



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Facultad de Psicología

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA



FACULTAD DE PSICOLOGÍA



Trabajo Fin de Grado en Psicología

Convocatoria (Junio 2020)

Explorando los efectos sobre el control inhibitorio de la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) sobre la red cortico-estriada: un protocolo de estudio.

Exploring the effects on inhibitory control of transcranial direct current stimulation (tDCS) on the cortico-striated network: a study protocol.

Autor/a: Raquel Márquez Guijarro

Tutor/a: Luis Fernando Sánchez Santed

Cotutor/a: Ana Sánchez Kuhn

Después de un intenso y novedoso período antes de finalizar la carrera, hoy es el día: hoy toca hacer los agradecimientos antes de finalizar mi trabajo fin de grado. Ha sido un período de aprendizaje sorprendente a la vez que intenso, no solo en el campo científico, sino también a nivel personal. Al hacer este trabajo me he dado cuenta del interés que tengo por la investigación, es por eso que me gustaría agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado y apoyado durante este proceso.

En primer lugar, me gustaría agradecer la colaboración de Abhi Datta y Chris Thomas en la simulación de mi protocolo de estudio, ha sido fundamental para poder asentar las bases del trabajo.

Por otro lado, me gustaría agradecer a mí tutor Fernando Sánchez por su ayuda y acogimiento con cariño incluso antes de empezar las prácticas, ha sido un placer. También me gustaría nombrar a mi cotutora, ha sido fundamental para mí en esta travesía tanto personal como virtual, Ana Kuhn. Me gustaría agradecer de corazón tu apoyo continuo y tu dedicación, ha sido muy reconfortante en estos tiempos y creo que gracias a ello he descubierto otra parte de la Psicología que no esperaba encontrar y que quizás siga.

Definitivamente ambos me habéis brindado todas las herramientas necesarias para completar mi trabajo de fin de grado satisfactoriamente.

¡Muchas gracias!

Explorando los efectos sobre el control inhibitorio de la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) sobre la red cortico-estriada: un protocolo de estudio.

Exploring the effects on inhibitory control of transcranial direct current stimulation (tDCS) on the cortico-striated network: a study protocol

RESUMEN

Introducción: La estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS), es una técnica de neuromodulación no invasiva, que está atrayendo interés en la investigación y la clínica, ya que se ha encontrado que su aplicación puede mejorar una gran variedad de procesos psicológicos, entre ellos la ejecución en tareas de control inhibitorio. Teniendo en cuenta la importancia que tiene la red cortico-estriada en el control inhibitorio, el presente protocolo de estudio pretende estimular con tDCS esta red, alcanzando el estriado, lo cual podría suponer obtener unas tasas mayores de eficacia que estimular sólo la corteza, como se ha venido haciendo hasta la fecha. Se comprobarán los efectos conductuales sobre el control inhibitorio mediante el Continuous Performance Test 3 (CPT3), que es una de las tareas más utilizadas por su eficacia en la evaluación de la atención selectiva, la atención sostenida y la impulsividad.

Método/Diseño: Este protocolo de estudio contará con 100 participantes sanos, estudiantes de la Universidad de Almería que recibirán 1 sesión de 20 min de tDCS a 2mA previa a la ejecución de la tarea CPT3. Los sujetos se dividirán en 4 grupos: (1) Estimulación bilateral de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC por sus siglas en inglés), (2) estimulación del estriado derecho vía DLPFC derecho, (3) estimulación del estriado derecho vía Cz y (4) grupo *sham* (control). La hipótesis principal es que el montaje número 2 será el más eficaz debido a que se estimularán las dos áreas implicadas en el control inhibitorio.

Discusión: La tDCS se ha propuesto como una opción de tratamiento para los trastornos relacionados con el control inhibitorio. Los resultados de este estudio podrán aportar un avance en el conocimiento sobre la relación entre las zonas cerebrales corticales y subcorticales estimuladas y la conducta estudiada. Además, supondría un avance metodológico en el uso de la tDCS, usada hasta ahora principalmente sobre áreas corticales. La aplicabilidad de este trabajo podría emplearse en pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, Trastorno Obsesivo-Compulsivo o adicciones.

Palabras clave: tDCS, control inhibitorio, red cortico-estriada, CPT3, DLPFC derecho, estriado derecho.

ABSTRACT

Introduction: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulation technique, which is attracting interest in research and clinical practice, since it has been found that its application can improve a wide variety of psychological processes, including execution in inhibitory control tasks. Taking into account the importance of the cortico-striated network in inhibitory control, this study protocol aims to challenge this network with tDCS, reaching the striatum, which could mean obtaining higher efficacy rates that impact only the cortex, such as it has been done to date. Verify the behavioral effects on inhibitory control using the Continuous Performance Test 3 (CPT3), which is one of the most used tasks for its effectiveness in evaluating selective attention, sustained attention, and impulsiveness.

Method / Design: This study protocol will have 100 healthy participants, students from the University of Almería who will receive 1 20-minute session of tDCS at 2mA prior to the execution of the CPT3 task. Subjects are divided into 4 groups: (1) Bilateral stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), (2) stimulation of the right striatum via the right DLPFC, (3) stimulation of the right striatum via the Cz route, and (4) group *sham* (control). The main hypothesis is that montage number 2 will be the most effective because the two areas involved in inhibitory control are involved.

Discussion: tDCS has been proposed as a treatment option for disorders related to inhibitory control. The results of this study may contribute to an advance in knowledge about the relationship between stimulated cortical and subcortical brain areas and the behavior studied. Furthermore, it would represent a methodological advance in the use of tDCS, used up to now mainly on cortical areas. The applicability of this work could be used in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, or addictions.

Keywords: tDCS, inhibitory control, cortico-striated network, CPT3, right DLPFC, right striatum.

