



VNiVERSIDAD D SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA Y FARMACOLOGÍA
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE LOS NIVELES DE ACTIVACIÓN
CEREBRAL Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL, POTENCIADOS MEDIANTE
LA TÉCNICA DE NEUROFEEDBACK DURANTE UNA TAREA
ATENCIONAL

PAULA POSTIGO RODRIGO

2017

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA Y FARMACOLOGÍA
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE LOS NIVELES DE ACTIVACIÓN CEREBRAL Y
CONECTIVIDAD FUNCIONAL, POTENCIADOS MEDIANTE LA TÉCNICA DE
NEUROFEEDBACK DURANTE UNA TAREA ATENCIONAL

PRESENTADA POR:

Paula Postigo Rodrigo

DIRIGIDA POR:

Antonio de la Fuente Juan

José María Criado Gutiérrez

SALAMANCA 2017

Dr. D. José María Criado Gutiérrez, Profesor Titular de la Universidad de Salamanca, **Dr. D. Antonio de la Fuente Juan**, Profesor Contratado Doctor de Fisiología de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que Dña. Paula Postigo Rodrigo, graduada en Farmacia, ha realizado bajo su dirección el estudio titulado **“ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE LOS NIVELES DE ACTIVACIÓN CEREBRAL Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL, POTENCIADOS MEDIANTE LA TÉCNICA DE NEUROFEEDBACK DURANTE UNA TAREA ATENCIONAL”**, que reúne todos los requisitos para que el autor pueda optar con él al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, firman la presente en Salamanca, a 29 de junio de 2017.

Los directores,

Dr. José María Criado Gutiérrez

Dr. Antonio de la Fuente Juan

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres todo el apoyo que me han dado, en todos los aspectos, en este proyecto y también en todos los anteriores. Gracias a vosotros he podido seguir siempre el camino que he querido y he llegado hasta donde estoy ahora mismo. Gracias por todo, espero poder devolveros algún día, de alguna manera, todo lo que habéis hecho por mí.

En segundo lugar, quiero darle las gracias de corazón a mi mejor amigo y mi compañero de vida, Iván. Tú siempre sabes como animarme y darme fuerzas para seguir. Gracias por tu paciencia durante todo este tiempo.

Por supuesto quiero agradecer a mis directores, José María y Javi, haberme dado la oportunidad y el empuje para seguir con este proyecto, todo este tiempo os he sentido más como compañeros y amigos que como jefes, y eso ha hecho el camino mucho más llevadero, sin duda.

Quiero dar las gracias a todas aquellas personas, familia y amigos, que se interesaron por lo que hacía y me animaron siempre que tuvieron ocasión, es una larga lista de personas, os lo agradezco a todos y cada uno de vosotros.

Por supuesto, tengo que dar las gracias a todas aquellas personas que colaboraron de alguna manera en este estudio, como Silvia, Andrés, Marina, y a los que se prestaron a ayudarme una y mil veces, gracias a todos.

Por último, y no menos importante, quiero dar las gracias a todos y cada uno de los participantes en este estudio, y a los centros de mayores y residencias, AFA Segovia y AFA Salamanca, la residencia Usera, la residencia Jesán y el centro de día San Juan de Mata por regalarme una parte de su tiempo y prestarme su ayuda, gracias a todos ellos ha sido posible la realización de este proyecto.

