refiere a la participación en actividades para mejorar el funcionamiento cognitivo y social. Particularmente, es una intervención que proporciona una práctica estructurada de tareas relevantes para aspectos del funcionamiento cognitivo, como la memoria, la atención, el lenguaje o la función ejecutiva y que a su vez, combina estas actividades cognitivas con aquellas que son emocionales y físicas a través de varios elementos, haciéndolos más efectivos que los programas de un solo componente, lo que propicia a incentivar el interés de los participantes y fomentar una participación más activa (Reijnders et al., 2013).

En ocasiones, los estudios existentes utilizan de forma indistinta los términos de CS y entrenamiento cognitivo (CT, por sus siglas en inglés), sin embargo, resulta esencial diferenciar estas intervenciones ya que la CS comprende la estimulación cognitiva general y puede abarcar otros rubros como lo son la orientación hacia la realidad, la validación, la reminiscencia, la terapia multisensorial o el aprendizaje implícito (Gómez-Soria et al., 2022). Por otro lado, el CT involucra la práctica guiada en tareas estandarizadas para mejorar un aspecto específico de la cognición, donde los niveles de dificultad se ajustan según la severidad del déficit cognitivo (Dotor y Arango, 2014). Ambas intervenciones comparten en común la mejora cognitiva; la distinción radica en la variedad de enfoques que puede incluir la CS.

La CS se puede ofrecer en varias formas, incluidas las sesiones individuales o grupales, y las tareas se pueden presentar en varias modalidades, así como en formato personalizado, incluidas las versiones en lápiz y papel o computarizadas (Martin et al., 2011). Existe una amplia variación en la frecuencia y duración de las sesiones, que puede ir desde los 45-90 minutos de una a tres veces por semana (Ciarmiello et al., 2015; Juárez-Cedillo et al., 2020). Este enfoque de intervención pretende abordar el deterioro cognitivo directamente y mejorar el rendimiento en pruebas estandarizadas que engloben los dominios relevantes y estudiar los efectos sobre el desempeño de tareas específicas estimuladas durante la intervención (Martin et al., 2011).

En un meta-análisis realizado por (Kim et al., 2017), la CS ha sido identificada como una de las intervenciones no farmacológicas más populares para mejorar la cognición y calidad de vida en pacientes con demencia, sin embargo, sus efectos se reportan de pequeños a moderados debido a la amplia heterogeneidad en los entornos de estudio así como la carencia de estudios doble ciego. Por otro lado, en una revisión sistemática se ha determinado que la CS genera una mejora en dominios cognitivos específicos como memoria, orientación, lenguaje, praxis y cálculo en adultos mayores sanos o con DCL en adultos mayores  $\leq 75$  años. Asimismo, respaldan la necesidad de estudios a futuro para estudiar cuáles son los contenidos, frecuencias, duraciones, formatos, número de sesiones y estrategias de la CS más eficaces (Gómez-Soria et al., 2022).

Como ejemplo de programas de CS se encuentra el perteneciente a la “Unidad de Memoria del Ayuntamiento de Madrid” (UMAM, por sus siglas), que tiene como objetivo general mejorar la calidad de vida, mantener la capacidad funcional y conseguir la autonomía de los adultos mayores

que presentan fallas en su memoria. De este programa, existe la adaptación mexicana “Entrenamiento de Memoria y Estimulación Cognitiva para Deterioro Cognitivo Leve” del Centro de Prevención de Deterioro Cognitivo del Ayuntamiento de Madrid, el cual favorece hábitos mediante estrategias empleadas en grupo, fomentando así una participación activa (Montejo et al., 2001).

El material fue diseñado para 21 sesiones, de las cuales existe la versión para la fase aguda y de mantenimiento, esta última fase correspondiente al proyecto en extenso. Para la fase aguda, que se aborda en el presente proyecto, las sesiones de CS se llevan a cabo en 9 sesiones con una hora y media de duración. Cada sesión se encuentra estructurada con sus objetivos, materiales y actividades específicas en detalle, los cuales se describen en la tabla 1 (Montejo et al., 2013).

<b>Modelo de Sesión de Entrenamiento. Método UMAM</b>	
<b>1. Objetivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprender la importancia de la asociación para la memoria</li> <li>- Desarrollar las estrategias de asociación: conseguir el recuerdo de un número importante para cada usuario mediante la asociación</li> <li>- Entrenar en el recuerdo de nombres: entender la eficacia de la técnica propia</li> </ul>
<b>2. Material</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gráficos de teoría de memoria</li> <li>- Lámina de figuras geométricas de colores</li> <li>- Lámina con palabras</li> <li>- Lámina de figuras para asociar</li> <li>- Láminas para recuerdo de nombres</li> </ul>
<b>3. Actividades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relajación</li> <li>- Revisión de tarea para casa</li> <li>- Teoría de memoria</li> <li>- Asociación para el recuerdo de números, palabras y figuras</li> <li>- Recuerdo de nombres</li> </ul>
<b>4. Tarea para casa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividades de refuerzo de los temas revisados</li> </ul>

**Tabla 1.** Esquema de una sesión de CS acorde con el método UMAM. Modificado de Montejo et al. (2013)

### 3.3 La tDCS y la CS como terapia sinérgica en DCL

En medicina, la sinergia describe la interacción de dos o más tratamientos cuando sus efectos combinados son mayores que la suma de los efectos que se observan cuando se administran por separado (NIH, 2023). Bajo el contexto del presente trabajo, se define a la terapia sinérgica como el resultado del efecto de la combinación de tDCS+CS sobre DCLa, los cuales representan posibles terapias para la mejora cognitiva de acuerdo con su implementación por separado, no obstante son poco concluyentes los estudios que respaldan su beneficio en conjunto, siendo los principales hallazgos reportados en la literatura al estudiar el efecto de la tDCS+CS (Cruz Gonzalez et al., 2018a) y de la tDCS+CT, ambos en DCL (Cruz Gonzalez et al., 2021).

Autor/Año/Diseño	Tamaño de muestra	Estado cognitivo (criterio diagnóstico)	Protocolo de estimulación tDCS	Localización (ánodo/cátodo)	Tipo de CS o CT (individual/grupal)	Frecuencia de CS o CT (duración)	Principales resultados
Cruz-Gonzalez, et al. (2018) Diseño prospectivo de un solo sujeto con tratamientos múltiples no concurrentes, estudio piloto	n=4	Criterios del Grupo de Trabajo en DCL del Consorcio Europeo sobre la EA MoCA $\geq$ 19/26 CDR $\leq$ 0.5	Online/Sham, 2 mA, 30 mins, 1 a 5 veces por semana, 5 sesiones, 1 mes	F3/Músculo braquiorradial contralateral	Plataforma online "Neuron Up" Individual	5 sesiones de 25 minutos, 1 mes	Efectos de mejora leve sobre la VP, MT, atención selectiva y planificación en tDCS real + CS en contraste con la CS sola o con la tDCS sham
Cruz-Gonzalez, et al. (2021) Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con 3 grupos de intervención	n=67	Criterios del Grupo de Trabajo en DCL del Consorcio Europeo sobre la EA MoCA $\geq$ 19/26 CDR $\leq$ 0.5	Online/Sham, 1.5 mA, 30 mins, 3 veces por semana, 9 sesiones, 3 semanas	F3/Músculo deltoideos contralateral	Plataforma online "Neuron Up" Individual	9 sesiones de 30 minutos, 3 semanas	El CT con o sin tDCS mejora el funcionamiento cognitivo global en adultos mayores con DCL

**Tabla 2.** Estudios de tDCS+CS y tDCS+CT en DCL. *MoCA*: Evaluación Cognitiva de Montreal. *CDR*: Clasificación Clínica de la Demencia. *F3*: Ánodo en CPFDL izquierda. *tDCS*: Estimulación transcraneal por corriente directa. *CS*: Estimulación cognitiva. *CT*: Entrenamiento cognitivo. *VP*: Velocidad de procesamiento. *MT*: Memoria de trabajo.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Gómez-Soria et al. (2022), se encontraron diferencias sustanciales en el funcionamiento cognitivo general, la orientación y la praxis en los participantes con DCL después de realizar CS personalizada mientras que en la CS no personalizada

también se obtuvo una mejora notable en el funcionamiento cognitivo general, memoria, lenguaje y FV. Con ello, este equipo sugiere adaptar las actividades a los niveles cognitivos específicos de los participantes. Por otro lado, se reportó que la CS implementada de forma grupal produce cambios en el metabolismo cerebral tanto a nivel cortical como subcortical involucrados con la MT y otras FE (Ciarmiello et al., 2015). Otro estudio encontró efectos positivos de la CS personalizada y multicomponente sobre las funciones cognitivas, conductuales y actividades de la vida diaria (Juárez-Cedillo et al., 2020).

Autor/Año/Diseño	Tamaño de muestra	Tipo de CS (individual/grupal)	Frecuencia (duración)	Estado cognitivo (criterio diagnóstico)	Principales resultados
Ciarmiello et al. (2015) Estudio observacional	n=30	Actividades cognitivas y multisensoriales. Grupal	45 min/sesión, dos veces por semana, 4 meses, 32 sesiones	MMSE $\geq$ 24 CDR = 0.5	Cambios metabólicos significativos a nivel cortical y subcortical involucrados en MT y FE
Juárez-Cedillo et al. (2020) Ensayo clínico aleatorizado	n=67	CS personalizada-multicomponente (orientación a la realidad, actividades cognitivas y multisensoriales). Grupal	90 min/sesión, dos veces por semana, 2 meses, 16 sesiones	DSM-5 - TNL	Efectos positivos sobre las funciones cognitivas, conductuales y las actividades de la vida diaria

**Tabla 3.** Estudios de CS en DCL. *MMSE*: Mini examen del estado mental. *FE*: Funciones ejecutivas. *DSM-5*: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Quinta Edición. *TNL*: Trastorno Neurocognitivo Leve.

Ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en adultos mayores con DCL y quienes fueron intervenidos con tDCS han demostrado que puede mejorar significativamente la función ejecutiva en MoCA y el desempeño en Trail Making Test Versión A y B (TMT-A/B) (Manor et al., 2018). Asimismo, se ha visto que la tDCS mejora la atención sostenida visual, MT espacial y memoria visual evaluada mediante pruebas neuropsicológicas digitales (Stonsaovapak et al., 2020). Según una reciente revisión sistemática de da Silva et al.(2022), la combinación de tDCS+CT no parece potenciar los efectos de tDCS esencialmente debido a la variabilidad de protocolos. Lo anterior,

representa un reto que consiste en verificar si existe un beneficio significativo ante la aplicación sinérgica de dos intervenciones de estimulación para tratar el DCLa.

Autor/Año/Diseño	Tamaño de muestra	Estado cognitivo (criterio diagnóstico)	Protocolo de estimulación tDCS	Localización (ánodo/cátodo)	Principales resultados
Manor, et al. (2018)  Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	n=18	Disfunción ejecutiva medida con TMT-B MMSE $\geq$ 20/24 MoCA $\geq$ 22/26	Offline/Sham, 2 mA, 20 mins, 5 veces por semana, 10 sesiones	F3/Fp2	La tDCS puede mejorar la función ejecutiva en puntaje en MoCA y desempeño en TMT-A/B
Stonsaovapak, et al. (2020)  Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	n=23	Criterios del Grupo de Trabajo en DCL del Consorcio Europeo sobre la EA TMSE $\geq$ 23 MoCA $\leq$ 25	Offline/Sham, 2 mA, 20 mins, 3 veces por semana, 12 sesiones	CPFDL-D/Área supraorbital izquierda	La tDCS mejora la atención sostenida visual, MT espacial y memoria visual evaluada por CANTAB

**Tabla 4.** Estudios de tDCS en DCL. *TMT-A/B*: Trail Making Test Versión A y B. *Fp2*: Ánodo ubicado en el margen supraorbitario derecho. *TMSE*: Examen del Estado Mental Tailandés. *CANTAB*: Test Neuropsicológico de la Batería Automatizada de Cambridge.

Por lo antes expuesto, la evidencia aún no es concluyente en afirmar que la tDCS+CS implementadas de forma sinérgica pueden generar mejoras cognitivas a través de su evaluación, lo cual no se ha realizado mediante la aplicación de dos formas paralelas del SCIP-S. Esto también resulta interesante de indagar en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego (Katz, 2006), donde tanto el participante como el investigador desconozcan el tipo de tratamiento que se está administrando, lo que permitiría verificar si existe una relación de causalidad. Es decir, se piensa que al aplicar la aleatorización de los pacientes se disminuye la probabilidad de introducir variables confusas y el doble ciego reduce el riesgo que los efectos se deban a una evaluación sesgada.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esperanza de vida en el mundo aumenta gradualmente y al mismo tiempo, las enfermedades neurodegenerativas en el envejecimiento plantean profundos retos para la sociedad. En particular, el DCLa es un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, que hasta el momento no cuenta con un tratamiento específico. Por esta razón, resulta necesario implementar intervenciones que puedan ralentizar la progresión a demencia como puede presentarse en el DCLa. Los estudios han descrito beneficios poco concluyentes de medidas terapéuticas tales como tDCS y CS implementadas en conjunto.

De manera específica, resulta de interés evaluar a través de una prueba de evaluación breve cognitiva, su posible efecto sinérgico sobre algunas FE de la CPFDL, ya que investigadores reportan una alta frecuencia de fallas ejecutivas en DCLa siendo que es importante no minimizar su estudio. Por esta razón, es necesario examinar si se ven afectadas algunas de las tareas consideradas como una medida de las FE tales como la MT, FV y VP a través de sus puntajes obtenidos en una prueba de evaluación breve cognitiva al aplicar dos formas paralelas antes y después de la intervención de tDCS+CS.