Índice

Introducción.....	1-5
Método.....	5
Participantes.....	5-6
Materiales e instrumentos.....	6
Procedimiento experimental.....	6
tDCS y parámetros.....	7-8
Simulación de la estimulación.....	8-9
Tarea CPT3.....	9-10
Registro de seguridad.....	10
Análisis estadístico.....	10-11
Resultados.....	11
Discusión.....	12-14
Referencias.....	15-18
Anexos.....	19-21

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, en el campo de investigación en Psicología, se ha puesto el foco de interés en las técnicas de neuromodulación, en concreto en la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS por sus siglas en inglés), que es una prometedora técnica de neuromodulación no invasiva sin efectos secundarios graves (Bikson et al., 2016) que puede modular las redes cerebrales induciendo excitabilidad neural con efectos potencialmente duraderos (Bikson et al., 2016; Gilmore et al., 2018). Estudios de seguridad en tDCS indican la ausencia de efectos adversos graves. Aparecen, por ejemplo, la sensación y el dolor transitorio (hormigueo, picazón) pero tampoco son relevantes para la seguridad, aunque afectan a la tolerabilidad. Los datos de seguridad consolidados en animales, y su traslado a los casos en humanos usando modelos computacionales, indican que al menos en lo que respecta al daño tisular perceptible, los protocolos convencionales actuales de tDCS tienen los órdenes de magnitud por debajo del umbral. (Bikson et al., 2016).

La tDCS consiste en aplicar corriente continua sobre el cuero cabelludo utilizando normalmente dos electrodos (ánodo y cátodo), recubiertos de esponjas empapadas con una solución salina para que exista un flujo de corriente que vaya desde el polo positivo al negativo (también llamado electrodo de retorno o electrodo de referencia), formando así un circuito cerrado (DaSilva et al., 2011; Montenegro et al., 2017; Vanneste et al., 2010). Este proceso modula temporalmente la excitabilidad cortical de las áreas que subyacen a los electrodos con efectos que duran más allá de la duración de la estimulación (Javadi & Cheng, 2013a). Estos cambios pueden ser duraderos y específicos, habiéndose encontrado que los cambios sobre la excitabilidad cortical pueden durar hasta 90 minutos tras la estimulación (Nitsche y Paulus, 2001), y los efectos conductuales y clínicos hasta meses (Im et al., 2019). A nivel bioquímico se ha observado un cambio producido sobre el nivel del factor neurotrófico del cerebro (BDNF) (Fritsch et al., 2010). Estudios previos demuestran estos cambios plásticos inducidos por la tDCS implican la regulación de una amplia variedad de neurotransmisores que incluyen dopamina, acetilcolina y serotonina (Kuo et al., 2007; Monte-Silva et al., 2009; Nitsche et al., 2009b), y también afectan una variedad de diferentes canales de membrana neuronales, como sodio y calcio. Además, se ha podido comprobar que la tDCS puede cambiar el funcionamiento no solo de las estructuras corticales, sino también subcorticales (Nonnekes et al., 2014), protocolo sobre el que se enfoca el presente trabajo.

Todos estos mecanismos de acción están convirtiendo a esta técnica en una potencial adyuvante herramienta de neurorehabilitación, ya que su aplicación ha permitido la mejora de procesos motores (Sánchez-Kuhn et al., 2017) y procesos cognitivos como la memoria (Brasil-Neto, 2012; Javadi & Cheng, 2013b), la percepción (Behrens et al., 2017), la atención (Gladwin et al., 2012; Soff et al., 2017) y las funciones ejecutivas (Imburgio & Orr, 2018; Nejati et al., 2017). Además, estos cambios han redundado en mejoras clínicas reduciendo la sintomatología de psicopatologías como la depresión (Boggio et al., 2008), la esquizofrenia (Agarwal et al., 2013; Brunelin et al., 2012), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) (Nejati et al., 2017; Soff et al., 2017), la adicción (Conti et al., 2014; Klauss et al., 2014; Ljubisavljevic et al., 2016; Nakamura-Palacios et al., 2016; Sauvaget et al., 2015) y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (Mondino et al., 2015).

Uno de los procesos en los que los trabajos de tDCS están poniendo su atención es en las funciones ejecutivas (FFEE), que incluyen habilidades cognitivas de alto orden, como la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la planificación, el razonamiento, la toma de decisiones y la resolución de problemas. Las FFEE permiten a los humanos alcanzar objetivos, adaptarse a situaciones novedosas de la vida cotidiana y gestionar las interacciones sociales (Cristofori et al., 2019). Una de las FFEE más importantes es el control inhibitorio que implica poder controlar la atención, el comportamiento, los pensamientos y / o las emociones para anular una fuerte predisposición interna o un atractivo externo y, en su lugar, hacer lo que sea más apropiado o necesario (Diamond et al., 2013).

Los déficits en los mecanismos de control inhibitorio han sido asociados a diferentes trastornos psicopatológicos y de la conducta (Callender, Olson, Kerr, Sameroff, 2010; Perry, Joseph, Jiang, Zimmerman, Kelly, Darna, Huettl, Dwoskin, Bardo, 2010; Kaladjian, Jeanningros, Azorin, Anton, Mazzola-Pomietto, 2010). Asimismo, el correcto desarrollo de tales procesos ha sido vinculado al desarrollo de determinadas competencias sociales y logros académicos (Clark, Pritchard, Woodward, 2010; Molfese, Molfese, Molfese, Rudasill, Armstrong, Starkey, 2010).

Como psicopatologías relacionadas con el control inhibitorio encontramos, por ejemplo, el TDAH. Es una enfermedad caracterizada por síntomas de impulsividad, falta de atención e hiperactividad que surge normalmente en la infancia. Los estudios de neuroimagen en sujetos

sanos y sujetos con TDAH han relacionado los déficits cognitivos y la toma de decisiones impulsivas con una actividad reducida en las regiones cerebrales que sirven a la red de control cognitivo (Allenby et al., 2018). En este sentido, también los pacientes con TOC muestran un patrón de activación cerebral alterado con respecto a los sujetos normales en tareas de procesamiento de la recompensa que implican conflicto cognitivo. Este patrón se concreta en una menor actividad de estructuras como el córtex prefrontal superior y medial derechos, el córtex cingulado anterior izquierdo y ambos núcleos caudados, que ocurre en ausencia de diferencias significativas en la ejecución de la tarea de control inhibitorio. Debido a esto, el circuito corticoestriadotalámico se ha propuesto en numerosos estudios como parte de la explicación etiológica de esta patología, además de su relación con las funciones ejecutivas, especialmente con la inhibición de respuesta (Pena-Garijo et al., 2011).

Por otro lado, la adicción puede describirse como un estado persistente en el que hay una capacidad disminuida para regular la búsqueda compulsiva de drogas, independientemente de si implica el riesgo de sufrir consecuencias negativas graves (Hyman and Malenka, 2001). Los estudios neuropsicológicos han encontrado que los individuos con adicción crónica exhiben deficiencias ejecutivas, inhibitorias y de toma de decisiones (Baicy and London, 2007; Lie et al., 2006; Monterosso et al., 2005; Neuhaus et al., 2006; Noël et al., 2007; Tapert et al., 2007; Tomasi et al., 2007a; Verdejo-García et al., 2007; Yücel et al., 2007).