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| ABREVIATURAS..... | 3 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| 1.1. La actividad eléctrica cerebral..... | 10 |
| 1.1.1. Origen y generadores del EEG humano..... | 10 |
| 1.1.2. Oscilaciones cerebrales y procesos de sincronización..... | 14 |
| 1.1.3. Bandas de frecuencia en el EEG humano | 19 |
| 1.2. Procesamiento e integración de la información. Sistemas atencionales..... | 28 |
| 1.2.1. Conectividad estructural y conectividad funcional..... | 28 |
| 1.2.2. Integración y segregación | 29 |
| 1.2.3. Redes funcionales | 30 |
| 1.2.4. La atención | 33 |
| 1.2.5. Neurofisiología de la atención | 36 |
| 1.3. Envejecimiento..... | 40 |
| 1.3.1. Efecto del envejecimiento en la función cerebral | 41 |
| 1.3.2. Características electrofisiológicas del envejecimiento cerebral | 44 |
| 1.3.3. Plasticidad cerebral y aprendizaje en envejecimiento | 46 |
| 1.4. Las demencias: deterioro cognitivo patológico. Enfermedad de Alzheimer | 49 |
| 1.4.1. Clasificación..... | 49 |
| 1.4.2. Diagnóstico..... | 50 |
| 1.4.3. Demencias neurodegenerativas | 52 |
| 1.4.4. Enfermedad de Alzheimer..... | 54 |
| 1.5. Neurofeedback..... | 65 |
| 1.5.1. Fundamentos teóricos del NFB..... | 65 |
| 1.5.2. Fundamentos fisiológicos del NFB..... | 67 |
| 1.5.3. Fundamentos técnicos del NFB..... | 68 |
| 1.5.4. Orígenes y evolución del NFB..... | 70 |
| 1.5.5. Aplicación del NFB en la clínica | 71 |
| 1.5.6. Aplicación del NFB en individuos sanos..... | 74 |
| 1.5.7. Aplicación del NFB en personas mayores con deterioro cognitivo asociado a demencias neurodegenerativas..... | 78 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 81 |
| 3. OBJETIVOS | 85 |
| 3.1. Objetivos generales | 87 |
| 3.2. Objetivos específicos | 87 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 89 |
| 4.1. Diseño del estudio | 91 |
| 4.2. Participantes..... | 91 |
| 4.3. Diseño del protocolo de NFB..... | 92 |
| 4.4. Material y procedimiento..... | 95 |

| | |
|--|------------|
| 4.5. Extracción y tratamiento de datos..... | 96 |
| 4.6. Análisis descriptivo y estadístico de resultados | 98 |
| 5. RESULTADOS..... | 99 |
| 5.1. Análisis del registro EEG basal..... | 101 |
| 5.1.1. Análisis espectral | 102 |
| 5.1.2. Análisis espectral de los canales frontales en conjunto | 103 |
| 5.1.3. Análisis de coherencia | 104 |
| 5.2. Análisis de una única sesión de NFB | 104 |
| 5.2.1. Análisis espectral | 105 |
| 5.2.2. Análisis de coherencia | 107 |
| 5.3. Análisis comparativo de 10 sesiones de NFB..... | 110 |
| 5.3.1. Análisis espectral | 110 |
| 5.3.2. Análisis de coherencia | 112 |
| 5.4. Resumen esquemático de resultados..... | 117 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 119 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 133 |
| 8. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO | 137 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 141 |
| 10. ANEXOS | 161 |
| ANEXO I: Consentimiento informado | 163 |
| ANEXO II: Anexo de resultados..... | 165 |

RESUMEN

La atención es una importante función cerebral encargada de seleccionar la información que debe ser procesada en cada momento, en función de su relevancia para los objetivos e intereses del individuo. Los diferentes subtipos atencionales participan y condicionan el desempeño y rendimiento durante prácticamente todo tipo de tareas cognitivas y motoras, por lo tanto, una mejora en la eficacia y funcionalidad de las redes atencionales supondría una mejora generalizada a la hora de procesar e integrar cualquier tipo de información. Los circuitos atencionales van cambiando con el desarrollo, desde la infancia hasta la adolescencia y juventud, donde se supone alcanzan un rendimiento óptimo, y van poco a poco perdiendo eficacia durante el envejecimiento de manera natural y en mayor medida en procesos de deterioro cognitivo patológico.

La técnica electrofisiológica conocida como neurofeedback (NFB) ha demostrado tener efectos positivos a la hora de mejorar los procesos atencionales y otras funciones cognitivas. El NFB consiste en retroalimentar una actividad oscilatoria cerebral concreta, dando en tiempo real al participante un refuerzo positivo, visual o auditivo, al conseguir el objetivo fijado. Mediante la repetición del entrenamiento el individuo acabará controlando o autorregulando su activación cerebral y esto tendrá un efecto directo sobre su función cognitiva. Los estudios publicados sobre la aplicación del NFB en personas mayores sanas o con deterioro cognitivo patológico son variados tanto en los protocolos y metodología empleada, como en los resultados obtenidos y en la forma de evaluar o cuantificar el efecto o posible aprendizaje, y en general hay pocos datos sobre lo que ocurre a nivel electrofisiológico.