## III. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la literatura científica ha presentado resultados poco concluyentes en cuanto al efecto de tDCS+CS en el DCLa, lo cual se debe en gran medida a las diferencias metodológicas implementadas en los protocolos de estimulación que en el caso de la tDCS, involucran la polaridad de estimulación, la posición de los electrodos, la intensidad de corriente aplicada y la duración de

la sesión, mientras que en la CS existen variaciones acerca de su impartición que puede ser de manera individual o grupal así como su duración y frecuencia.

El interés para llevar a cabo esta investigación reside en verificar si los parámetros utilizados generan una mejora sobre las puntuaciones de algunas de las FE que presentan resultados variados con respecto a su nivel de afectación en DCLa. Por lo antes descrito, se evaluó el efecto agudo de tDCS en conjunto con su interacción a la CS sobre el desempeño en MT, FV y VP evaluados en dos tiempos (T0-T1) con una herramienta de evaluación cognitiva breve (SCIP-S) en adultos mayores con DCLa. Esta investigación resulta novedosa al aplicar tDCS+CS como terapia sinérgica sobre las afectaciones cognitivas en DCLa, lo que sugiere una intervención combinada y no farmacológica mediante las NIBS.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de tDCS-real+CS comparado con tDCS-placebo+CS en MT, FV y VP en DCLa?

#### **V. HIPÓTESIS**

El grupo tDCS-real+CS mostrará un mayor puntaje que el grupo tDCS-placebo+CS en MT, FV y VP en DCLa.

#### **VI. OBJETIVO**

##### **1. Objetivo general**

- Comparar el efecto de tDCS-real+CS con tDCS-placebo+CS en MT, FV y VP en DCLa.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Tipo de estudio

Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo (Katz, 2006).

### 2. Muestra

La presente investigación surgió como producto del proyecto en extenso aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM) con número CEI/P/017/2020 IC20137.0, titulado “Comparación de dos técnicas de neuromodulación no invasivas como terapia sinérgica a la estimulación cognitiva en el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCLa): caracterización genética, proteínas asociadas con la neurogénesis, marcadores clínicos, de neuroimagen y electrofisiológicos”.

Debido a que la información de la literatura es poco concluyente con respecto a la mejora cognitiva y considerando que éste es el primer estudio en población mexicana, aún no es posible estimar un tamaño de muestra confiable por lo que este parámetro no se estableció *a priori* en la presente tesis. Además, el reclutamiento de pacientes se hizo por conveniencia debido a que este trabajo surge como producto del proyecto en extenso. Sin embargo, se decidió calcular el tamaño del efecto *post hoc*, es decir, al terminar el estudio, lo cual se describe con detalle en análisis de datos.

En otras palabras, se realizó una selección de muestra no probabilística por conveniencia y en cadena debido a que los participantes debían cumplir con los criterios diagnósticos de DCLa para ser incluidos además de que el presente proyecto concluyó en la fase aguda. La muestra se obtuvo

del INPRFM y de la Clínica Geriátrica de Coyoacán. Quienes fueron candidatos, se les asignó un número de registro en el INPRFM. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: 1) Grupo tDCS-real+CS y 2) Grupo tDCS-placebo+CS.

### **3. Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

1. Edad de 60 a 80 años.
2. Hablar español con fluidez.
3. Escolaridad  $\geq 3$  años.
4. Diagnóstico de DCL establecido de acuerdo con los criterios diagnósticos de la NIA/AA y DSM-5, detectado con MoCA  $> 19/25$  y determinado como DCLa con la aplicación e interpretación de pruebas neuropsicológicas realizadas por una profesional.
5. En caso de recibir psicofármacos, haberlos iniciado al menos 3 meses previos al inicio del estudio y mantenerse en dosis estables o haberlo suspendido durante al menos 1 mes previo al ingreso de la investigación.
6. Buen estado de salud general sin que enfermedades tales como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemias, infecciones, enfermedad tiroidea, déficits vitamínicos, entre otras, interfieran con el estudio.

#### **Criterios de exclusión**

1. Cualquier enfermedad neurológica que permita sospechar fallas cognitivas distinta a la enfermedad de Alzheimer, como Parkinson, enfermedad de Huntington, tumor cerebral,

parálisis supranuclear progresiva, trastorno convulsivo, hematoma subdural, esclerosis múltiple, antecedente de traumatismo craneoencefálico con pérdida del estado de alerta.

2. Antecedentes con trastornos psiquiátricos graves de acuerdo con el DSM-5 (trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión crónica) o bien, con problemas de conducta en los últimos tres meses que podrían generar inconvenientes durante el estudio.
3. Antecedentes de abuso de sustancias psicoactivas y consumo actual de alcohol con patrón de abuso o dependencia en los últimos dos años.
4. Alteraciones sensoriales no corregidas

#### **Criterios de eliminación**

1. Suspensión o abandono voluntario del estudio.
2. Cambios en la dosificación de algún fármaco utilizado previo al inicio del estudio.
3. Participantes que por su condición clínica o por hallazgos en los estudios de laboratorio requieran iniciar un tratamiento complementario con otros fármacos.
4. La presencia de incidentes adversos que deterioren la salud del participante (confusión aguda, agitación).
5. La presencia de exacerbación de síntomas neurocognitivos o conductuales durante el tratamiento.

#### **VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La realización del proyecto ofrece una intervención temprana de tDCS+CS en DCLa. El estudio se respalda conforme a los principios estipulados de la declaración de Helsinki. Las medidas de seguridad consistieron en consultar a los participantes antecedentes de convulsión u otras

alteraciones funcionales del sistema nervioso central. Los pacientes leyeron y firmaron un consentimiento informado, el cual describe con detalle los lineamientos del estudio.

#### 4. Descripción de las variables

La tabla 3 muestra las variables sociodemográficas que permitieron obtener las características de la población, las cuales se registraron para identificar si había diferencias entre grupos.

Variable	Instrumento	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional
<b>Edad</b>	Formato de datos sociodemográficos	Dimensional	Tiempo vivido de una persona desde el momento de su nacimiento	Tiempo vivido en años del participante al momento de la valoración
<b>Años de escolaridad</b>		Dimensional	Periodo de tiempo que una persona asiste a un sistema escolarizado para estudiar y aprender	Número de años de estudio dentro de un sistema educativo formal
<b>Sexo</b>		Nominal dicotómica	Conjunto de cualidades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Características de los participantes que los dividen en hombres y mujeres
<b>Ocupación</b>		Nominal categórica	Trabajo o cuidado que impide emplear el tiempo en otra cosa	Puesto desempeñado ya sea dedicarse a labores del hogar, obrero, empleado, profesionista o jubilado
<b>Estado Civil</b>		Nominal categórica	Situación de las personas físicas en función de sus relaciones familiares, de matrimonio o de parentesco	Condición de encontrarse en el registro civil como casado, separado/divorciado, soltero o viudo
<b>Vive Con</b>		Nominal categórica	Habitar en un determinado hogar con o sin acompañamiento	Residir en una casa con hijos, otros familiares, pareja, pareja e hijos o solo

Tabla 5. Variables de estudio sociodemográficas.

La tabla 4 muestra las variables cognitivas de MT, FV y VP que permitieron obtener los puntajes mediante la aplicación de la evaluación breve cognitiva SCIP-S en T0 y T1.

Variable	Instrumento	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional
<b>Memoria de Trabajo (MT)</b>	Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S) 1 y 2	Numérica discreta	Capacidad para retener información a corto plazo y manipularla mediante una tarea con interferencia	Cantidad de letras retenidas y repetidas por el paciente después de una tarea de interferencia de 3, 9 o 18 segundos
<b>Fluidez Verbal (FV)</b>			Capacidad para acceder de manera oportuna a su léxico a partir de una clave fonológica	Número de palabras que el paciente es capaz de evocar dada una letra (C, L, P, V) en 30 segundos
<b>Velocidad de Procesamiento (VP)</b>			Capacidad con la que se pueden llevar a cabo diferentes operaciones cognitivas	Cantidad de símbolos que el paciente pueda copiar lo más rápido posible en 30 segundos

Tabla 6. Variables de estudio cognitivas.

## 5. Instrumentos de medición

Cuestionario sociodemográfico: Se trata de un cuestionario breve donde se le pregunta al participante datos generales sobre su edad, años de escolaridad, sexo, ocupación, estado civil y con quién vive.

Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S): El SCIP-S es una prueba de screening cognitivo específicamente desarrollada para detectar los principales déficits cognitivos que presentan pacientes con algún tipo de enfermedad mental (trastorno bipolar y esquizofrenia),

aunque también se utiliza para evaluar el estado cognitivo de adultos sin enfermedad mental (población general). Consta de 5 pruebas breves que exploran la memoria de trabajo, aprendizaje verbal inmediato y diferido, fluidez verbal y velocidad de procesamiento mediante tres formas distintas. El tiempo de aplicación es de 15 minutos. Los resultados permiten obtener un perfil de los déficits cognitivos del paciente comparados con la población clínica o general, además de una puntuación total que resume su estado actual (Pino, et al. 2014). Es importante mencionar que, la prueba no está validada para población mexicana por lo que para términos del presente estudio solo exploramos los puntajes crudos de MT, FV y VP en dos formas paralelas que contemplaron la evaluación basal (T0) y posterior a la intervención (T1).

### **Aplicación de la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)**

Se utilizaron cuatro estimuladores de corriente directa, todos de la marca Sooma versión A12, Helsinki, Finlandia. Los cuatro equipos de tDCS se asignaron de forma aleatoria a cada uno de los pacientes por un investigador asociado que no tuvo contacto con los mismos. Dos de los equipos de tDCS fueron configurados con el protocolo real mientras que los otros dos con el protocolo placebo. Los electrodos, ánodo y cátodo, se conectaron a cada sujeto a través de un medio conductor, que correspondieron a esponjas humedecidas con 7.5 ml con solución salina al 0.9 % por ambos lados.

Se utilizó una gorra de neopreno que sostenía dos electrodos para poder mantenerlos en contacto con el cuero cabelludo de cada participante. A su vez, los equipos están programados y diseñados para aplicar el protocolo real o placebo de forma automática. Con respecto al protocolo real, la corriente eléctrica permanecía toda la sesión, es decir, durante 30 minutos. En la condición

placebo, la estimulación solo se recibía durante los primeros 30 segundos y esta misma disminuía hasta ser nula. Durante la sesión los pacientes tomaban asiento en una silla y podían permanecer despiertos o bien, dormir. Cabe mencionar que, el estimulador es portátil y funciona con pilas.



**Figura 5.** De izquierda a derecha se muestra el equipo de tDCS: bolsa del dispositivo de tDCS, el dispositivo de tDCS con pilas dentro, la gorra para asegurar los electrodos, los cables (rojo-ánodo, negro-cátodo), las esponjas para electrodos y los electrodos de caucho. Figura realizada por la Mtra. Adriana Leticia S. Millán.

En el presente estudio el área objetivo a estimular fue la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) de forma bilateral, colocando el ánodo de lado izquierdo (F3) y el cátodo de lado derecho (F4), en donde se tomó como referencia el sistema 10-20 de electroencefalografía (Dedoncker et al., 2016). Se otorgaron un total de 15 sesiones, que consistían en cinco sesiones por semana (tres semanas en total) a una intensidad de 2 mA con un tamaño de cada uno de los dos electrodos de 25 (5 × 5) cm<sup>2</sup> y una duración de estimulación 30 minutos por sesión (Cruz Gonzalez, Fong, Chung, et al., 2018).

A su vez, se emplearon los protocolos offline y placebo. Con diseño offline se hace referencia a cuando el paciente recibió su sesión de tDCS real durante 30 minutos y posteriormente tomó la sesión de CS, la cual se conformó de 3 sesiones por semana con una duración 90 minutos, hasta completar 9 sesiones para la fase aguda. En el caso de pacientes con condición placebo, se les aplicó la corriente de 2 mA que disminuía hasta ser nula conforme transcurrían los primeros 30 segundos de la estimulación y posteriormente recibían la CS con los mismos parámetros previamente descritos.

### **Aplicación de la estimulación cognitiva (CS)**

Para llevar a cabo las sesiones grupales de CS, se realizó la adaptación del material “Entrenamiento de Memoria y Estimulación Cognitiva para Deterioro Cognitivo Leve” del centro de prevención de deterioro cognitivo de Madrid, debido a que no existe material español mexicano para aplicar la CS en pacientes con DCL. La adaptación se realizó tanto en texto como en imágenes, con previa notificación hacia los autores del método de la Unidad de Memoria Ayuntamiento de Madrid (UMAM), del cual se obtuvieron manuales físicos para llevar a cabo las sesiones de CS.

La CS consistió en un taller que se impartió por una psicóloga y una psicopedagoga especializadas en el tema. La fase aguda se conformó por tres sesiones a la semana durante tres semanas (9 sesiones en total) con una duración de 90 minutos en cada sesión. Para ello, los grupos se conformaron por 2-3 pacientes con DCLa, quienes se dirigían a un aula donde hacían ejercicios que comenzaban con técnicas de relajación, luego de revisar en grupo la tarea solicitada así como poner en prácticas las estrategias aprendidas tras su última sesión. Posteriormente, practicaban actividades con tareas de orientación, memoria, atención, lenguaje, praxias, gnosias,

razonamiento, cálculo y velocidad de procesamiento. Finalmente, llevaban a cabo una aplicación de lo visto en la sesión con respecto a su vida cotidiana.

## **6. Procedimiento general**

Los participantes se captaron de la Clínica Geriátrica Coyoacán, de la Clínica de Psicogeriatría del INPRFM y por difusión en redes sociales. A su ingreso al estudio, los pacientes leyeron, discutieron y firmaron el consentimiento informado con la investigadora principal. A cada participante se le asignaba un número de registro en el INPRFM para que pudieran considerarse como pacientes dentro del protocolo y fueron aleatorizados para conformar los dos grupos.