Una de las tareas más utilizadas para medir las FFEE es el Continuous Performance Test (CPT) de Conners, en este caso en su tercera versión (Conners, 1994). Es una tarea de atención validada con una sólida consistencia interna para los grupos normativos y clínicos. En esta tarea se muestra a los participantes una serie de estímulos (letras) en una pantalla de ordenador y se les pide que presionen la barra espaciadora en respuesta a los estímulos objetivo, o que no respondan a otros estímulos. Las variables de rendimiento de interés son errores falsos positivos (errores de comisión), verdaderos errores positivos (errores de omisión) y el verdadero tiempo de respuesta positivo. Los errores de comisión están especialmente asociados con el control inhibitorio. Por ello, pacientes con TDAH, por ejemplo, que emiten mayor número de comisiones y demostraron una peor sensibilidad perceptiva que los pacientes no diagnosticados con este trastorno (Epstein et al, 2003).

Las FFEE se han asociado con el funcionamiento del lóbulo frontal, ya que la corteza prefrontal tiene un papel clave en la gestión de las fijaciones de estímulo-respuesta. Específicamente, la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC por sus siglas en inglés) desempeña un papel central en control cognitivo (Zmigrod et al., 2014). Por ello, al realizar una tarea de inhibición de la respuesta, los pacientes adolescentes con TDAH muestran una activación reducida en el DLPFC en comparación con controles sanos (Allenby et al., 2018). Específicamente, se cree que el córtex prefrontal dorsolateral ejerce control ejecutivo sobre comportamientos motivacionales y emocionales (Delgado et al., 2008). Sin embargo, la perspectiva tradicional localizacionista ha dado paso a un enfoque de redes cerebrales responsables de patrones concretos de conducta. Así, la evidencia más reciente muestra que las regiones posteriores y subcorticales también juegan un papel crucial en el procesamiento de funciones ejecutivas (Cristofori et al., 2019).

Los bucles frontales subcorticales están modulados por los ganglios basales a través de tres vías diferentes (Alexander y Crutcher, 1990; Aron et al., 2007; Aron y Poldrack, 2006; Nambu et al., 2002; Tekin y Cumming, 2002); la vía directa (excitatoria), la indirecta (inhibitoria) y la hiperdirecta. La vía directa implica proyecciones inhibitorias desde el estriado hasta el segmento interno del globo pálido y la sustancia negra pars reticulata. Por lo tanto, se presume que la vía directa es responsable de la liberación del comportamiento corticalmente apropiado mediado. La vía indirecta activa una proyección inhibitoria desde el estriado hasta el segmento externo del globo pálido. Por último, la vía hiperdirecta se caracteriza por entradas frontales (córtex frontal inferior) recibidas por núcleos subtalámicos. Se ha visto implicada en la respuesta de señal de parada, más específicamente, la capacidad de inhibir / interceptar un comportamiento ya iniciado (Feil et al., 2010)

La literatura previa encuentra un efecto paramétrico de la probabilidad de señal de stop en la activación del estriado anterior derecho durante los ensayos Go de una tarea Go/No-go, medido mediante la técnica de imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre o Blood-oxygen-level dependent contrast imaging (BOLD), lo que sugiere que la activación del estriado derecho refleja la anticipación de la señal de stop (Zandbelt & Vink, 2010) que se encuentra relacionada con el control inhibitorio. Específicamente, Garavan, Ross

& Stein (1999) postularon que el control inhibitorio sobre una respuesta motriz dependería de una compleja red neural lateralizada en el hemisferio derecho.

Hasta la fecha, estudios de tDCS han podido modificar la inhibición mediante la estimulación de áreas preferentemente corticales, como el DLPFC (Teti Mayer et al., 2020), no obstante, los autores concluyen que aún existe la necesidad de diseñar protocolos de estimulación más específicos que puedan servir como protocolos terapéuticos para trastornos de la impulsividad. La reciente aparición de técnicas de predicción del flujo de la corriente de tDCS, ha permitido comprobar que es posible activar circuitos cerebrales que involucran también regiones no corticales. Este hecho podría suponer un paso adelante en la consecución de datos aún más altos de efectividad de esta técnica. Por ello, la finalidad y novedad de este trabajo radica en comprobar los efectos conductuales sobre el control inhibitorio de la estimulación con tDCS aplicada sobre el circuito cortico-estriado, incluyendo el estriado derecho por su papel fundamental en el control inhibitorio. La hipótesis del presente estudio es que estimulando la red corticoestriatal completa se encontrará un mayor efecto sobre el control inhibitorio que aplicando la estimulación únicamente sobre la corteza prefrontal o únicamente sobre el estriado.

MÉTODO

1. Participantes

N = 100 personas sanas formarán parte de la muestra (50 hombres y 50 mujeres; rango de edad: 18-30 años). Los participantes serán reclutados en la Universidad de Almería y serán posteriormente asignados en un ensayo controlado aleatorizado a 1 de los 4 grupos (n=25), tratando de controlar que el sexo esté equilibrado en cada grupo, ya que es una variable que puede afectar a los resultados de la tDCS (León et al., 2020).

Los criterios de inclusión serán (1) Ser mayor de edad y (2) pertenecer al rango de edad preestablecido, (3) no tener experiencia previa con la tarea CPT3 ni tDCS, (4) no tener ninguna psicopatología diagnosticada, (5) ausencia de consumo de drogas o sustancias psicotrópicas, (6) sin antecedentes de epilepsia, (7) sin implantes metálicos en el área de la cabeza y (8) su participación debe ser aprobada según el Cuestionario de uso de la tDCS de la Universidad de

Göttingen (The Questionnaire of sensations related to transcranial electrical stimulation (TES)). Los voluntarios que realicen el experimento serán recompensados con 1 crédito (0,25 puntos) que podrá ser usado durante el curso académico. Los voluntarios darán su consentimiento informado para participar en el estudio, que se realizará de conformidad con las normas éticas de la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki (1991; p.1194).