Para este estudio se diseñó un protocolo cuyo objetivo fue incrementar la potencia relativa de la banda de frecuencia β y la disminución de las bandas de frecuencia lentas, δ y θ , en la zona frontal derecha (F4). Se propusieron un total de 10 sesiones de NFB de unos 15 minutos de duración consistentes en una tarea de atención focalizada y *feedback* visual. Se registró la actividad EEG durante la aplicación del protocolo y la actividad basal en estado de reposo antes y después de él.

En el estudio participaron un total de 109 individuos agrupados en 3 grupos diferentes. Un grupo de jóvenes (J), con un total de 30 individuos ($23,9 \pm 4,7$ años), un grupo de personas mayores sanas (M), con un total de 36 individuos ($77,4 \pm 5,7$ años), y por último un grupo de personas mayores con deterioro cognitivo leve o moderado (MD), diagnosticados de DCL o en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer, con un total de 41 individuos ($81,8 \pm 5,6$ años). Se analizaron los registros EEG realizados con tres objetivos principales: comparar los registros basales en estado de reposo entre los 3 grupos participantes; observar los efectos en el EEG tras la realización de una única sesión de NFB en los 3 grupos, y comparar entre los grupos la actividad EEG durante la realización de la retroalimentación; y por último estudiar el efecto de la realización de 10 sesiones de NFB, sobre el EEG en estado de reposo y los posibles cambios en el rendimiento durante la realización de la sesión final respecto a la sesión inicial, en el grupo J y en el grupo MD.

Tras el análisis de las distintas variables electrofisiológicas y de los valores de coherencia, los resultados mostraron que la realización de una única sesión de NFB tuvo efectos a nivel de EEG

basal en los 3 grupos, y este efecto estuvo directamente relacionado con las diferencias previas entre los grupos en estado de reposo. En el grupo J y en el grupo MD el efecto tras la retroalimentación con NFB fue el buscado, un incremento de la relación entre la potencia de la banda β y la de las bandas δ y θ , acompañado en el grupo MD, de un incremento en la frecuencia dominante del intervalo que abarcan la banda α y β . Por el contrario, en el grupo M hubo una disminución de la relación entre estas bandas, relación en la que mostraron valores superiores a los grupos J y MD en el registro EEG basal previo a las sesiones, y que podría ser debido a los mecanismos compensatorios de hiperactivación cerebral descritos en envejecimiento sano.

Las diferencias en el EEG durante la retroalimentación también fueron en la ratio de potencia entre estas bandas, al igual que en registro basal, el grupo M mostró mayor ratio entre la potencia de la banda β , en este caso solo en las frecuencias más rápidas del intervalo, y las bandas lentas. A nivel de conectividad funcional, estudiada mediante la coherencia, pudimos observar que el grupo J parecía lateralizar la activación al lado derecho en los electrodos fronto-parietales durante la realización de la tarea de atención, y mostraron mayor especificidad en las zonas frontales, activando en mayor medida el área prefrontal.

El análisis de los efectos de la realización de 10 sesiones del protocolo de NFB, mostró que en grupo J, en la sesión final los cambios pasaron a ser menos específicos, incrementando la potencia relativa de la banda γ respecto a las bandas lentas, y no mostraron cambios en el EEG en estado de reposo respecto a la sesión inicial, ni durante la realización de la tarea atencional retroalimentada. Sin embargo, en el grupo MD los efectos tras la realización de la sesión 10 siguieron siendo los buscados, incrementaron la potencia relativa de β y α respecto a la banda θ . Además, se observaron cambios en la conectividad en estado basal y durante la realización de la tarea atencional en la sesión 10 respecto a la sesión inicial. En estado de reposo, hubo una disminución significativa de la coherencia de la banda θ entre los electrodos prefrontales, también existente durante la realización de la tarea, y a la que se sumó la disminución de la coherencia α también en prefrontal, y el incremento de la coherencia en la banda γ en los electrodos fronto-parietales izquierdos.