Un investigador asociado del INPRFM generó la aleatorización, quien fue el único que conocía el tipo de protocolo y no tuvo contacto con los pacientes mientras que los aplicadores de las técnicas de estimulación y los evaluadores clínicos permanecieron ciegos a la maniobra al igual que los pacientes. La aleatorización se llevó a cabo en el sitio web [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Así, inició su evaluación clínica en la que se entrevistó a los pacientes para obtener datos clínicos en donde, para este proyecto, se seleccionaron solo los datos sociodemográficos de edad, años de escolaridad, sexo, ocupación, estado civil y con quién vive.

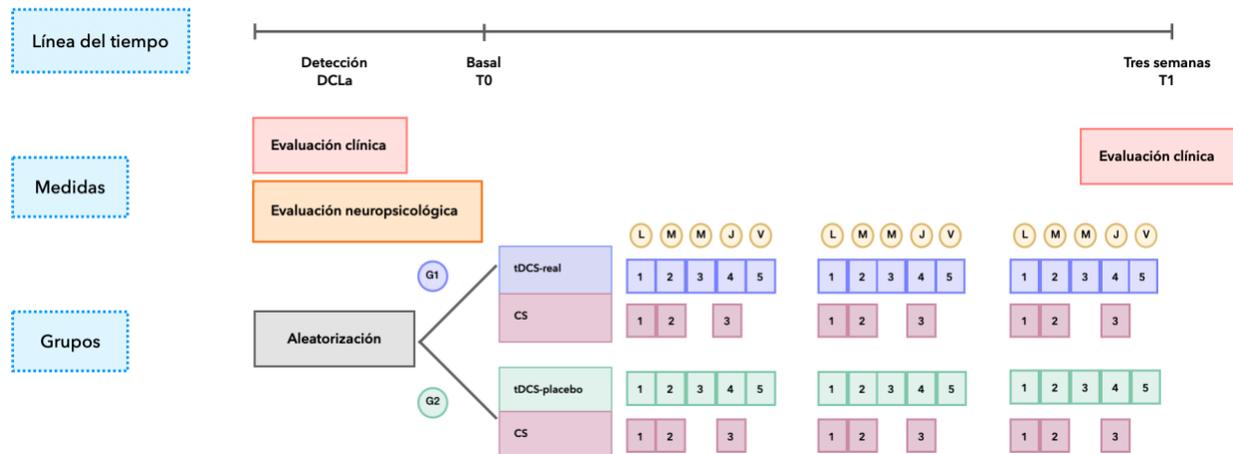
Fue requisito que contaran con el diagnóstico de DCLa elaborado por un médico psiquiatra y corroborado con pruebas neuropsicológicas realizadas e interpretadas por una neuropsicóloga, lo cual se llevó a cabo de la siguiente manera: para detectar la presencia de DCLa se realizó a manera de tamizaje, la aplicación de MoCA, la cual tuvo una duración de 10 minutos y de esta se consideró

que los participantes contaran con un puntaje total  $> 19/25$  puntos para probable DCLa. Para determinar el diagnóstico de DCLa se aplicaron e interpretaron pruebas neuropsicológicas las cuales no se incluyen en el presente proyecto de tesis.

Tras el diagnóstico, la prueba SCIP-S duró 15 minutos y de esta se analizaron 3 subdominios correspondientes a la MT, FV y VP, de los que se trabajaron con puntuaciones crudas de dos formas distintas para la evaluación basal (T0) y posterior a la intervención (T1). Se otorgaron 15 sesiones de tDCS en total (5 por semana de lunes a viernes) + 9 sesiones de CS (3 por semana), que conformaron el protocolo de intervención aguda (Figura 6).

Es pertinente resaltar que, el proyecto en extenso contempla otros tipos de evaluaciones y mediciones que se realizan tanto en la fase aguda de tres semanas como en la fase de mantenimiento de 12 semanas. Esta fase de mantenimiento corresponde a recibir la intervención de tDCS+CS una vez por semana durante 12 semanas y posterior a ello vuelven a realizarse evaluaciones y mediciones que no se describen en el presente proyecto. Lo anterior se describe ya que el ciego se abre cuando el paciente finaliza 12 meses después de las sesiones de mantenimiento. Para fines de realizar esta tesis y de manera exclusiva, la sustentante tuvo acceso a los datos del ciego cuando los pacientes concluían la fase aguda, es decir, antes de que terminara

el proyecto en extenso.



**Figura 6.** Diseño experimental del ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego (fase aguda). La línea del tiempo muestra que en el tiempo basal (T0) para la detección de DCL se llevó a cabo una evaluación clínica. A su vez, se realizó una evaluación neuropsicológica para determinar el diagnóstico de DCLa. Posteriormente, se llevó a cabo la aleatorización de los grupos: G1 (tDCS-real+CS) y G2 (tDCS-placebo+CS) para recibir la intervención durante un periodo de tres semanas (de lunes a viernes) y finalmente, se llevó a cabo la evaluación clínica (T1).

### 37. Análisis de datos

Todos los análisis de datos (obtención de estadísticos y gráficos) se llevaron a cabo en el lenguaje de programación de software libre RStudio versión 2023.06.2+561 (R Core Team, 2022). Las variables sociodemográficas se analizaron a través de estadística descriptiva. Posteriormente, se empleó la prueba de Shapiro-Wilk en los datos sociodemográficos para determinar el contraste de homogeneidad entre distribuciones. El valor de  $\alpha$  fue de 0.05. Al no cumplirse los supuestos de normalidad y homocedasticidad, se decidió utilizar estadística no paramétrica. Para las comparaciones de edad y años de escolaridad (variables de tipo escalar) se utilizó U de Mann-Whitney, mientras que, para el sexo, ocupación, estado civil y con quién vive (variables de tipo nominal) se utilizó la prueba exacta de Fisher.

En las variables de estudio cognitivas, al aplicar la prueba de Shapiro-Wilk, se observó que los datos no siguieron una distribución normal con una significancia estadística de  $p < 0.05$ . Por lo tanto, se decidió emplear un enfoque útil en algunas investigaciones cuando las variables de tipo numéricas u ordinales no se distribuyen normalmente. La herramienta se denomina ARTool (*Align-and-rank data for nonparametric factorial ANOVA*, por sus siglas en inglés) en RStudio, la cual implementa una transformada de rango alineado para ejecutar análisis no paramétricos de varianza en modelos factoriales con efectos fijos y aleatorios (o medidas repetidas), aplicando un ANOVA factorial para cada variable de respuesta (Kay et al., 2021; Wobbrock et al., 2011).

En nuestro caso, tuvimos como variable respuesta a las puntuaciones crudas de las pruebas cognitivas memoria de trabajo (MT), fluidez verbal (FV) y velocidad de procesamiento (VP) mientras que los factores fijos fueron grupo y tiempo, cada uno con dos niveles (real, placebo) y (T0, T1). Se incluyó un término de agrupación (ID o número de sujeto) ya que se tienen dos mediciones de la variable de respuesta por paciente. Este término el paquete lo utilizó para determinar el tipo de modelo a ejecutar. Al presentarse un término de agrupación, se ejecutó un modelo lineal de efectos mixtos a los datos.

ARTool especifica que los términos de agrupación no participan en la transformación, pero se incluyen en el modelo cuando se realiza el ANOVA factorial. De esta forma, se evaluó el efecto de cada factor (grupo y tiempo), así como su interacción de acuerdo con las dos mediciones por cada sujeto. Fue importante tener cuidado al interpretar los resultados, ya que únicamente se toma en cuenta el efecto o interacción principal para el cual la variable de respuesta fue alineada y

clasificada. Es decir que, para cada variable de respuesta se consideró el resultado de cada uno de los tres ANOVA realizados, para obtener tres resultados en total.

El tamaño del efecto se calculó con eta cuadrado parcial ( $\eta^2$ ), una medida de asociación que describe la proporción de la variación total explicada por una variable predictora, después de excluir parcialmente la varianza de otras variables predictoras de la varianza total sin error. Para su interpretación, se utilizan los siguientes valores: de 0.01 – 0.059 representan tamaños de efecto pequeños, de 0.06 – 0.139 tamaños de efecto medianos y de 0.14 – en adelante tamaños de efecto grandes (Adams y Conway, 2014). En este trabajo, el valor de  $\eta^2$  se calculó a partir del valor F y los grados de libertad de la interacción resultante para cada variable de respuesta, es decir, para MT, FV y VP. Por lo tanto, se obtuvieron tres tamaños del efecto, respectivamente.

El poder estadístico ( $1 - \beta$ ) es importante al planear estudios con una potencia adecuada, ya que este valor está estrechamente relacionado con la confiabilidad y la replicabilidad de los hallazgos empíricos (Cohen, 1988). Autores como Hoenig y Heisey (2001) hacen hincapié en que el uso del análisis de poder generalmente debe limitarse a estudios de planificación y no debe usarse para analizar o interpretar resultados. No obstante, se decidió calcular en el presente proyecto para poder estimar un tamaño de muestra donde se puedan establecer puntos de corte para estudios a futuro y obtener significancia estadística en nuestras variables de respuesta.

Para calcular el poder, se utilizó la herramienta Mixedpower (*Poder mixto*, por sus siglas en inglés) en RStudio, el cual realiza un análisis de potencia basado en una simulación para modelos lineales

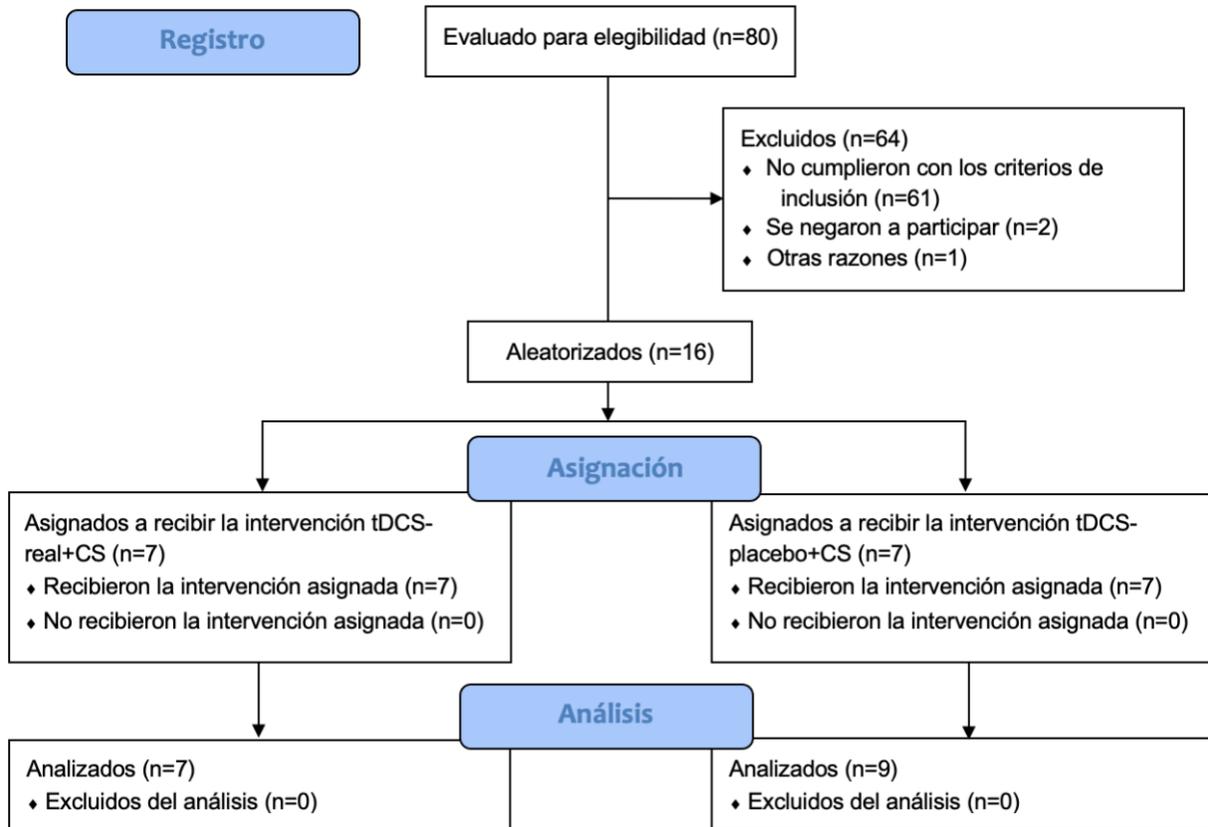
mixtos o generalizados. Esto lo hace con el objetivo de simular la potencia para todos los efectos fijos especificados y sus interacciones en un modelo proporcionado (Kumle et al., 2021). Para este estudio, se llevó a cabo el cálculo con el modelo mixto descrito anteriormente.

Al ejecutar el comando en R, se tomaron en cuenta las siguientes variables: 1) efectos fijos, los cuales fueron grupo y tiempo; 2) número de sujeto o ID, que correspondió al efecto aleatorio que variaba en la simulación; 3) número de simulaciones, con 1000 repeticiones en el proceso de simulación (valor predeterminado por el paquete); 4) valor crítico, que se refiere a el valor utilizado para probar la significancia en los datos simulados y que en este caso corresponde a un  $\alpha$  de 0.05 y 5) tamaños de muestra de 16, 20, 30 y 40. Estos valores de tamaño de muestra fueron elegidos ya que a partir de su resultado, se pudo determinar un poder *adecuado* para MT, FV y VP.