2. Materiales e instrumentos

2.1.Procedimiento experimental

Los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Investigación Humana de la Universidad de Almería. La información personal de los participantes será tratada conforma a la Ley de Protección de Datos Personales 15/1999 del 13 de diciembre. Inmediatamente después de recibir el tipo de estimulación tDCS establecido previamente realizarán la prueba CPT3. Es recomendable que la tDCS se administrarse junto con las tareas de entrenamiento, mostrando sus efectos más altos cuando se aplica antes o durante la tarea (Sánchez-Kuhn et al., 2017). La sesión experimental de cada participante tendrá una duración de 1 hora, en donde:

- 5 minutos se emplearán para que el participante firme el consentimiento informado (ANEXO II), rellene una escala para medir su nivel de fatiga antes de la tarea (ver ANEXO III) y resuelva las dudas que tenga con respecto a la realización del experimento,
- 5 minutos para colocar los electrodos de la tDCS,
- 20 minutos donde se realizará la sesión de intervención con tDCS,
- 20 minutos donde se realizará la prueba CPT3,
- 5 minutos en donde el participante rellenará un cuestionario sobre posibles efectos secundarios de tDCS y
- 5 minutos para recibir el crédito de recompensa por su participación.

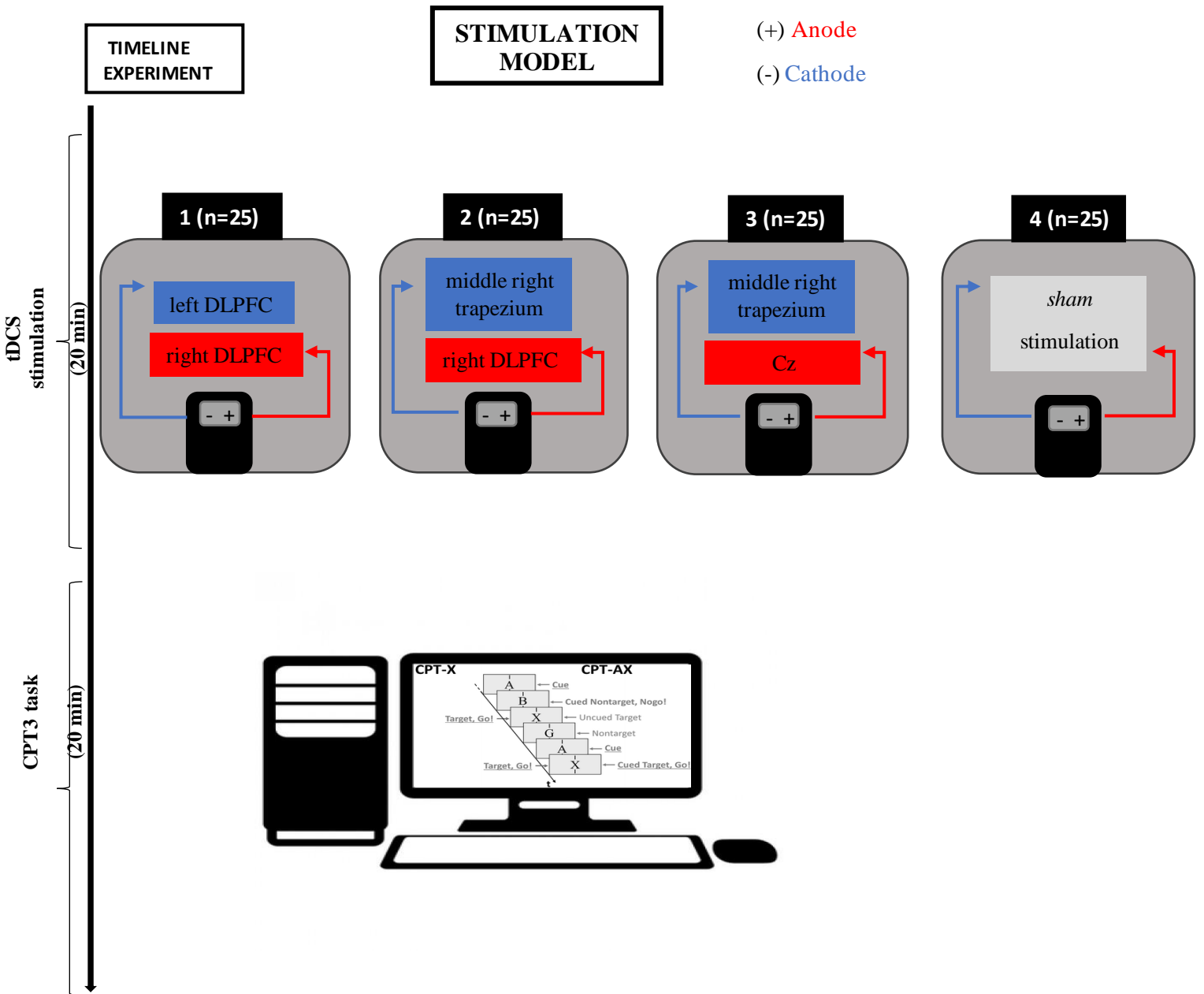
El experimento se realizará de lunes a viernes en horario de 9:00 a 13:00. Cada día se recibirá a 4 participantes para que realicen el experimento, un total de 20 participantes por semana, por lo que se prevé que el experimento concluya en 5 semanas. Posteriormente se realizará el análisis de los datos obtenidos

2.2.tDCS y parámetros

La estimulación transcraneal directa se aplicará usando el dispositivo de neuroConn Magstim DC-STIMULATOR PLUS (neuroCare Group GmbH, Ilmenau, Germany). El ánodo tendrá una dimensión de 3x3 cm y el cátodo o electrodo de referencia de 5x7 cm. Se aplicarán con una intensidad de 2 mA durante 20 minutos. La densidad de corriente total sigue los parámetros indicados dentro de los criterios de seguridad (Bikson et al., 2016).

Los grupos en los que se dividirá la muestra de participantes serán:

- 1) Ánodo en el DLPFC derecho; cátodo en el DLPFC izquierdo, donde conoceremos el efecto del montaje más usado para mejorar tanto funciones ejecutivas como control inhibitorio sin estimular el estriado derecho.
- 2) Ánodo en el DLPFC derecho; cátodo en el trapecio derecho medio, donde se conocerá el efecto de estimular el DLPFC derecho junto con el estriado derecho.
- 3) Ánodo en Cz; cátodo en el trapecio derecho medio, para estimular el estriado derecho sin estimular el DLPFC derecho.
- 4) Montaje *sham* (simulación), que servirá de medida control. Se irán alternando la colocación de los 3 montajes anteriores, pero usando solo el primer minuto de estimulación real.