Estos datos confirman la efectividad de la técnica de NFB en la modulación y variación de la actividad eléctrica cerebral y de la conectividad funcional. Los resultados son especialmente interesantes en el grupo de mayores con deterioro cognitivo, y sería interesante seguir profundizando en la aplicación y la elección de los protocolos adecuados, y en los efectos de éstos a nivel electrofisiológico y de conectividad funcional. Conocer más acerca de la correlación de estos efectos con la función cognitiva podría dar como resultado la disponibilidad de una terapia eficaz y fácilmente aplicable en el mantenimiento de la función cognitiva y la mejora de la calidad de vida de las personas mayores, principalmente en aquellos que comienzan a manifestar cierto grado de deterioro cognitivo, normalmente asociado a procesos neurodegenerativos estrechamente relacionados con el envejecimiento.

ABREVIATURAS

BCI – *Brain Computer Interface*

DCL – Deterioro cognitivo leve

EA – Enfermedad de Alzheimer

EEG – Electroencefalograma

ERD – Desincronización relacionada con eventos (*Event related desynchronization*)

ERP – Potenciales relacionados con eventos (*Event related potentials*)

ERS – Sincronización relacionada con eventos (*Event related synchronization*)

Fm θ – Banda theta de la línea frontal media

Hz – Hertzios

MEG - Magnetoencefalografía

MMSE – *Mini Mental State Examination*

ms – Milisegundos

NFB – Neurofeedback

OMS – Organización Mundial de la Salud

OA – Ojos abiertos

OC – Ojos cerrados

SCP – *Slow cortical potential*

SMR – *Sensorymotor rhythm*

SNC – Sistema nervioso central

TDAH - Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

α – Alfa

β – Beta

γ – Gamma

δ - Delta

θ – Theta

μ V – Microvoltios

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la mejora de la calidad de vida ha provocado un incremento de la esperanza de vida y consecuentemente un envejecimiento progresivo de la población. Los avances en sanidad y salud pública, la mejora de la alimentación y otros aspectos de la vida diaria han conseguido que la media de esperanza de vida sea actualmente en España de 85,6 años para las mujeres y de 80 años para los hombres según el Instituto Nacional de Estadística. Haciendo una proyección de estos datos, la esperanza de vida aumentará a los 88,7 años en mujeres y 84 años en hombres para el año 2029.

A nivel global, considerando que muchos países se encuentran actualmente en fases de desarrollo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en un informe de 2015 que entre el año 2000 y el año 2050 el número de personas mayores de 60 años en el mundo se duplicará, llegando aproximadamente a los 2000 millones de personas, es decir que 1 de cada 5 personas será mayor de 60 años y el 80% de ellos vivirá en países de ingresos medios y bajos.

El envejecimiento de la población lleva consigo el incremento de ciertas enfermedades, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las demencias. Las demencias engloban a un grupo de patologías, de diferente etiología y evolución, teniendo algunas de sus formas una relación directa con el proceso de envejecimiento, aunque no son una parte normal de éste. Las demencias se definen en general como trastornos neurodegenerativos irreversibles, que ocasionan un deterioro global, progresivo y persistente, cuya consecuencia son alteraciones en el carácter, cognición, conducta y personalidad del paciente. También se produce un grave deterioro de la vida social, laboral y cotidiana de la persona, y afecta al autogobierno y autosuficiencia de la misma. La forma de demencia más común es la Enfermedad de Alzheimer (EA), descrita por primera vez en el año 1906 por Alois Alzheimer, que constituye entre un 60% y un 80% de los casos de demencia.