## IX. RESULTADOS

### Descripción de la muestra estudiada

Se evaluaron 80 participantes para considerar su probable ingreso al protocolo. Del total de pacientes evaluados, 64 se excluyeron debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión (n=61), se negaron a participar (n=2) o por otras razones (n=1). Se obtuvo una muestra final de 16 participantes, a quienes se les asignó un número de registro en el INPRFM. Posteriormente, fueron aleatorizados para recibir la intervención tDCS-real+CS o tDCS-placebo+CS. Desde el registro y hasta el análisis, ningún paciente abandonó el protocolo (Figura 7).



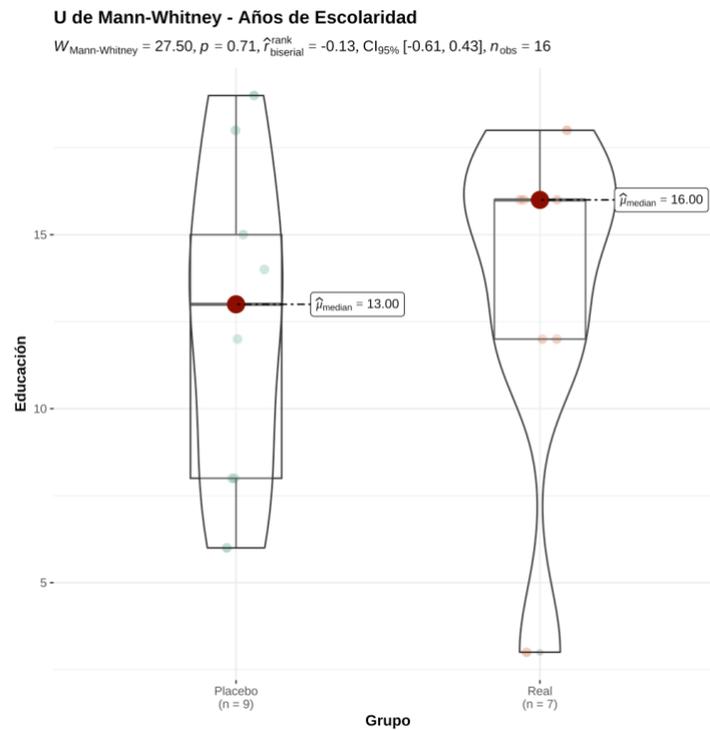
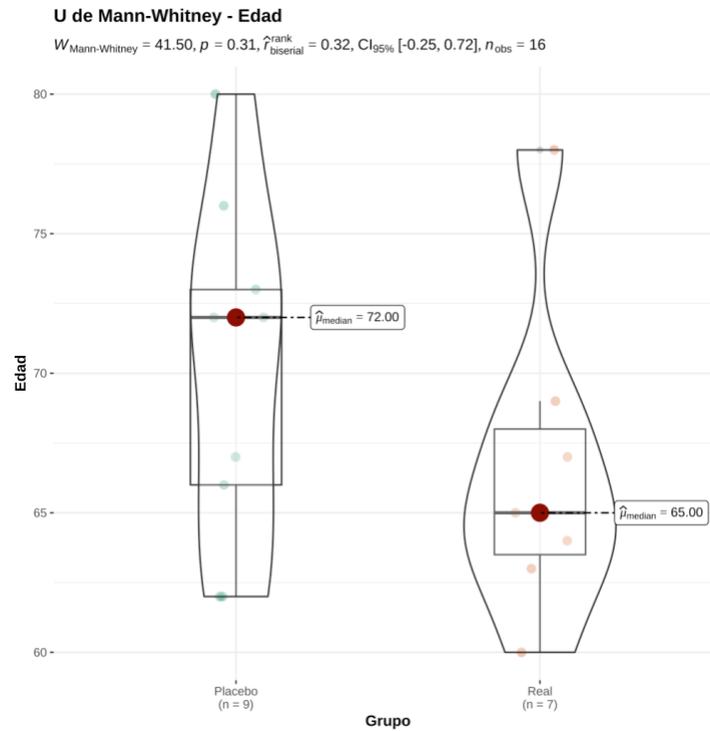
**Figura 7.** Diagrama de flujo CONSORT del reclutamiento de los pacientes que participaron en el presente estudio.

De los 80 participantes evaluados, el 20 % (n=16) representa la muestra de pacientes diagnosticados con DCLa. Para la muestra total, la mediana de edad para el grupo real es de 67 mientras que la mediana de los años de escolaridad es de 13.5 (Figura 8). Para el caso de la variable sexo, el 81 % (n=13) representan el sexo femenino (F) y el 19 % (n=3) el sexo masculino (M). Con respecto a la ocupación, se reportó que el 31 % (n=5) están jubilados, el 50 % (n=8) se dedican a labores del hogar y el 19 % (n=3) son profesionistas (Figura 9). Sobre el estado civil, se identificó que el 44 % (n=7) se encuentran casados, el 19 % (n=3) divorciados, el 6 % (n=1) soltero y el 31 % (n=5) son viudos. Finalmente, para la variable con quién vive se reportó que el 25 % (n=4) viven con hijos, el 6 % (n=1) vive con otros familiares, el 25 % (n=4) vive en pareja, el 19 % (n=3) vive con

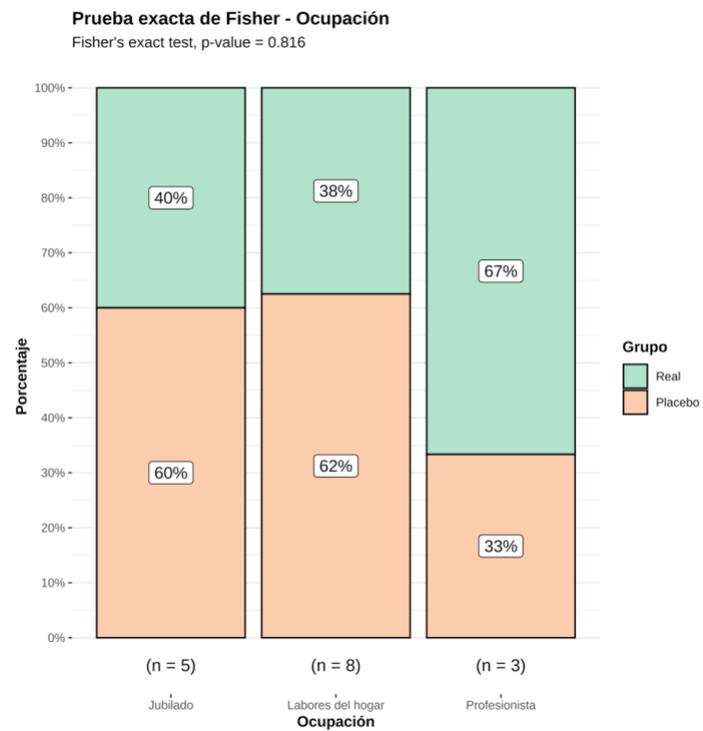
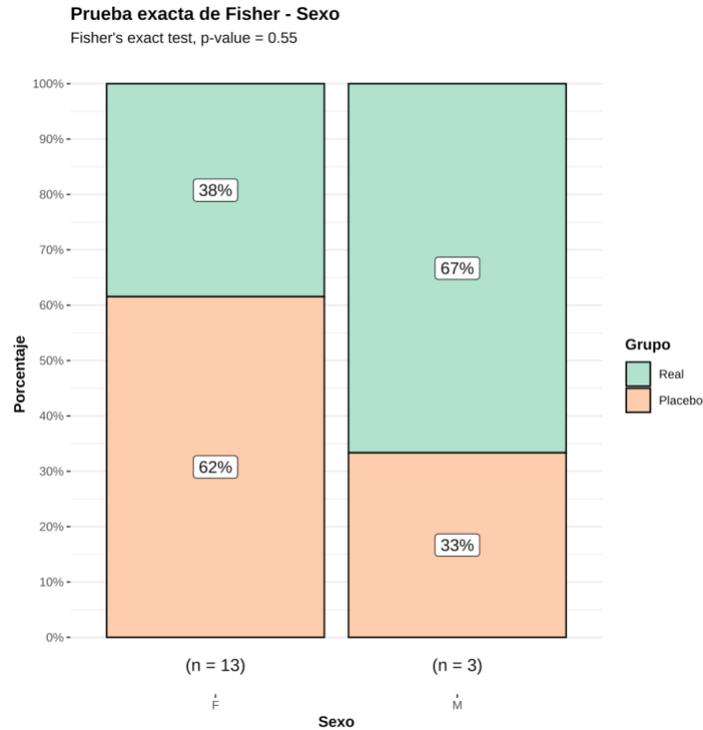
pareja e hijos y el 25 % (n=4) viven solos (Figura 10). En la tabla 5 se informan las características sociodemográficas con los análisis estadísticos correspondientes.

<b>Características Sociodemográficas</b>					
<b>Variable</b>	<b>Muestra total (n=16)</b>	<b>Real (n=7)</b>	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad</b> (Mdn - RIC)	67 (8.5)	65 (4.5)	72 (7)	21.5	0.313
<b>Años de escolaridad</b> (Mdn - RIC)	13.5 (5)	16 (4)	13 (7)	35.5	0.709
<b>Variable</b>	<b>Sexo (%)</b>			<b>Prueba exacta de Fisher</b>	
Femenino	13 (81)	5 (38)	8 (62)	0.550	
Masculino	3 (19)	2 (67)	1 (33)		
<b>Variable</b>	<b>Ocupación (%)</b>			<b>Prueba exacta de Fisher</b>	
Jubilado	5 (31)	2 (40)	3 (60)	0.816	
Labores del hogar	8 (50)	3 (38)	5 (62)		
Profesionista	3 (19)	2 (67)	1 (33)		
<b>Variable</b>	<b>Estado Civil (%)</b>			<b>Prueba exacta de Fisher</b>	
Casado	7 (44)	4 (71)	3 (29)	0.238	
Separado/Divorciado	3 (19)	1 (33)	2 (67)		
Soltero	1 (6)	0 (0)	1 (100)		
Viudo	5 (31)	2 (20)	3 (80)		
<b>Variable</b>	<b>Vive Con (%)</b>			<b>Prueba exacta de Fisher</b>	
Hijos	4 (25)	1 (25)	3 (75)	0.471	
Otros familiares	1 (6)	0 (0)	1 (100)		
Pareja	4 (25)	3 (75)	1 (25)		
Pareja e hijos	3 (19)	2 (67)	1 (33)		
Solo	4 (25)	1 (25)	3 (75)		

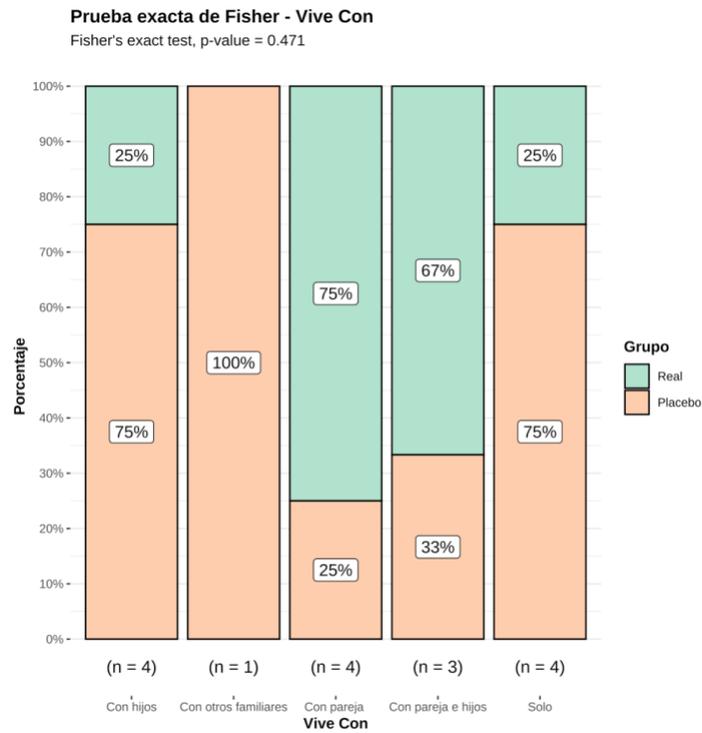
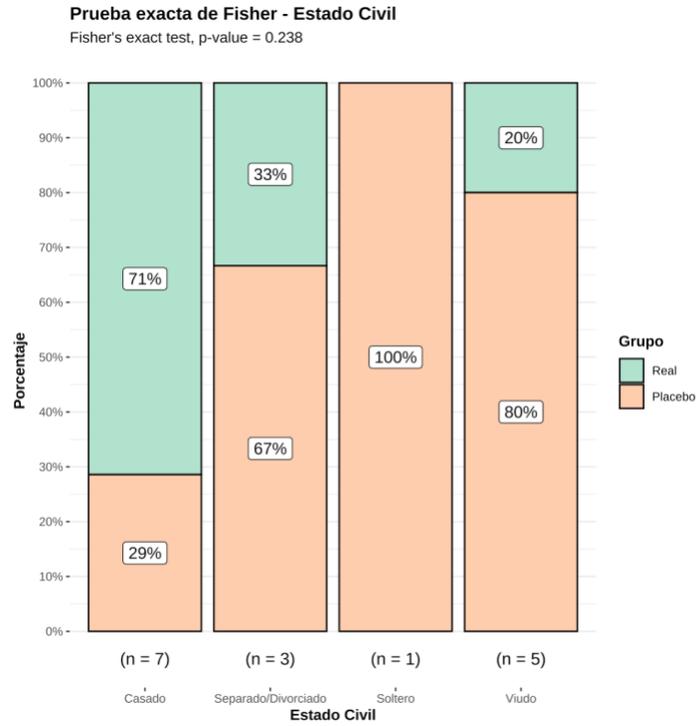
**Tabla 7.** Datos sociodemográficos. Real = tDSC+CS; Placebo = tDCS-placebo+CS; Mdn = Mediana; RIC = Rango Intercuartílico. De acuerdo con los valores p de los estadísticos U de Mann-Whitney y Prueba exacta de Fisher, los grupos no difirieron en los datos sociodemográficos.