2.3. Simulación de la estimulación

Se consideró el modelo de cuerpo entero del conjunto de datos de Virtual Family, que representa una colección de modelos anatómicos de alta resolución altamente detallados derivados de la imagen por resonancia magnética (RMI) de los voluntarios. El objetivo para determinar el flujo de corriente cerebral era apoyar la elección del montaje experimental utilizado. Por lo tanto, se ha usado un modelo en el que se ha hecho la media de los datos de

neuroimagen de hombres y mujeres, para obtener cuál sería el resultado de estimular ambos sexos.

Se adaptó el modelo asegurando el FCE (fluido cerebrospinal) continuo y se integró el montaje exacto del electrodo de estimulación (imitando el montaje experimental) dentro de los datos anatómicos (Synopsys Simpleware, EE. UU.). El modelo de cuerpo completo se truncó a nivel del torso, se generaron mallas volumétricas y finalmente se exportaron a un solucionador para el cálculo del método de elementos finitos (FEM) (COMSOL Multiphysics, EE. UU.). A las propiedades eléctricas de los compartimentos implicados (tejido y electrodo) se les asignan valores promedio isotrópicos representativos en (S / m) (siemens por metro), que es la unidad de medida en el sistema internacional (SI) de la conductividad: piel: 0.465; hueso: 0,01; FCE: 1.65; materia gris: 0.276; materia blanca: 0.126; músculo: 0,35; pared de la vejiga urinaria: 0.408; intestinos: 0.164; corazón: 0.381; cartílago: 1.01; hígado: 0.221; riñón: 0,403; lengua: 0.255; aire: 1e-15; esponja: 1.4; y electrodo de almohadilla: 5.9 e7.

Se impusieron las condiciones límite relevantes para la dosis de tDCS utilizados: Ánodo: 2 mA y Cátodo: suelo. Todas las demás superficies exteriores fueron tratadas como eléctricamente limitadas. Se usó la ecuación laplaciana estándar para la conducción del volumen y se determinó la magnitud del campo eléctrico cortical inducido.

2.4.Tarea CPT3

La versión CPT3 se realiza de manera computarizada, por lo que será necesario un ordenador equipado con la aplicación y que disponga de un teclado, en caso de no utilizar un ordenador portátil. La prueba consiste en una tarea de tipo Go/No-Go que combina la atención y el control inhibitorio, con una duración de 20 minutos. El sujeto debe atender a la pantalla del ordenador en donde irán apareciendo varios estímulos visuales, en concreto, letras mayúsculas, a una velocidad relativamente alta. En este tipo de pruebas el sujeto debe responder pulsando la barra espaciadora ante el estímulo objetivo que se le indique (Go) o inhibir/no responder ante una letra mayúscula determinada (No-Go).

Antes de comenzar la fase experimental cuya duración será de 15 minutos, el sujeto pasará por una fase de prueba de 2 minutos con el objetivo de comprobar que ha entendido el funcionamiento de la tarea.

Las variables que aporta esta prueba son:

- El número de respuestas correctas del sujeto.
- El número de errores de omisión o estímulos diana perdidos.
- El número de errores de comisión o respuestas dadas a un estímulo no diana.
- El tiempo de reacción (TR) del sujeto.

De esta manera, se comprobará el estilo de respuesta del sujeto y se obtendrá información objetiva del rendimiento de cada individuo en la tarea. La variable principal del estudio será el número de errores de comisión.

2.5.Registro de seguridad

Los efectos secundarios leves más comunes que pueden surgir durante la estimulación con tDCS pueden ser picores sutiles, hormigueo, o menos común el dolor de cabeza, quemazón o malestar (Bikson et al., 2016). Por ello, para prever estas posibles consecuencias, se debe garantizar también con anterioridad que la superficie de la piel donde se encuentren los electrodos esté completamente cubierta por la solución salina para evitar posibles daños cutáneos (Sánchez-Kuhn et al., 2017).

Una vez concluida la sesión experimental cada participante rellenará un cuestionario de escala tipo Likert de 0 a 10 que ayudará a registrar estos posibles efectos secundarios, donde 0 es la ausencia de los posibles síntomas que aparecen durante la estimulación, y 10 es la máxima sensación posible (ver ANEXO IV).

3. Análisis estadístico

Una vez realizada la recogida de datos, se realizará el análisis estadístico con el programa SPSS Statistics 26 Software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). La variable independiente (VI) es el tipo de estimulación tDCS al que será sometido cada grupo, y tendrá 4 niveles. Las variables dependientes (VVDD) serán el número de respuestas correctas, número de errores de omisión, número de errores de comisión y el tiempo de reacción del sujeto (TR).

En primer lugar, se controlarán los posibles efectos del sexo o la edad mediante una correlación de Pearson. A continuación, se realizará un análisis con ANOVA Univariada entre los 4 grupos para comprobar si hay diferencias estadísticamente significativas para cada una de las VVDD. Se considerarán significativas aquellas diferencias donde $p \leq 0.05$.