Las demencias neurodegenerativas suelen aparecer o comenzar a manifestarse a partir de los 65 años, tan solo entre el 2% y el 10% de los casos aparecen antes de esta edad. A partir de los 65 años, la prevalencia se duplica cada 5 años. Según un informe de la Fundación del Cerebro de 2011, en España la prevalencia es de entre un 5,2% y un 16,3% en mayores de 65 años, mientras que en mayores de 85 años se alcanzan valores del 22% en hombres y del 30% en mujeres. A nivel mundial, la OMS tasó en 2010 la cifra de personas con demencia en 35,6 millones, y extrapolaron la cifra hasta los 115,4 millones, el triple, para el año 2050. Actualmente se estiman 7,7 millones de nuevos casos de demencia al año en el mundo, es decir un nuevo caso cada 4 segundos. Hay que considerar que son enfermedades de larga evolución, con una duración media de entre 5 y 10 años, y diferentes fases que se suceden en las que va aumentando la gravedad y grado de dependencia, condicionadas principalmente por las características personales de cada individuo y por las medidas que se tomen para afrontar la enfermedad. Todos estos datos alertan sobre la situación actual y sobre la gravedad que puede suponer en unos pocos años, llegando a convertirse en una auténtica epidemia a nivel mundial con unos costes económicos, sociales y de salud difícilmente asumibles si no se buscan medidas para frenar su avance.

Actualmente las medidas tomadas por diferentes gobiernos son dispares y heterogéneas, así como el presupuesto dentro del sistema de salud destinado a luchar contra ellas desde los diferentes ámbitos de actuación. Considerando que es un problema de salud global que afecta a todos los países y continentes por igual, y el aumento exponencial de casos en países en vías

de desarrollo y en aquellos con ingresos medios y bajos, la OMS insta a los países a considerar las demencias como una prioridad de la salud pública, debe buscarse el consenso a nivel global, y fomentar aspectos como el diagnóstico precoz, un tratamiento multidimensional y un abordaje multidisciplinario.

A día de hoy no se conoce una cura para la demencia, es irreversible en la gran mayoría de sus formas. Algunas demencias secundarias son consideradas como potencialmente reversibles, como la asociada a estados depresivos, pero en las formas degenerativas primarias lo único que puede conseguirse es retrasar o ralentizar en la medida de lo posible su avance, y a ello van dirigidos las diferentes medidas y tratamientos o terapias, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Los puntos principales del abordaje de las demencias son en primer lugar un diagnóstico oportuno y precoz, seguido de una optimización de la salud física y cognitiva, así como del nivel de actividad cotidiana y bienestar general, reconocimiento y tratamiento de los síntomas psicológicos y de comportamiento, y por último proporcionar medios, información y apoyo a largo plazo a los cuidadores.

El diagnóstico precoz es un punto de gran importancia, en la mayoría de los casos los pacientes acuden a la consulta cuando ya tienen uno o varios síntomas de deterioro cognitivo, cuando el proceso degenerativo puede llevar años desarrollándose. Hay una tasa elevada de infradiagnóstico en estadios leves, se estima un 5%, frente al 64% en el caso de la demencia en estado más avanzado. Actualmente el diagnóstico que se realiza es clínico, normalmente ante la sospecha de deterioro cognitivo, como método principal para evaluar las funciones cognitivas se recurre a la exploración neuropsicológica mediante diversos test, globales y específicos, como por ejemplo el *Mini Mental State Examination* (MMSE), uno de los más comunes como método de cribado rápido. Esta evaluación es importante en la detección de las fases leves, y debe diferenciarse un posible caso de demencia del deterioro típico de la edad y del deterioro cognitivo leve (DCL). En estas fases leves la exploración neurológica suele ser normal, y únicamente se recurre a las pruebas genéticas o pruebas bioquímicas en líquido cefalorraquídeo si en la historia del paciente hay antecedentes de casos de demencia. Otro tipo de pruebas que pueden utilizarse son diferentes técnicas dentro de la neuroimagen, con las que se están identificando en la actualidad diversos marcadores que podría resultar útiles para un diagnóstico precoz. Las pruebas de neuroimagen no son habituales en la práctica clínica, pero podrían constituir una importante fuente de información. Dentro de la neuroimagen, la electroencefalografía constituye la variante más económica, y a pesar de su gran resolución temporal, su falta de invasividad y los marcadores ya conocidos en diferentes tipos de demencia, no es utilizada en el diagnóstico más allá del aspecto diferencial con casos de epilepsia y otras patologías muy concretas.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento va dirigido en todo caso a conservar el mayor tiempo posible la función cognitiva y la autonomía del paciente, y retrasar el avance de la enfermedad hacia estadios más graves. Los tratamientos farmacológicos actuales se considera que son coste-efectivos, y su indicación principal es retrasar la posible institucionalización, aunque su eficacia ha sido cuestionada. Los principales principios activos son los dirigidos a mejorar la función colinérgica, como el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina, también se ha introducido en los últimos años la memantina, antagonista no competitivo de receptores NMDA de glutamato.