**Figura 8.** Representación gráfica del análisis estadístico de edad y años de escolaridad. En el gráfico superior se presenta U de Mann-Whitney – Edad, Mdn = 65 años en grupo tDCS+CS-real y Mdn = 72 años en grupo tDCS+CS-placebo;  $p = 0.31$ . En el gráfico inferior se presenta U de Mann-Whitney – Años de Escolaridad, Mdn = 16 años en grupo tDCS+CS-real y Mdn = 13 años en grupo tDCS+CS-placebo;  $p = 0.71$ . No se encontraron diferencias entre grupos.



**Figura 9.** Representación gráfica del análisis estadístico de Sexo y Ocupación. En el gráfico superior se presentan porcentajes de Prueba exacta de Fisher – Sexo en grupo tDCS+CS-real y en grupo tDCS+CS-placebo,  $p = 0.55$ . En el gráfico inferior se presentan porcentajes de Prueba exacta de Fisher – Ocupación en grupo tDCS+CS-real y en grupo tDCS+CS-placebo;  $p = 0.81$ . No se encontraron diferencias entre grupos.



**Figura 10.** Representación gráfica del análisis estadístico de Estado Civil y Vive Con. En el gráfico superior se presentan porcentajes de Prueba exacta de Fisher – Estado Civil en grupo tDCS+CS-real y en grupo tDCS+CS-placebo,  $p = 0.23$ . En el gráfico inferior se presentan porcentajes de Prueba exacta de Fisher – Vive Con en grupo tDCS+CS-real y en grupo tDCS+CS-placebo;  $p = 0.47$ . No se encontraron diferencias entre grupos.

## Descripción del desempeño en SCIP-S

En la Tabla 6 se muestran los resultados que se analizaron mediante estadística no paramétrica, presentando medianas y rangos intercuartílicos, respectivamente así como los valores F y p obtenidos del modelo lineal de efectos mixtos realizado por la herramienta ARTool. En primer lugar, en la puntuación de MT del grupo real se mantuvo la mediana en ambos tiempos (T0 = 17; T1 = 17), mientras que dicho valor aumentó en el grupo placebo en T1 con respecto a T0 (T0 = 14; T1 = 16) (Figura 6). En segundo lugar, con respecto al puntaje de FV se notó un decremento en ambos tiempos que como en el caso anterior, la mediana fue más alta en el grupo real (T0 = 22; T1 = 20) que en el placebo (T0 = 18; T1 = 17) en T0 y T1 (Figura 7). En tercer lugar, la VP alcanzó un puntaje mayor después de la intervención el grupo real (T0 = 7; T1 = 9) en contraste con el grupo placebo (T0 = 7; T1 = 6). En tercer lugar, se observan los efectos simples (Grupo, Tiempo), el efecto interacción (Grupo x Tiempo) y el tamaño de efecto, donde resalta la significancia en el efecto de interacción de VP ( $p=0.03$ ) y un  $\eta^2$  grande (0.27) (Figura 8).

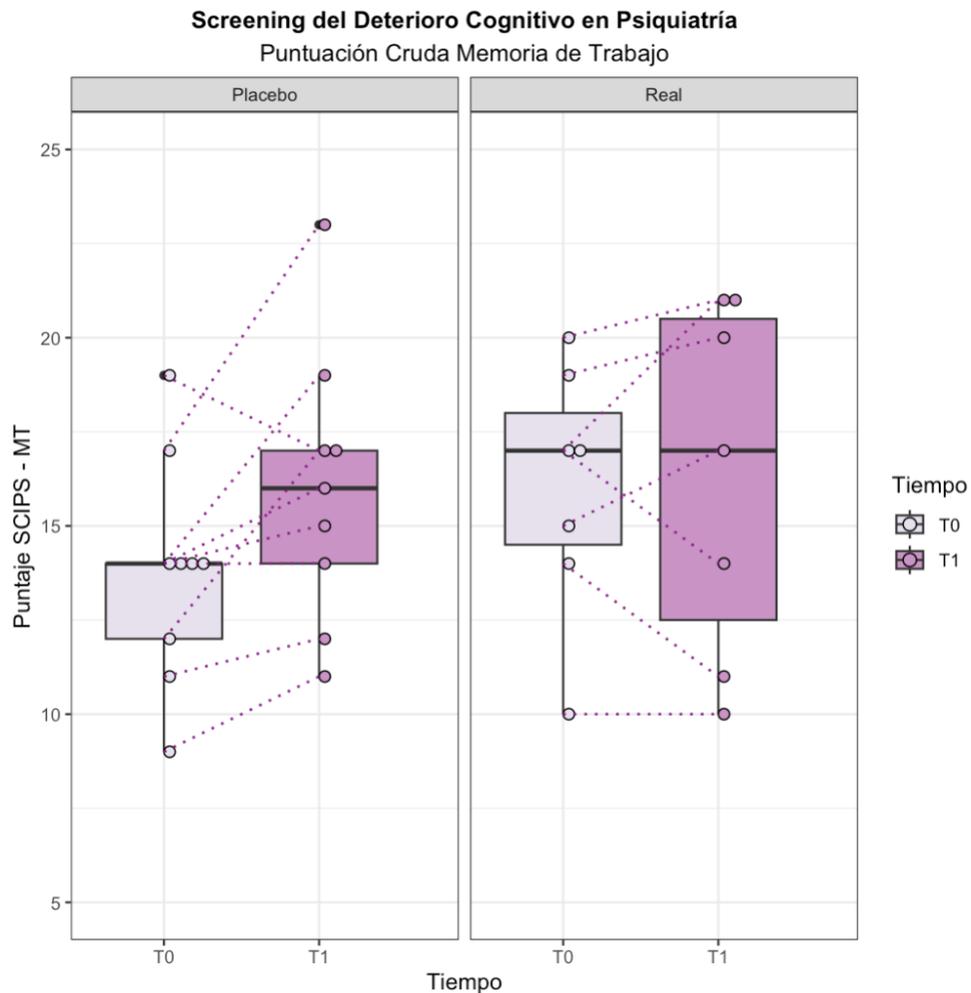
Comparación del desempeño en las subpruebas de evaluación cognitiva											
	Real (n=7)		Placebo (n=9)		Efecto simple Grupo		Efecto simple Tiempo		Efecto interacción Grupo x Tiempo		Tamaño del efecto
	T0 Mdn (RIC)	T1 Mdn (RIC)	T0 Mdn (RIC)	T1 Mdn (RIC)	F	p	F	p	F	p	$\eta^2$
<b>Memoria de Trabajo (MT)</b>	17 (3.5)	17 (8)	14 (2)	16 (3)	0.61	0.44	4.00	0.06	1.22	0.28	0.08
<b>Fluidez Verbal (FV)</b>	22 (7.5)	20 (2.5)	18 (7)	17 (9)	1.50	0.24	0.02	0.86	0.09	0.76	0.00
<b>Velocidad de Procesamiento (VP)</b>	7 (2)	9 (3)	7 (3)	6 (1)	0.65	0.43	4.55	0.05	5.41	0.03*	0.27*

**Tabla 8.** Puntuaciones crudas de la evaluación cognitiva SCIP-S. Real = tDSC+CS; Placebo = tDCS-placebo+CS; T0 = Tiempo 0; T1 = Tiempo 1; Mdn = Mediana; RIC = Rango Intercuartílico. Del modelo mixto generado en ARTool, se tiene

que los efectos simples (Grupo, Tiempo) no muestran valores p significativos. Por otra parte, la interacción Grupo x Tiempo en el dominio de VP generó un valor significativo ( $p=0.03$ ) y un tamaño del efecto grande ( $\eta^2=0.27$ ).

### Memoria de Trabajo

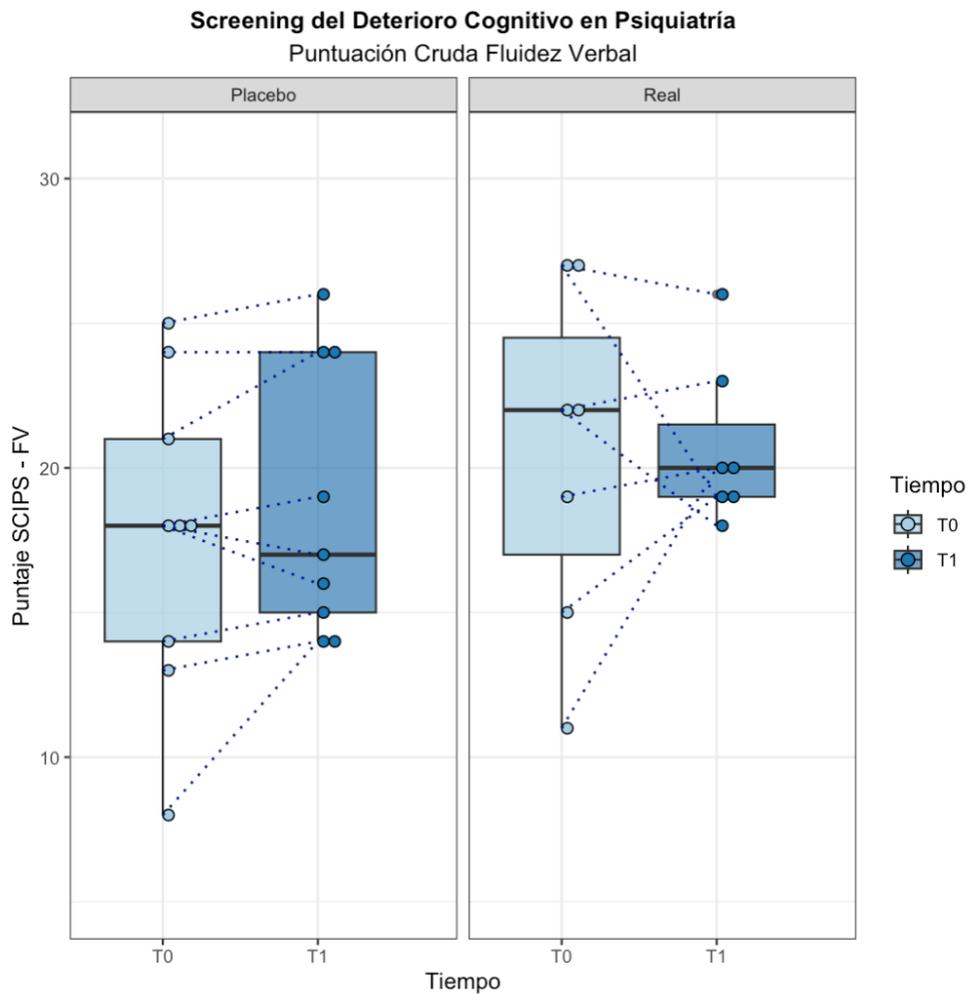
En el grupo real T0 = 17(3.5) y T1 = 17(8), se observó que se mantuvo el puntaje en ambos tiempos, no obstante, se presentó una mayor variabilidad de los datos en T1. Por otro lado, en el grupo placebo T0 = 14(2) y T1 = 16(3), aumentó ligeramente su puntaje en T1 y se apreció la presencia de un dato atípico en ambos tiempos.



**Figura 6.** Cambio a lo largo del tiempo en la puntuación cruda del SCIP-S en dominio memoria de trabajo total. Real = tDSC+CS. Placebo = tDCS-placebo+CS. Las líneas punteadas muestran el cambio luego de la intervención por cada sujeto.

## Fluidez Verbal

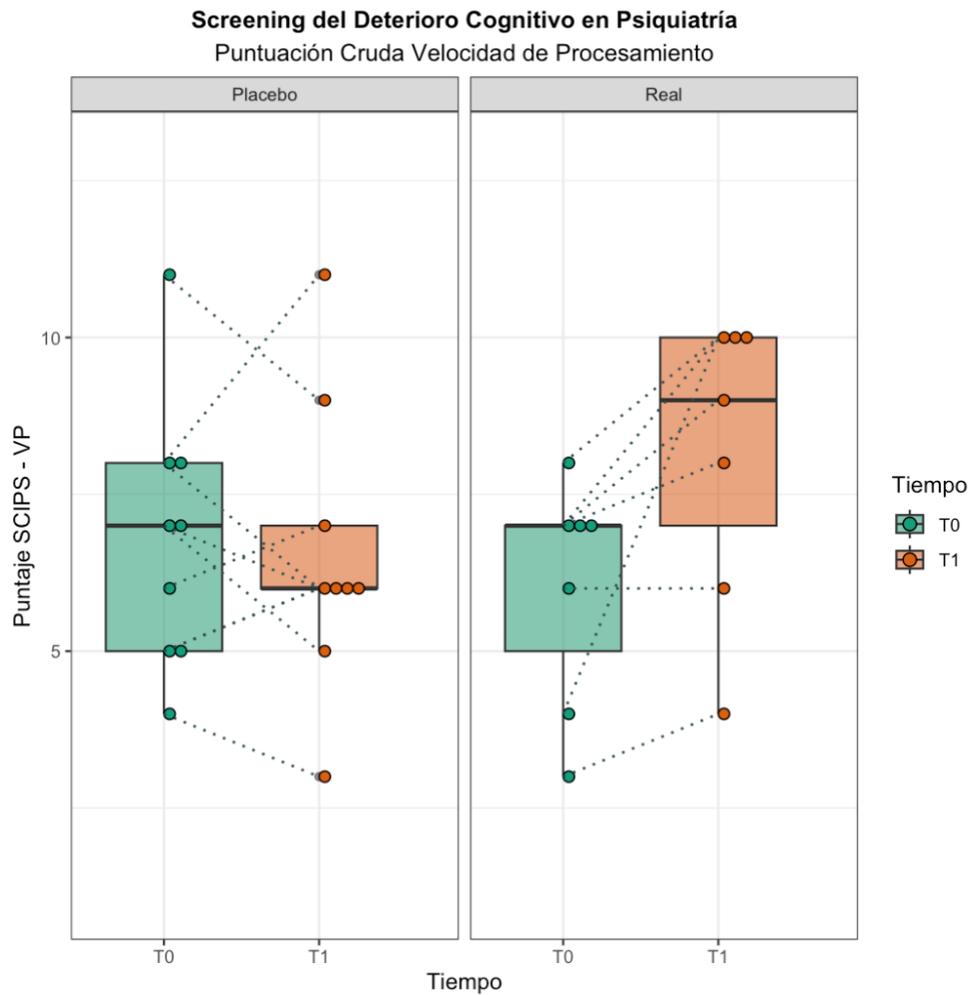
En el grupo real T0 = 22(7.5) y T1 = 20(2.5), se observó que hay una mayor variabilidad con respecto a la mediana de los datos en T0 y que el puntaje disminuyó en T1, con la presencia de un dato atípico. Por otra parte, en el grupo placebo T0 = 18(7) y T1 = 17(9), se presentó dispersión de los datos con respecto a la mediana en ambos tiempos en donde en T1 es mayor y a su vez, disminuyó ligeramente el puntaje total.