4. Resultados

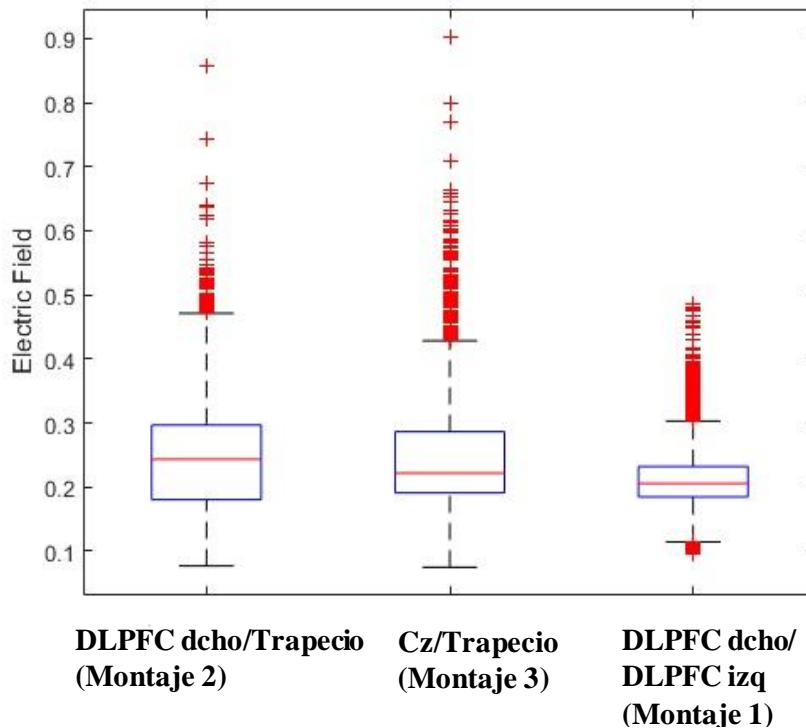


Fig 1. Gráfica del campo eléctrico de cada montaje (V/m). En el eje X se puede ver cada montaje representado y en el eje Y el campo eléctrico resultante de la estimulación tDCS que llega al estriado derecho (TARGET). Se puede observar que para el montaje 1 el campo eléctrico máximo llega hasta 0.48645 V/m; para el montaje 2 llega a 0.8565 V/m y en el montaje 3 llega a alcanzar 0.90202 V/m debido a una puntuación extrema que se ha producido durante los 20 min de estimulación. Respecto a la media y la mediana, que son valores especialmente relevantes para la estimulación continua es en el montaje 2 donde se alcanza una mayor puntuación en estos parámetros: $M_e = 0.24346$; $\bar{X} = 0.24555$

5. Discusión

Los síntomas o patrones de algunas enfermedades psicopatológicas o de conducta como son el TDAH, TOC o adicciones se pueden ver intensificadas debido a un peor funcionamiento de las FFEE, en concreto del control inhibitorio (Plewnia et al., 2013). Este estudio pretende centrarse precisamente en la mejora de esta habilidad mediante la estimulación con tDCS de áreas concretas del cerebro estrechamente relacionadas con el control inhibitorio como son el estriado derecho y el córtex prefrontal dorsolateral.

La novedad del presente trabajo radica en el objetivo de estimular con tDCS de zonas más profundas, que hasta la fecha se ha utilizado principalmente como técnica para estimular la corteza. Específicamente, se pretende estudiar el efecto sobre el control inhibitorio de la estimulación de la red cótico-estriada que dirige esta función. La variable dependiente sobre la que esperamos encontrar un mayor efecto es sobre los errores de comisión, respuesta característica que define el control inhibitorio (Allenby et al., 2018). Aunque podría esperarse también una mejora en cualquiera de las otras 3 variables dependientes, especialmente en el número de respuestas correctas como consecuencia de un mejor rendimiento general en la tarea. Las mejoras en el TR suelen producirse cuando se estimula la corteza motora (Elbert et al., 1981) y las mejoras en omisiones podrían ser un signo de mejora de la atención, que normalmente responde a la estimulación del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, que está más relacionado con la atención sostenida (Gaynor et al., 2020).

Los puntos fuertes de este trabajo son (1) el uso de una técnica no invasiva de estimulación que nos podría facilitar la realización de varias sesiones en los sujetos si se encuentran mejoras significativas y duraderas en los parámetros objetivo que mide la prueba CPT3, lo que posibilita en un futuro poder aplicar este método en pacientes (2) la novedosa estimulación de una región no cortical para seguir una línea de investigación complementaria a los sugerentes resultados encontrados al estimular regiones corticales (3) la muestra de participantes es aceptable para que los resultados puedan ser representativos y cumplan criterios de fiabilidad (4) la aleatoriedad con la que serán asignados los participantes permitirá que los sujetos del grupo *sham* no sean conscientes de la no estimulación y así se podrá comprobar si este hecho influye en las respuestas que este dé en la tarea.

Las limitaciones que presenta este trabajo pueden ser (1) el uso de sujetos sanos, aunque debido a que es un protocolo nuevo de estimulación es más conveniente iniciar este estudio en personas sanas antes que con pacientes, ya éstos son un tipo de sujeto más vulnerable. Además, (2) el rango de edad en el reclutamiento de los sujetos puede considerarse excluyente, por lo que se podría contemplar una ampliación de este para poder conocer el efecto de la prueba en una población más amplia y (3) el posible efecto fatiga que puede aparecer antes de realizar la tarea debido a factores externos del sujeto y durante la realización de esta, debido al tiempo que tiene de duración y la atención sostenida que requiere. Esta última limitación pretende controlarse midiendo la posible relación estadística entre las respuestas no deseables por parte de los participantes y la fatiga, realizando una medida de control pre y post de este factor mediante una escala de 0 a 10, donde 0 sería la ausencia de fatiga y 10 la sensación máxima de fatiga.

La hipótesis principal es que la estimulación del grupo 2 será la que produzca mejoras significativas en los participantes, debido a que se produce una estimulación de ambas regiones claves. En segundo lugar, también se espera que la combinación del uso de tDCS con la prueba CPT3 produzca un mejor resultado en los sujetos, es decir, un menor número de omisiones y comisiones en comparación al uso de la *sham*-tDCS con la tarea, debido a que la neuroestimulación real provoca cambios duraderos a nivel sináptico y esto producirá una mejora de la atención y a su vez de los déficits en control inhibitorio.

En la simulación del montaje experimental se pueden observar los resultados de cada uno de los montajes (Fig 2, ver ANEXO I). En el montaje 1 se puede ver que el CPFDL derecho tiene una activación levemente superior que el CPFDL izquierdo en los parámetros que se han querido medir, lo que se podría interpretar como que el CPFDL derecho podría tener una mayor carga debido a que es donde se ha colocado el ánodo. Por otro lado, en el montaje 3 vemos que la estimulación de Cz y trapecio hay una activación del estriado, pero no de la zona estimulada. Esto podría deberse a que la zona estimulada con el ánodo produce una mayor difusión del campo eléctrico, lo que también nos puede ayudar a concluir que en este montaje se pierde la estimulación cortical, que resultaría esencial para llegar a tener las respuestas de planificación motora y regulación de los participantes del estudio. Por ello, este montaje representa bien una estimulación única del estriado. Por último, podemos destacar que el montaje 2 sería el montaje

de mayor eficacia, ya que contamos con la estimulación real de las dos áreas cerebrales esenciales para el control inhibitorio: el CPFDL y el estriado derecho. Se encuentra en esta simulación una clara diferencia entre la activación del estriado izquierdo frente al derecho, recibiendo este último una mayor cantidad de campo eléctrico resultante de su combinación con el córtex prefrontal dorsolateral derecho.