Dentro de las terapias no farmacológicas podemos encontrar diferentes tipos de estimulación cognitiva, como la realización de tareas manuales, estimulación musical, actividades con animales, colorterapia, actividades de coordinación motora, fomento de la conservación de las relaciones sociales y de la capacidad de realizar las tareas de la vida diaria, y otras muchas, todas ellas con el fin mantener la función cognitiva y consecuentemente la calidad de vida del paciente y también de los familiares. Se ha determinado que pequeñas mejoras en la puntuación del MMSE pueden retrasar la institucionalización o la pérdida total de la autonomía.

Respecto a los factores de riesgo que se conocen, aparte de algunas variantes genéticas que han sido identificadas, los hábitos de vida parecen tener una importante influencia en la aparición de la enfermedad. Una vida con poca actividad física, que normalmente lleva asociados problemas cardiovasculares, influye en el comienzo de procesos de demencia, así como otras enfermedades como la diabetes. Un bajo nivel educativo, es decir menor actividad a nivel intelectual o cognitivo también influiría en la aparición de demencia, asimismo, se ha atribuido una función protectora a la denominada “reserva cognitiva”, según la cual una actividad intelectual elevada durante el transcurso de la vida puede ejercer un efecto beneficioso, amortiguando de alguna manera el deterioro cognitivo producido tanto en envejecimiento fisiológico, como en una mejor evolución en el caso de aparición de demencias de tipo degenerativo.

El abordaje de la enfermedad desde diferentes puntos puede ayudar a encontrar nuevas terapias aplicables con el fin de mantener la función cognitiva de manera más eficaz.

Una de las técnicas que en la actualidad está generando interés por su posible aplicabilidad en situaciones de deterioro cognitivo es el neurofeedback (NFB). El NFB es una técnica electrofisiológica basada en el paradigma del condicionamiento operante. Los individuos son entrenados para aprender a modular alguna función biológica, en este caso su propia actividad cerebral mediante la autorregulación de las bandas de frecuencia o ritmos concretos que componen el tradicional electroencefalograma (EEG). Con la mejora de la tecnología y por tanto de los aparatos de registro y los sistemas de análisis, la electroencefalografía cuantitativa abre ahora las puertas a su utilización para la búsqueda de biomarcadores muy concretos, que puedan detectarse antes que los síntomas clínicos de la enfermedad y convertirse en diana para la intervención mediante NFB.

La actividad eléctrica cerebral y su composición relativa de bandas de frecuencia, es un reflejo de los procesos y funciones cognitivas que están ejecutándose y del estado de activación cerebral que tiene el individuo en cada momento, relativo a los estímulos externos e internos y al estado emocional. Por tanto, la existencia de una disfunción a nivel cognitivo, estados alterados de conciencia o ciertas situaciones patológicas, tendrá una huella concreta en esta actividad eléctrica, ya sea en su composición, en su distribución en el córtex o ambas cosas. Estas variaciones de lo que puede establecerse dentro de los márgenes de lo fisiológico (teniendo en cuenta la enorme variabilidad interindividual), son el punto de actuación del NFB, buscando fomentar ciertos patrones considerados beneficiosos e inhibir los no deseados, y mediante la repetición generar un aprendizaje que consolide la actividad deseada.

1.1. La actividad eléctrica cerebral

La actividad eléctrica cerebral resulta de corrientes iónicas generadas por procesos bioquímicos a nivel celular. Cuando un grupo de neuronas descargan de modo simultáneo se produce un movimiento de iones, generando un campo eléctrico.