**Figura 7.** Cambio a lo largo del tiempo en la puntuación cruda del SCIP-S en dominio fluidez verbal total. Real = tDSC+CS. Placebo = tDCS-placebo+CS. Las líneas punteadas muestran el cambio luego de la intervención por cada sujeto.

## Velocidad de Procesamiento

En el grupo real T0 = 7(2) y T1 = 9(3), se identificó un notable aumento de la puntuación en T1. Mientras que para el grupo placebo T0 = 7(3) y T1 = 6(1), se observó que en T1 se encuentran distintas puntuaciones que se alejan de la mediana y a su vez, hay un decremento en su puntaje total.



**Figura 8.** Cambio a lo largo del tiempo en la puntuación cruda del SCIP-S en dominio velocidad de procesamiento total. Real = tDSC+CS. Placebo = tDCS-placebo+CS. Las líneas punteadas muestran el cambio luego de la intervención por cada sujeto.

### Cálculo del poder estadístico en MT, FV y VP

El cálculo del tamaño de muestra post-hoc se realizó con la herramienta Mixedpower en RStudio, descrito previamente. Debido a que el tamaño de muestra actual fue de 16 sujetos, se decidió calcular su poder. Por otra parte, se eligieron valores de 20, 30 y 40 para calcular el poder de acuerdo con diferentes tamaños de muestra.

Con respecto a los resultados que se presentan en la Tabla 9, se observa que para MT se necesitan aproximadamente 40 sujetos para establecer un punto de corte ( $1 - \beta = 0.90$ ). Para el caso de FV, el poder es muy bajo incluso con el mayor tamaño de muestra elegido ( $1 - \beta = 0.43$ ). Finalmente, para VP el poder a partir de 16 sujetos, el cual corresponde al del presente estudio, se considera apropiado ( $1 - \beta = 0.94$ ).

En otras palabras, el tamaño de muestra que se empleó en el estudio ( $n=16$ ) fue adecuado para la variable VP, ya que como se observa en la Tabla 8, se presentó significancia estadística VP ( $p=0.03$ ). Por su parte, las variables que no presentaron significancia estadística que fueron MT ( $p=0.28$ ) y FV ( $p=0.76$ ) requieren de un mayor tamaño de muestra para saber si hay diferencias significativas.

Cálculo <i>post-hoc</i> del poder estadístico												
	MT				FV				VP			
Tamaño de muestra (n)	16	20	30	40	16	20	30	40	16	20	30	40
Poder estadístico ( $1 - \beta$ )	0.68	0.74	0.83	0.90	0.37	0.37	0.40	0.43	0.94	0.96	0.99	0.99

**Tabla 9.** Cálculo *post-hoc* del poder estadístico en MT, FV y VP para tamaños de muestra de 16, 20, 30 y 40.

## X. DISCUSIÓN

El presente proyecto de investigación buscó seleccionar participantes con características homogéneas por lo que se realizaron descripciones así como análisis estadísticos de los datos sociodemográficos y del desempeño en la evaluación cognitiva, lo que permitió garantizar la comparación entre grupos que recibieron tDCS-real+CS y tDCS-placebo+CS. De esta forma, el objetivo fue estudiar el efecto agudo de ambas intervenciones, es decir a las 15 sesiones de tDCS y 9 sesiones de CS sobre la MT, FV y VP en adultos mayores con DCLa, de acuerdo con su puntaje obtenido en las subpruebas del SCIP-S.

Con respecto a los datos sociodemográficos, observamos que la mediana de edad en el grupo real fue ligeramente menor que la del grupo placebo. Un punto a destacar es el valor de la mediana en años de escolaridad entre los grupos real (72) y placebo (65), lo que generó resultados dispersos en su desempeño cognitivo. Ejemplo de esto es el dato atípico que se presentó en la puntuación de MT en el tiempo T1 del grupo placebo (ver figura 6), que se atribuye a un paciente con 15 años de escolaridad, quien no recibió la intervención real y obtuvo un mejor puntaje en ambos tiempos. La reserva cognitiva podría estar relacionada con esta diferencia de la puntuación resultante en cada subprueba ya que un aspecto descrito por Díaz-Orueta et al. (2010) es que esta capacidad podría llegar a considerarse como un factor protector frente a la demencia.

Mientras que para el caso del sexo, la proporción superior de pacientes son mujeres, en contraste con los hombres. En cuanto a la ocupación, la mayoría de los pacientes se dedican a las labores del hogar o están jubilados, lo que podría estar involucrado en la disponibilidad de los tiempos

para asistir al estudio. Sobre el estado civil, una gran proporción de ellos se encuentran casados, seguido de estar viudos. Con respecto a con quién viven se observa que la mayoría de los pacientes habitan sus casas acompañados de su pareja, hijos u otros familiares, lo que podría estimarse benéfico ya que esto generó una mayor adherencia a la intervención y a la par, los pacientes expresaron sentirse en confianza al contar con el apoyo de sus familiares.

La interpretación normativa del SCIP-S se realiza a partir de las puntuaciones transformadas, las cuales están expresadas en percentiles y en puntuaciones T para pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y población general (Pino et al., 2014). Debido a que la prueba no está validada al español mexicano y tampoco diseñada para pacientes con DCLa, en este estudio nos limitamos a utilizar puntuaciones crudas para estudiar el efecto de tDCS+CS en los dominios cognitivos de MT, FV y VP haciendo uso de dos presentaciones de esta prueba. Las tres presentaciones distintas de las tareas del SCIP-S son ventajas al usar el instrumento, lo que impide generar un efecto de aprendizaje de las pruebas en contraste con lo que ocurriría al volver a aplicar una misma prueba en un corto periodo.

En primer lugar, en la puntuación de MT del grupo real se mantuvo la mediana en ambos tiempos, mientras que dicho valor aumento en el grupo placebo. Una posible explicación a este fenómeno es la limitación de la tarea al ser de tipo auditiva que consistía en que el paciente repitiera una triada de letras luego de contar hacia atrás a partir de un determinado número, lo que a su vez incluía una interferencia. Esto difiere con las tareas de Saunders y Summers (2011) quienes mediante una tarea visual denominada “alcance espacial” del Test Neuropsicológico de la Batería

Automatizada de Cambridge (CANTAB), los sujetos tenían que retener información así como manipular elementos mediante la búsqueda de una ficha específica para colocarla dentro de una matriz en un dispositivo digital, sin la presencia de alguna interferencia. Si bien es cierto, la falta de significancia también puede atribuirse a que el efecto de la intervención fue leve para identificar una mejora.

Con respecto al puntaje de FV se puede deducir que las claves fonológicas otorgadas en T0 (letras C y L) son más accesibles al léxico en contraste con las letras en T1 (letras P y V). De hecho, de forma cualitativa se observó que la menor cantidad de palabras dadas fue con la letra V. Autores como Brandt y Manning (2009) señalan en su estudio, en el que se evaluó la FV en pacientes cognitivamente normales, con DCL y EA, que el patrón de déficits dentro y a través de sus grupos es altamente dependiente de las categorías específicas y letras elegidas. Por lo anterior, continúa siendo un reto definir qué claves fonológicas son las más adecuadas por la influencia y variabilidad de las tareas utilizadas.

En tercer lugar, aún no hay investigaciones que hablen de las alteraciones cognitivas de la VP en DCLa. Con ello, resulta complicado hacer una comparación por lo que nos limitamos a discutir sobre los datos obtenidos. La mejora en la puntuación de VP se podría atribuir a que la capacidad de copiar símbolos en un periodo de tiempo determinado es la tarea más efectiva entre las otras dos tareas de MT y FV. Los autores del SCIP-S, destacan el papel de la VP como la capacidad de llevar a cabo diferentes operaciones cognitivas incluyendo la activación de la psicomotricidad fina

(Pino et al., 2014), por lo que incluso vale la pena reconocer el papel de la función motora, la cual debe estar preservada para realizar adecuadamente la tarea de VP.

Sobre el efecto agudo de ambas intervenciones, se tiene que los principales beneficios se han visto por separado. De acuerdo con Manor et al. (2018), existen diferencias entre su protocolo y el presente trabajo, las cuales tienen que ver con la duración de las sesiones, colocación de los electrodos y tareas de evaluación ejecutadas. Aplicaron 10 sesiones de 2 mA en 20 minutos sobre las regiones frontales de EEG F3/Fp2 en 18 pacientes con deficiencias motoras y cognitivas de leves a moderadas. Encontraron que la intervención tDCS mejoró el desempeño de MoCA en preguntas relacionadas con la función ejecutiva, el desempeño en la prueba TMT-A/B y también mejoró su control postural y de la marcha. No obstante, este estudio no se enfocó en estudiar a pacientes con DCLa, por lo que se dificulta hacer una equiparación de sus resultados con nuestra variable de estudio dependiente.

Por otro lado, Stonsaovapak et al. (2020) utilizaron la tDCS en las regiones frontales de EEG F4/Fp2 aplicando 12 sesiones de 2 mA en 20 minutos en pacientes detectados con DCLa con el examen de estado mental tailandés y MoCA. Para evaluar los cambios en la cognición pre-post los sujetos de estudio realizaron una serie de pruebas neuropsicológicas en CANTAB. Su principal hallazgo fue la mejora en la atención sostenida visual, memoria visual y MT espacial, además de que encontraron un efecto de larga duración en los primeros dos dominios mencionados 4 semanas después del tratamiento. En este caso, en contraste con la investigación actual se tiene que las evaluaciones fueron digitales, aunado a su tamaño de muestra ( $n = 45$ ), que se considera adecuado

para generar resultados representativos. De manera general, este estudio enunció a la tDCS anódica como una técnica segura para mejorar la función cognitiva en DCLa.

Un meta-análisis evaluó el efecto de tDCS en pacientes con DCL y EA; los resultados mostraron que, en comparación con el tratamiento tDCS-placebo, la función cognitiva general mejoró significativamente en aquellos con tDCS-real mientras que los síntomas conductuales, la memoria de reconocimiento, la atención y la función ejecutiva no mejoraron de forma relevante. El análisis de subgrupos mostró que la intervención sería más eficaz si se estimularan las áreas cerebrales del lóbulo temporal en EA, el número de estimulaciones fuera mayor o igual a 10 y la densidad de corriente fuera de 2.5 mA. A su vez, no se observó mejoría cognitiva en diferentes tiempos de seguimiento después de la intervención (Chen et al., 2022). Lo descrito nos habla de los parámetros óptimos según otros ensayos clínicos y son una referencia a los estudios que están en procedimiento.

En cambio, autores como da Silva et al. (2022), en un revisión sistemática donde analizan los efectos de tDCS en DCL y EA, declaran que existe una gran variabilidad en los protocolos de estimulación utilizados que se atribuyen a debilidades metodológicas, como la ausencia de cálculo del tamaño de la muestra y de información sobre los tamaños del efecto. Los efectos positivos de tDCS se observaron solo en cinco estudios, y la combinación de sus intervenciones mencionadas (tDCS+CT) no parecieron potenciar los efectos de tDCS. Con ello, resalta la necesidad de investigaciones sólidas con tamaños de muestra más grandes, protocolos estandarizados y

periodos de seguimiento más largos para establecer la eficacia y los parámetros óptimos de tDCS sobre la mejora de la memoria en esta población de estudio.

Con respecto a la CS, Ciarmiello et al. (2015) evaluaron el efecto de la CS (sesiones de 45 minutos, 2 días a la semana durante 4 meses) sobre la red metabólica cerebral y el desempeño clínico y cognitivo en 30 pacientes con DCLa, quienes fueron asignados en dos grupos emparejados por perfil cognitivo y luego asignados al azar a una intervención real o placebo. Ellos encontraron que el biomarcador [<sup>18</sup>F]Fluorodesoxiglucosa puede ser de respuesta útil para identificar una población de DCLa adecuada para responder a la CS. No obstante, en sus grupos intervenidos no se mostraron cambios significativos en la puntuación de las pruebas neuropsicológicas realizadas antes y después. Solo el grupo con intervención real mostró una ligera mejora en el rendimiento de la memoria en comparación con el placebo, como ocurrió con nuestro estudio pero en donde el ligero aumento se vio únicamente en el dominio de VP.