Si el presente trabajo resultase exitoso, podría suponer la creación de una nueva intervención en neurorehabilitación sobre el control inhibitorio aplicable a pacientes con trastornos del espectro impulsivo y compulsivo, ya que se produciría una mejora en la atención y tendencia de respuesta compulsiva producida por un déficit en el funcionamiento del control inhibitorio, lo supondría un gran avance en el diagnóstico y tratamiento TDHA. Adicionalmente, el uso de esta técnica podría contribuir a ampliar el conocimiento sobre el efecto de tDCS en el tratamiento y mejora en el estudio de las adicciones, incluyendo distintos tipos, como pueden ser la adicción a sustancias o sin sustancia (como la comida o el juego), ya que se podrían ver disminuidos en un tratamiento repetido de forma duradera los comportamientos impulsivos y hábitos que están asociados a este tipo de trastornos.

Este método también podría generar un gran interés en el tratamiento de enfermedades mentales, como el TOC, ya que mediante la inhibición con estimulación tDCS de los circuitos más afectados por esta enfermedad podrían generar un mejor funcionamiento de la actividad cerebral, disminuyendo el número de comisiones, que podría ser un reflejo de la disminución de la conducta compulsiva.

Además, este estudio contribuirá a aumentar el conocimiento disponible de esta técnica, que más allá de utilizarse como técnica de estimulación de regiones, podría comenzar a utilizarse bajo el enfoque de estimulación de redes cerebrales. Por ello, el presente trabajo pretende ser un nuevo protocolo de estimulación para mejorar el control inhibitorio.

6. Referencias

- Agarwal, S. M., Shivakumar, V., Bose, A., Subramaniam, A., Nawani, H., Chhabra, H., Kalmady, S. v., Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2013). Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. In *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* (Vol. 11, Issue 3, pp. 118–125). <https://doi.org/10.9758/cpn.2013.11.3.118>
- Allenby, C., Falcone, M., Bernardo, L., Wileyto, E. P., Rostain, A., Ramsay, J. R., Lerman, C., & Loughhead, J. (2018). Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimulation*, *11*(5), 974–981. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.016>
- Behrens, J. R., Kraft, A., Irlbacher, K., Gerhardt, H., Olma, M. C., & Brandt, S. A. (2017). Long-lasting enhancement of visual perception with repetitive noninvasive transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00238>
- 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>
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007833>
- Brasil-Neto, J. P. (2012). Learning, memory, and transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Psychiatry*, *3*(SEP). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00080>
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M. F., Saoud, M., Mechri, A., & Poulet, E. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *169*(7), 719–724. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>
- Conti, C. L., Moscon, J. A., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(9), 1465–1475. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000522>

- Delgado, M. R., Gillis, M. M., & Phelps, E. A. (2008). Regulating the expectation of reward via cognitive strategies. *Nature Neuroscience*, *11*(8), 880–881. <https://doi.org/10.1038/nn.2141>
- Epstein, J. N., Erkanli, A., Conners, C. K., Klaric, J., Costello, J. E., & Angold, A. (2003). Relations between Continuous Performance Test performance measures and ADHD behaviors. *Journal of abnormal child psychology*, *31*(5), 543–554. <https://doi.org/10.1023/a:1025405216339>
- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I., & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 35, Issue 2, pp. 248–275). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.03.001>
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*, *66*(2), 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>
- Gilmore, C. S., Dickmann, P. J., Nelson, B. G., Lamberty, G. J., & Lim, K. O. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) paired with a decision-making task reduces risk-taking in a clinically impulsive sample. *Brain Stimulation*, *11*(2), 302–309. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.011>
- Gladwin, T. E., den Uyl, T. E., Fregni, F. F., & Wiers, R. W. (2012). Enhancement of selective attention by tDCS: Interaction with interference in a Sternberg task. *Neuroscience Letters*, *512*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.056>
- Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., Na, S., Park, J. S., Knotkova, H., Song, I. U., & Chung, Y. A. (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer’s disease. *Brain Stimulation*, *12*(5), 1222–1228. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.003>
- 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>
- Javadi, A. H., & Cheng, P. (2013a). Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimulation*, *6*(4), 668–674. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.007>
- Javadi, A. H., & Cheng, P. (2013b). Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimulation*, *6*(4), 668–674. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.007>

- Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., Correia Santos, G. D. A., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Miyuki Nakamura-Palacios, E. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(11), 1793–1803. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000984>
- Ljubisavljevic, M., Maxood, K., Bjekic, J., Oommen, J., & Nagelkerke, N. (2016). Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults. *Brain Stimulation*, *9*(6), 826–833. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.07.002>
- Montenegro, I. R., Álvarez-Montesinos, J. A., Estudillo, A. J., García-Orza, J., & García Orza, J. (2017). Estimulación eléctrica por corriente continua en el tratamiento de la afasia. In *Rev Neurol* (Vol. 65, Issue 12). www.neurologia.com
- Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, I. B. C., Souza, R. A., Klauss, J., Batista, E. K., Conti, C. L., Moscon, J. A., & de Souza, R. S. M. (2016). Ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) as a target of the dorsolateral prefrontal modulation by transcranial direct current stimulation (tDCS) in drug addiction. *Journal of Neural Transmission*, *123*(10), 1179–1194. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1559-9>
- Nejati, V., Salehinejad, M. A., Nitsche, M. A., Najian, A., & Javadi, A. H. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation Improves Executive Dysfunctions in ADHD: Implications for Inhibitory Control, Interference Control, Working Memory, and Cognitive Flexibility. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054717730611>
- Nonnekes, J., Arrogí, A., Munneke, M. A. M., van Asseldonk, E. H. F., Nijhuis, L. B. O., Geurts, A. C., & Weerdesteyn, V. (2014). Subcortical structures in humans can be facilitated by transcranial direct current stimulation. *PLoS ONE*, *9*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107731>
- Pena-Garijo, J., Barros-Loscertales, A., Ventura-Campos, N., Ruipérez-Rodríguez, M. Á., Edo-Villamon, S., & Ávila, C. (2011). Implicación del circuito corticoestriado talámico en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo durante una tarea de control inhibitorio con contingencias de recompensa y castigo. *Revista de Neurología*, *53*(2), 77–86. <https://doi.org/10.33588/rn.5302.2010767>
- Sánchez-Kuhn, A., Pérez-Fernández, C., Cánovas, R., Flores, P., & Sánchez-Santed, F. (2017). Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: An empirical review. *BioMedical Engineering Online*, *16*. <https://doi.org/10.1186/s12938-017-0361-8>
- Sauvaget, A., Trojak, B., Bulteau, S., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Aranda, F., Wolz, I., Menchón, J. M., Achab, S., Vanelle, J. M., & Grall-Bronnec, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in behavioral and food addiction: A systematic review of efficacy, technical, and methodological issues. In *Frontiers in*

- Soff, C., Sotnikova, A., Christiansen, H., Becker, K., & Siniatchkin, M. (2017). Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*, *124*(1), 133–144. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1646-y>
- Teti Mayer, J., Chopard, G., Nicolier, M., Gabriel, D., Masse, C., Giustiniani, J., Vandel, P., Haffen, E., & Bennabi, D. (2020). Can transcranial direct current stimulation (tDCS) improve impulsivity in healthy and psychiatric adult populations? A systematic review. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 98). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109814>
- Zmigrod, S., Colzato, L. S., & Hommel, B. (2014). Evidence for a role of the right dorsolateral prefrontal cortex in controlling stimulus-response integration: A transcranial direct current stimulation (tDCS) study. *Brain Stimulation*, *7*(4), 516–520. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.03.004>

ANEXO I: Simulación del montaje experimental

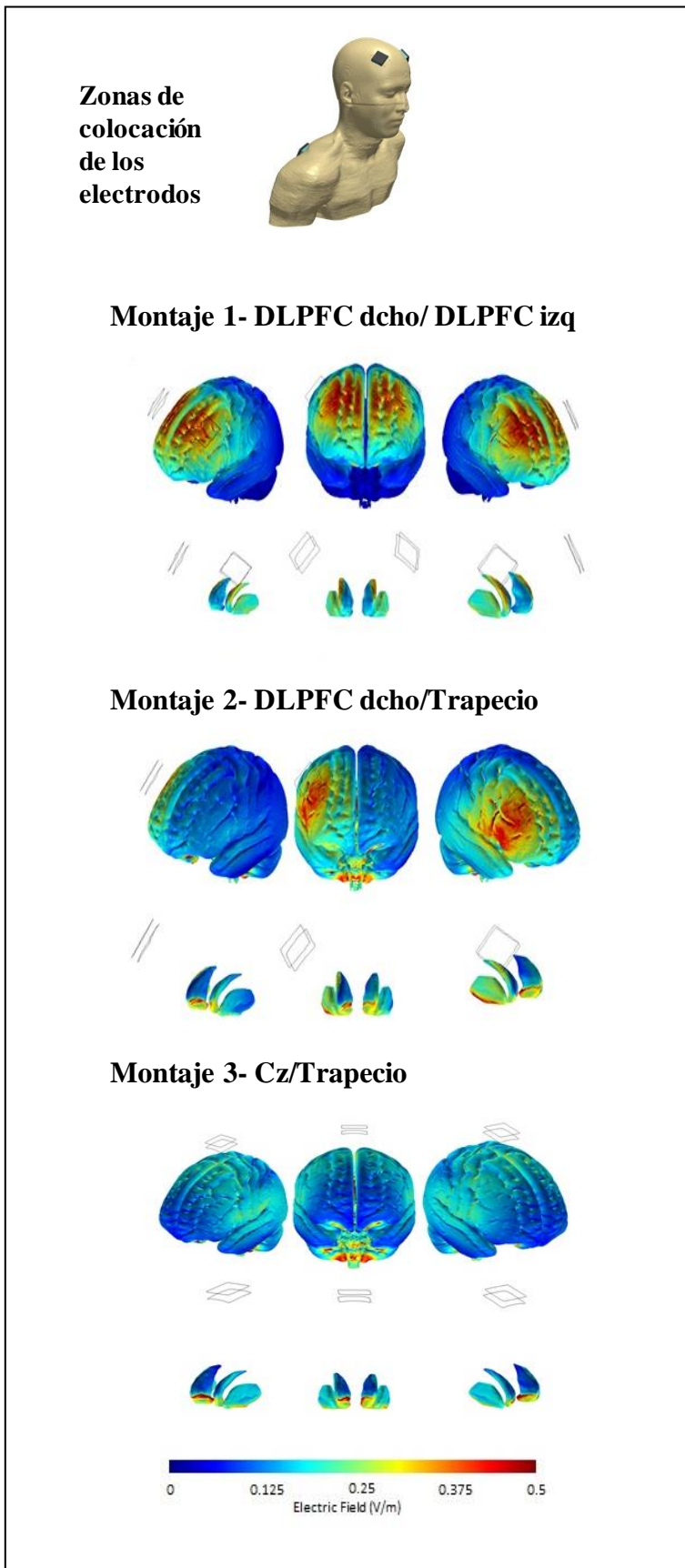


Fig 2. Resultados computacionales del flujo de corriente cortical debido al montaje experimental.

En las tres imágenes puede observarse la vista frontal tridimensional correspondiente y la vista lateral tridimensional de la magnitud del campo eléctrico de superficie, respectivamente.

La imagen del **montaje 1** muestra los resultados obtenidos de la estimulación del CPFDL derecho a izquierdo en ánodo y cátodo.

La imagen del **montaje 2** muestra los resultados de la estimulación del CPFDL derecho junto al estriado derecho.

La imagen del **montaje 3** muestra los resultados de la estimulación de Cz junto al estriado derecho.

ANEXO II: Consentimiento informado

D./Dña , de de edad y con DNI
nº

Manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer el participar en el presente experimento con el fin de estudiar la posibilidad de potenciar mediante estimulación transcraneal las funciones ejecutivas, como puede ser el control inhibitorio. He sido informado/a de ventajas de la técnica tDCS así como de la ausencia conocida de efectos secundarios.

He sido informado de mi derecho a retirarme del estudio en cualquier momento del mismo sin que se me puedan poner trabas a dicha decisión.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO para que los datos clínicos y experimentales obtenidos se puedan emplear con fines científicos, así como a participar como sujeto experimental en todo el proceso.

Almería, a de de 2020

Fdo. D/Dña:

ANEXO III: Escala de medida de fatiga inicial

Por favor, indique si siente fatiga, indicando su nivel de 0 a 10, donde 0 es nada y 10 es la máxima sensación posible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fatiga											

ANEXO IV: Escala de efectos secundarios

Por favor, indique si siente alguno de los siguientes síntomas, indicando su nivel de 0 a 10, donde 0 es nada, y 10 es la máxima sensación posible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Picor											
Hormigueo											
Dolor de cabeza											
Quemazón											
Malestar											
Fatiga											
Otro: _____											