A su vez, un estudio mexicano evaluó la efectividad de la CS multicomponente (SADEM) sobre la función cognitiva, conductual y las actividades de la vida diaria en pacientes con demencia en etapa leve. Constó de un ensayo clínico controlado con evaluaciones pre-post luego de 12 meses y seguimiento en dos años. Los participantes (n = 67) diagnosticados con demencia leve se asignaron al azar al grupo de intervención o al grupo de control. La intervención consistió en dos sesiones semanales de 90 minutos y una más al año después de un seguimiento mensual. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas, con mejoría en los resultados cognitivos y en el índice de demencia post-intervención, sin tener progresión de la enfermedad al

final del estudio (Juárez-Cedillo et al., 2020). Por lo anterior, la CS llega a ser efectiva en EA en estudios longitudinales, lo mismo que se esperaría en estudios de DCLa.

Con respecto a la CS personalizada, hay evidencia de que las mejoras son relevantes en funcionamiento cognitivo general, orientación y praxis. Sin embargo, se halló que la CS no personalizada también mejora sustancialmente el funcionamiento cognitivo general, memoria, lenguaje y fluidez verbal. Esto demuestra resultados semejantes. No obstante, se sugiere adaptar las actividades a los niveles cognitivos específicos de los participantes así como a sus preferencias personales (Gómez-Soria et al., 2021). En nuestro estudio, la intervención de CS es no personalizada y de esto, los participantes expresaron enfatizar la importancia de establecer estrategias para la asociación de la memoria de acuerdo con sus habilidades propias.

De acuerdo con el estudio piloto de Gonzalez et al. (2018) en el que se empleó CS+tDCS anódica de forma simultánea en la CPFDL izquierda y en el que se hipotetizó que se podría potenciar los efectos de un programa de estimulación cognitiva (CS) utilizando una tableta en 5 adultos mayores con DCL, se observó que la tDCS tuvo un efecto significativo en la VP, la atención selectiva y las tareas de capacidad de planificación en términos de rendimiento y tiempo de finalización. En nuestro caso, también describimos una mejora en VP luego de recibir la intervención real, la distinción radica en el tipo de CS empleada, donde estos autores la impartieron a través de un sitio web de forma individual, en contraste con la de la presente investigación, la cual se otorgó por especialistas de CS de forma grupal.

A nivel neurobiológico, con respecto a la mejora que obtuvimos en la puntuación cruda de VP, se plantea la hipótesis de que la intervención combinada generó neuroplasticidad. En el estudio de Kennedy y Raz (2009) se discute que una VP rápida depende de la integridad de las fibras callosas prefrontales y anteriores así como de fibras frontoparietales, las cuales se consideran como el sustrato neuronal de procesos ejecutivos. Por otra parte, se ha visto que los cambios medidos *in vivo* del contenido de mielina cerebral en la rama anterior de la cápsula interna y el esplenio del cuerpo calloso se asocian con una VP más rápida en adultos sanos (Chopra et al., 2018). Dicho esto, una manera de corroborar los cambios que ocurren después de esta intervención sería mediante estudios de neuroimagen en DCLa.

De forma general, al observar que en nuestro estudio la MT y la FV no aumentaron su puntaje luego de la intervención tDCS-real+CS como ocurrió en el caso de la VP, esto podría considerarse en estudios futuros para estudiar la influencia de otras variables, puesto que son otros dominios cognitivos los que también se están viendo afectados. Si bien es cierto, para determinar la progresión de DCLa a EA habría que realizar una evaluación clínica, cognitiva y funcional de forma anual para determinar la posible tasa de conversión a demencia. De acuerdo con Kirova et al. (2015) los investigadores resaltan la necesidad de establecer criterios diagnósticos más sensibles para el DCL, y con ello identificar que individuos progresarán a EA, lo que implica una evaluación cognitiva longitudinal así como examinar biomarcadores.

El principal alcance de la presente investigación fue estudiar el efecto agudo de dos medidas terapéuticas en DCLa en un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego. De manera sinérgica, la

tDCS + CS podrían establecerse en el área clínica para su uso como intervención en las FE que se pueden ver alteradas en DCLa tales como MT, FV y VP, funciones cognitivas que pueden ser evaluadas con una herramienta de tamizaje breve cognitiva como el SCIP-S, así como analizar los datos sociodemográficos que comprobaron que las características de los pacientes son similares, lo que permitió apoyar el fundamento de que los cambios en los puntajes en MT, FV y VP se debieron a la exposición de la intervención real o placebo y no a otras causas posibles.

## **XI. LIMITACIONES**

El presente estudio cuenta con algunas limitaciones. En primer lugar, las FE no son el objetivo principal por estudiar en DCLa ya que la memoria es el dominio que suele estar más afectado. Sin embargo, la mayoría de las veces la afectación en la memoria no se presenta de forma exclusiva y es susceptible al cambio. Bajo este contexto, es importante no menospreciar el estudio de otras FE tales como MT, FV y VP así como resaltar la importancia de realizar evaluaciones a corto plazo con pruebas de tamizaje para determinar a partir de DCLa, su posible conversión a un estado normal, a otro subtipo de DCL o la progresión a demencia.

Por otra parte, los parámetros de tDCS que comprenden el tipo de protocolo, número de sesiones, duración, intensidad y localización de los electrodos aún no son determinantes para establecer la metodología más adecuada para el DCLa, como ocurre también en el caso de la CS con respecto a la duración, frecuencia y si esta se imparte de manera individual o grupal. Por esta razón, los estudios a futuro podrían enfocarse en realizar un consenso sobre los parámetros más adecuados para las intervenciones a corto plazo y combinadas como la tDCS+CS en DCLa.

Debido a que se estudió el resultado de la intervención a las tres semanas de 15 sesiones de tDCS + 9 sesiones de CS, es necesario implementar la aplicación de la intervención a largo plazo en nuevos protocolos para verificar si existe un efecto de mejora prolongado sobre las FE mencionadas, o bien, detectar en aquellos con DCLa su posible evolución a otro subtipo de DCL o demencia, lo cual permitiría establecer un diagnóstico oportuno. De esta manera, se podrían establecer los parámetros más eficaces en intervenciones combinadas como la tDCS+CS .

Por último, los resultados de este trabajo deben interpretarse con cautela, debido a la ausencia en el cálculo del tamaño de la muestra *a priori*, lo que dificulta evaluar la efectividad de esta intervención combinada. No obstante, también es importante analizar la significancia clínica para verificar el impacto de la intervención en la vida diaria de los pacientes. Con ello, resulta necesario desarrollar y establecer criterios metodológicos más contundentes que permitan la generalización de los que en este proyecto se utilizaron, así como tomar en cuenta las opiniones de los pacientes que recibieron la intervención combinada.

## **XII. CONCLUSIONES**

En los resultados presentados se realizaron descripciones así como análisis estadísticos de los datos sociodemográficos y del desempeño en la evaluación cognitiva, que describen el efecto sinérgico de tDCS (15 sesiones) a la CS (9 sesiones) en MT, FV y VP en adultos mayores con DCLa. El principal hallazgo benéfico se reportó en VP, en donde se observó un incremento en su puntaje después de la intervención real. La incorporación de evaluaciones e intervenciones como las técnicas utilizadas en esta investigación se enfocan en las alteraciones de las FE en DCLa y

expanden las herramientas disponibles para monitorizar a los pacientes cognitivamente. Aunque estos hallazgos son prometedores, se requiere de un seguimiento, un aumento de tamaño de muestra y nuevos estudios para que la tDCS+CS se establezca como una intervención clínica para tratar el DCLa.

### **XIII. PERSPECTIVAS**

La muestra del presente estudio se conformó de 16 pacientes, compuesta por 7 pacientes que recibieron la intervención de tDCS-real+CS y 9 pacientes que recibieron la intervención tDCS-placebo+CS. Lo anterior puede considerarse como un tamaño de muestra pequeño que dificultó obtener resultados estadísticamente significativos con estadística paramétrica. Dicho esto, una manera de fortalecer los resultados sería incrementando el tamaño de muestra, aunque también resulta imprescindible complementar la significancia estadística con la significancia clínica, lo que se refiere a verificar si la intervención es responsable de un cambio real en la calidad de vida de los pacientes.

Para minimizar los efectos de aprendizaje después de tres semanas, es decir, antes y después de la intervención combinada, no se aplicó una evaluación neuropsicológica al concluir la fase aguda. Lo anterior porque existiría un sesgo por aplicar las mismas pruebas en un periodo corto de tiempo, por eso se eligió el SCIP-S, que presenta tres formas paralelas. Es por ello que, validar esta prueba de tamizaje al español mexicano podría brindar una herramienta valiosa. No obstante, los resultados presentados aquí se exponen como una versión preliminar para estudios posteriores.

Desde el área de las neurociencias, resulta esencial tomar en cuenta que los correlatos neuronales de las FE en DCLa aún siguen en investigación, por lo que realizar estudios a futuro de neuroimagen podrían generar biomarcadores cognitivos. Esto podría implementarse tanto en adultos mayores en envejecimiento normal, con DCL y demencia, lo que permitiría tener diferentes indicadores tanto de los procesos biológicos normales como de aquellos procesos patológicos y de esta manera, diseñar protocolos de intervención especializados.

Cabe mencionar que, la presente investigación es un subproducto del proyecto en extenso mencionando anteriormente, que corresponde a un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego aún vigente en el INPRFM, por lo que actualmente no solo se interviene con estas herramientas ante la presencia de alteraciones cognitivas sino también en otros aspectos clínicos, genéticos, electrofisiológicos y de neuroimagen, datos que nos podrían dar un indicio de cómo se encuentran los pacientes en otras áreas que involucran su calidad de vida en general.

#### **XIV. REFERENCIAS**

Adams, M. A., & Conway, T. L. (2014). Eta Squared. In *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* (pp. 1965–1966). Springer Netherlands. [https://doi.org/10.1007/978-94-](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_918)

[007-0753-5\\_918](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_918)

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 and Dementia*, 7(3), 270–279.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

Albinet, C. T., Boucard, G., Bouquet, C. A., & Audiffren, M. (2012). Processing speed and executive functions in cognitive aging: How to disentangle their mutual relationship? *Brain and Cognition*, 79(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.02.001>

Amunts, J., Camilleri, J. A., Eickhoff, S. B., Patil, K. R., Heim, S., von Polier, G. G., & Weis, S. (2021). Comprehensive verbal fluency features predict executive function performance. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85981-1>

Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). In *CNS Spectrums* (Vol. 24, Issue 1, pp. 78–87). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>

APA. (2014). *Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5* (APA, Ed.). American Psychiatric Publishing. [www.appi.org](http://www.appi.org)

Ardila, A., & Ostrosky, F. (2008). Desarrollo Histórico de las Funciones Ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 1–21.

Arriola, E., Carnero, C., Freire, A., López, R., López, J., Manzano, S., & Olazarán, J. (2017). *Documento de Consenso: Deterioro Cognitivo Leve en el Adulto Mayor* (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Ed.; IMC, Vol. 52).

Austrom, M. G., & Lu, Y. (2009). Long Term Caregiving: Helping Families of Persons with Mild Cognitive Impairment Cope. *Curr Alzheimer Res*, 6(4), 392–398.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.

Baddeley, A. (2010). Working memory. In *Current Biology* (Vol. 20, Issue 4).

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>

Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. In *Brain Stimulation* (Vol. 9, Issue 5, pp. 641–661). Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>

Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, *49*(1), 1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.036>

Brandt, J., & Manning, K. J. (2009). Patterns of word-list generation in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Clinical Neuropsychologist*, *23*(5), 870–879.

<https://doi.org/10.1080/13854040802585063>

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., & Loo, C. K. (2021). *Clinical Principles and Management Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders*.

Carlén, M. (2017). What constitutes the prefrontal cortex? *Science*, *358*(6362), 478–482.

<https://doi.org/10.1126/science.aan8868>

Casagrande M, Marselli G, Agostini F, Forte G, Favieri F, & Guarino A. (2022). The complex burden of determining prevalence rates of mild cognitive impairment: A systematic review. *Front. Psychiatry*, 01–42. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.960648>

- Chai, W. J., Abd Hamid, A. I., & Abdullah, J. M. (2018). Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: A review. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 9, Issue MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00401>
- 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. In *Brain Sciences* (Vol. 12, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050562>
- Chopra, S., Shaw, M., Shaw, T., Sachdev, P. S., Anstey, K. J., & Cherbuin, N. (2018). More highly myelinated white matter tracts are associated with faster processing speed in healthy adults. *NeuroImage*, 171, 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.069>
- Ciarmiello, A., Chiara Gaeta, M., Benso, F., & Sette, M. Del. (2015). *FDG-PET in the Evaluation of Brain Metabolic Changes Induced by Cognitive Stimulation in aMCI Subjects*. <http://www.nitrc.org/projects/xjview/>
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. In *Neuropsychological Rehabilitation* (Vol. 14, Issue 4). <https://doi.org/10.1080/09602010443000074>
- CogniFit. (2023). *Processing Speed: Cognitive Ability*. <https://www.cognifit.com/mx/en/science/cognitive-skills/processing-speed>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (Second Edition).
- Cowan, N. (2008). Chapter 20 What are the differences between long-term, short-term, and working memory? In *Progress in Brain Research* (Vol. 169, pp. 323–338). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9)

Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N. K., & Brown, T. (2018). The effects of transcranial direct current stimulation on the cognitive functions in older adults with mild cognitive impairment: A pilot study. *Behavioural Neurology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5971385>

Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N. K., & Brown, T. (2021). Transcranial direct current stimulation as an adjunct to cognitive training for older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 64(5).  
<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101536>

Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N. K., Chung, R. C. K., Ting, K. H., Law, L. L. F., & Brown, T. (2018). Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Human Neuroscience* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00416>

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, 117957352211068. <https://doi.org/10.1177/11795735221106887>

Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. In *Brain Stimulation* (Vol. 9, Issue 4, pp. 501–517). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>

- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annual Review of Psychology*, *66*, 115–142. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- Díaz-Orueta, U., Buiza-Bueno, C., & Yanguas-Lezaun, J. (2010). Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. In *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* (Vol. 45, Issue 3, pp. 150–155). Ediciones Doyma, S.L.  
<https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.12.007>
- Eckert, M. A., Keren, N. I., Roberts, D. R., Calhoun, V. D., & Harris, K. C. (2010). Age-related changes in processing speed: Unique contributions of cerebellar and prefrontal cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.010.2010>
- Ekhtiari, H., Tavakoli, H., Addolorato, G., Baeken, C., Bonci, A., Campanella, S., Castelo-Branco, L., Challet-Bouju, G., Clark, V. P., Claus, E., Dannon, P. N., Del Felice, A., den Uyl, T., Diana, M., di Giannantonio, M., Fedota, J. R., Fitzgerald, P., Gallimberti, L., Grall-Bronnec, M., ... Hanlon, C. A. (2019). Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 104, pp. 118–140). Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.007>
- Eshkoo, S. A., Hamid, T. A., Mun, C. Y., & Ng, C. K. (2015). Mild cognitive impairment and its management in older people. In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 10, pp. 687–693). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S73922>
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., & Decarli, C. (2009). Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinic-vs Community-Based Cohorts. *Arch Neurol.*, *66*(9), 1151–1157. <http://archneur.jamanetwork.com/>

- Fernández, O., & Flórez, J. (2016). Funciones ejecutivas: bases fundamentales. *DownCiclopedia*, 1–8.
- Flicker, C., Ferris, S., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006–1009. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.7.1006>
- Flores, J. (2022). *Estudio de las Alteraciones de la Función Ejecutiva en Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer, y sus Correlatos en Resonancia Magnética Estructural*. [Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México].
- Friehs, M. A., & Frings, C. (2019). Offline beats online: Transcranial direct current stimulation timing influences on working memory. *NeuroReport*, 30(12), 795–799. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001272>
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845–850. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
- García, S., Díaz, M., Venero, C., & Peraita, H. (2019). Accuracy of verbal fluency tests in the discrimination of mild cognitive impairment and probable Alzheimer’s disease in older Spanish monolingual individuals. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 27(6), 826–840. <https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1698710>
- Gómez-Soria, I., Andrés Esteban, E. M., Gómez Bruton, A., & Peralta-Marrupe, P. (2021). Long-term effect analysis of a cognitive stimulation program in mild cognitive impairment elderly in Primary Care: A randomized controlled trial. *Atencion Primaria*, 53(7). <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102053>

- Gómez-Soria, I., Iguacel, I., Aguilar-Latorre, A., Peralta-Marrupe, P., Latorre, E., Zaldívar, J. N. C., & Calatayud, E. (2022). Cognitive stimulation and cognitive results in older adults: A systematic review and meta-analysis. In *Archives of Gerontology and Geriatrics* (Vol. 104). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104807>
- Gustavson, D. E., Panizzon, M. S., Franz, C. E., Reynolds, C. A., Corley, R. P., Hewitt, J. K., Lyons, M. J., Kremen, W. S., & Friedman, N. P. (2019). Integrating Verbal Fluency With Executive Functions: Evidence From Twin Studies in Adolescence and Middle Age. *Journal of Experimental Psychology: General*. <https://doi.org/10.1037/xge0000589>
- Gutiérrez, J., & Guzmán, G. (2017). Definition and prevalence of mild cognitive impairment. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 52, 3–6. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(18\)30072-6](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(18)30072-6)
- Gutiérrez, J., Rivera, J., Shamah, T., Villalpando, S., Franco, A., Cuevas, L., Romero, M., & Hernández, M. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*.
- Havela Riikka. (2020). *Effect of frontal transcranial direct current stimulation on word fluency in healthy adults*. Tampere University.
- Herrera-Melendez, A. L., Bajbouj, M., & Aust, S. (2020). Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. In *Neuropsychobiology* (Vol. 79, Issue 6, pp. 372–383). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000501227>
- Hoenig, J. M., & Heisey, D. M. (2001). The abuse of power: The pervasive fallacy of power calculations for data analysis. *American Statistician*, 55(1), 19–24. <https://doi.org/10.1198/000313001300339897>
- Horning, S., & Davis, H. P. (2012). *Aging and Cognition*.

Ilhan Algin, D., Dagli Atalay, S., Ozkan, S., Ozbabalik Adapinar, D., & Ak Sivrioç, I. (2017).

Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: A single-photon emission computed tomography study. *Journal of International Medical Research*, 45(6), 2053–2064.

<https://doi.org/10.1177/0300060517715166>

Imburgio, M. J., & Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function:

Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156–166.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.022>

Juárez-Cedillo, T., Gutiérrez-Gutiérrez, L., Sánchez-Hurtado, L. A., Martínez-Rodríguez, N., &

Juarez-Cedillo, E. (2020). Randomized Controlled Trial of Multi-Component Cognitive Stimulation Therapy (SADEM) in Community-Dwelling Demented Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(3), 1033–1045. <https://doi.org/10.3233/JAD-200574>

Katsoulaki, M., Kastrinis, A., & Tsekoura, M. (2017). The effects of anodal transcranial direct

current stimulation on working memory. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 987, pp. 283–289). Springer New York LLC. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57379-3\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57379-3_25)

Katz, M. H. (2006). *Study design and statistical analysis: a practical guide for clinicians*.

Cambridge University Press.

Kay, M. , Elkin, L. A. , & Wobbrock, J. O. (2021). *Contrast tests with ART*.

Kennedy, K. M., & Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed.

*Neuropsychologia*, 47(3), 916–927.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.001>

- Kim, K., Han, J. W., So, Y., Seo, J., Kim, Y. J., Park, J. H., Lee, S. B., Lee, J. J., Jeong, H. G., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2017). Cognitive stimulation as a therapeutic modality for dementia: A meta-analysis. *Psychiatry Investigation*, 14(5), 626–639. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.626>
- Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer’s Disease. In *BioMed Research International* (Vol. 2015). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
- Klekociuk, S. Z., Summers, J. J., Vickers, J. C., & Summers, M. J. (2014). Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: The importance of comprehensive neuropsychological assessment. *European Journal of Neurology*, 21(10), 1330-e83. <https://doi.org/10.1111/ene.12488>
- Knotkova, H., & Rasche, D. (2015). *Textbook of Neuromodulation* (H. Knotkova & D. Rasche, Eds.; Springer New York). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1408-1>
- Kreutzer, J. S., Deluca, J., & Caplan, B. (2018). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*.
- Kumle, L., L-H Vö, M., & Draschkow, D. (2021). Estimating power in (generalized) linear mixed models: An open introduction and tutorial in R. *Behav Res*, 53, 2528–2543. <https://doi.org/10.3758/s13428-021-01546-0/Published>
- Kung, T. H., Chao, T. C., Xie, Y. R., Pai, M. C., Kuo, Y. M., & Lee, G. G. C. (2021). Neuroimage Biomarker Identification of the Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.584641>

- Kwak, S., Shin, S. A., Ko, H., Kim, H., Oh, D. J., Youn, J. H., Lee, J.-Y., & Kim, Y. K. (2022). A Comparison Between the Performances of Verbal and Nonverbal Fluency Tests in Discriminating Between Mild Cognitive Impairments and Alzheimer's Disease Patients and Their Brain Morphological Correlates. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 21(1), 17. <https://doi.org/10.12779/dnd.2022.21.1.17>
- Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 110, 768–772. <https://doi.org/10.1192/bjp.110.469.768>
- Lynn, B. J., Lippold, C. J., & Redfearn, J. W. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. In *J. Physiol* (Vol. 172).
- Manor, B., Zhou, J., Harrison, R., Lo, O. Y., Trivison, T. G., Hausdorff, J. M., Pascual-Leone, A., & Lipsitz, L. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation May Improve Cognitive-Motor Function in Functionally Limited Older Adults. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(9), 788–798. <https://doi.org/10.1177/1545968318792616>
- Martin, M., Clare, L., Altgassen, A. M., Cameron, M. H., & Zehnder, F. (2011). Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006220.pub2>
- Montejo, P., Montenegro, M., Reinoso, A. I., De Andrés, M. E., & Claver, M. (2013). *El método UMAM de entrenamiento de memoria*. Centro de Prevención Del Deterioro Cognitivo. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/UMAM-08-2013.pdf>

- Montejo, P., Montenegro, M., Reinoso, A., Montes, M. E., & Claver, M. (2001). Programas de entrenamiento de memoria. Método U.M.A.M. *Cuadernos de Trabajo Social, 14*, 255–278.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation, 6*(3), 424–432.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology, 103*(4), 1735–1740. <https://doi.org/10.1152/jn.00924.2009>
- Murphy, K. J., Rich, J. B., & Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer’s type dementia. *J Int Neuropsychol Soc, 12*(4), 570–574.
- NIH. (2023). *Definición de sinérgico*.  
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sinergico>
- Nilsson, J., Thomas, A. J., O’Brien, J. T., & Gallagher, P. (2014). White Matter and Cognitive Decline in Aging: A Focus on Processing Speed and Variability. *Journal of the International Neuropsychological Society, 20*, 262–267. <https://doi.org/10.1017/SI>
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 8, Issue 12, pp. 976–987). <https://doi.org/10.1038/nrn2277>

- Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/0.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum*, 22(2), 404–418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. In *International Psychogeriatric Association* (Vol. 9).
- Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J. E., & Purdon, S. E. (2014). *Screening del deterioro cognitivo en Psiquiatría. SCIP-S* (O. Pino, G. Guilera, J. E. Rojo, J. Gómez-Benito, & S. E. Purdon, Eds.; TEA Ediciones).
- Prehn, K., & Flöel, A. (2015). Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 9, Issue SEPTEMBER). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00355>
- R Core Team. (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Reijnders, J., van Heugten, C., & van Boxtel, M. (2013). Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: A systematic review. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 12, Issue 1, pp. 263–275). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.07.003>
- Reinvang, I., Grambaite, R., & Espeseth, T. (2012). Executive dysfunction in MCI: Subtype or early symptom. In *International Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.1155/2012/936272>

- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, *139*(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Salthouse, T. A. (1996). The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. In *Psychological Review* (Vol. 103, Issue 3).
- Sanford, A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 33, Issue 3, pp. 325–337). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal Deficits to Attention, Executive, and Working Memory in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, *25*(2), 237–248. <https://doi.org/10.1037/a0021134>
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*, *5*(JUL). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00772>
- Shimada, H., Doi, T., Lee, S., & Makizako, H. (2019). Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A 4-year longitudinal study. *Alzheimer's Research and Therapy*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0480-5>
- Sosa, A. L., Albanese, E., Stephan, B. C. M., Dewey, M., Acosta, D., Ferri, C. P., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., Jiménez-Velázquez, I. Z., Rodriguez, J. J., Salas, A., Williams, J., Acosta, I., González-Viruet, M., Guerra Hernandez, M. A., Shuran, L., Prince, M. J., & Stewart, R. (2012). Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: A 10/66 population-based study. *PLoS Medicine*, *9*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001170>

Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation.

In *Neuroscientist* (Vol. 17, Issue 1, pp. 37–53). <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>

Stein, A. (2021). *The approximate location of the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC)*.

[https://stimulatingneuroscience.com/2021/09/nibsseries\\_3/](https://stimulatingneuroscience.com/2021/09/nibsseries_3/)

Stonsaovapak, C., Hemrungrroj, S., Terachinda, P., & Piravej, K. (2020). Effect of Anodal

Transcranial Direct Current Stimulation at the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex on the

Cognitive Function in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Double-Blind

Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *101*(8), 1279–1287.

<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.03.023>

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*(NOV). <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00641>

Tirapu-Ustárrroz, J., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. In *REV*

*NEUROL* (Vol. 41, Issue 8).

Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, J. O., Baudic, S., Bayle, C., Wenisch, E., Remy,

P., & Rigaud, A.-S. (2007). *Executive Functions Deficit in Mild Cognitive Impairment*.

Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial

direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of

non-invasive brain stimulation in neuropsychology-A review of current data and future

implications. In *Neuropsychologia* (Vol. 48, Issue 10, pp. 2789–2810).

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>

- Varatharajah, Y., Ramanan, V. K., Iyer, R., Vemuri, P., Weiner, M. W., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C. R., Saykin, A. J., Jagust, W., Trojanowki, J. Q., Toga, A. W., Beckett, L., Green, R. C., Morris, J., Shaw, L. M., Khachaturian, Z., Sorensen, G., Carrillo, M., ... Fargher, K. (2019). Predicting Short-term MCI-to-AD Progression Using Imaging, CSF, Genetic Factors, Cognitive Resilience, and Demographics. *Scientific Reports*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38793-3>
- Wadley, V. G., Bull, T. P., Zhang, Y., Barba, C., Bryan, R. N., Crowe, M., Desiderio, L., Deutsch, G., Erus, G., Geldmacher, D. S., Go, R., Lassen-Greene, C. L., Mamaeva, O. A., Marson, D. C., McLaughlin, M., Nasrallah, I. M., Owsley, C., Passler, J., Perry, R. T., ... Kennedy, R. E. (2021). Cognitive Processing Speed Is Strongly Related to Driving Skills, Financial Abilities, and Other Instrumental Activities of Daily Living in Persons with Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *76*(10), 1829–1838. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa312>
- WHO. (2019). *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*.
- Wobbrock, J. O. , Findlater, L. , Gergle, D. , & Higgins, J. J. (2011). The aligned rank transform for nonparametric factorial analyses using only ANOVA procedures. *Proceedings of the ACM Conference on Human Factors in Computing Systems*, 143–146.
- Zhuang, L., Yang, Y., & Gao, J. (2019). Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. In *Journal of Neurology* (Vol. 268, Issue 5, pp. 1615–1622). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09506-7>