El electroencefalograma (EEG) es la representación gráfica del registro de la actividad eléctrica cerebral en dimensiones de voltaje a lo largo del tiempo. Es una prueba dinámica ya que la actividad eléctrica cambia en cada momento, tanto en estado de reposo, como durante cualquier tipo de actividad, y solamente desaparece por completo cuando el individuo muere. Esta actividad eléctrica se presenta como la diferencia de potencial entre dos puntos de la corteza, o entre un punto en la corteza y otro referencial.

Según la teoría de conducción por volumen, el campo eléctrico producido en este caso por la salida de cargas negativas al espacio extracelular, provocaría una reordenación progresiva de los iones extracelulares adyacentes, de tal modo que se va transmitiendo a través del volumen extracelular formando una especie de ola electroquímica que dependiendo de la potencia llegará hasta zonas más o menos extensas. El potencial disminuye de manera inversamente proporcional a la distancia, y es este potencial el que al llegar a la superficie puede ser registrado y representado gráficamente mediante el EEG.

Cada electrodo registrará un sumatorio global de toda la actividad eléctrica cerebral del área que ocupa, y su valor dependerá tanto de la magnitud de las distintas fuentes eléctricas cerebrales como de la distancia y orientación de dichas fuentes, así como de la conductividad o resistencia de la materia existente entre la fuente y el electrodo.

1.1.1. Origen y generadores del electroencefalograma humano

El origen de todas las corrientes bioeléctricas es el mismo, movimientos de iones cargados eléctricamente. En el sistema nervioso central (SNC) hay que diferenciar entre dos tipos de corrientes, las que se dan a nivel microscópico y las macroscópicas, las cuales se estudian mediante diferentes técnicas electrofisiológicas (Grave-de Peralta et al., 2004).

Al nivel microscópico nos referimos cuando hablamos de la actividad de neuronas concretas, la cual se estudia mediante técnicas de registro de neurona única, tanto intracelular como extracelularmente, o directamente observando las corrientes iónicas que circulan a través de la membrana mediante la técnica de *"patch-clamp"*, las cuales son responsables de la generación de los potenciales de acción. La aportación de estos procesos al EEG es mínima, ya que son muy rápidos, con una duración de un par de milisegundos, y tendrían que producirse muchos simultáneamente para generar una actividad apreciable. Además del sumatorio temporal, debe producirse un sumatorio espacial, es decir que la geometría debe ser favorable para que estos potenciales no se cancelen unos a otros.

Los registros de célula única normalmente están dirigidos a observar la actividad de la neurona durante un periodo prolongado de tiempo con el fin de estudiar su frecuencia de disparo. La tasa de descarga dependerá de la integración sináptica de los potenciales postsinápticos inhibitorios y excitatorios, y éstos a su vez de los estímulos que llegan a la célula a través de sus conexiones sinápticas.

La actividad que podemos estudiar mediante el registro electroencefalográfico (EEG) es aquella generada a nivel macroscópico, es decir por conjuntos de neuronas situadas en un determinado espacio. El sumatorio de toda su actividad quedaría recogido por el electrodo colocado sobre este espacio. Esta actividad no está compuesta por respuestas aisladas de las neuronas, sino por los potenciales locales derivados de su actividad, corrientes secundarias generadas por los gradientes electroquímicos de iones en el medio extracelular, es decir, la respuesta eléctrica del medio conductor como compensación de la actividad primaria de las neuronas (Grave-de Peralta et al., 2004).

El potencial de campo se constituye por la superposición de todos los procesos que conllevan movimiento iónico, desde los potenciales de acción hasta las lentas fluctuaciones que se producen en las células de la glía, pero no todos contribuyen de la misma manera. Aquellos eventos de naturaleza más lenta influyen en mayor medida, ya que es más fácil que se solapen en el tiempo un mayor número de ellos que aquellos cuya duración se limite a un par de milisegundos, como en el caso de los potenciales de acción.

Los potenciales postsinápticos son los que en la actualidad se considera que aportan mayor cantidad de carga eléctrica al campo extracelular y por tanto los responsables de la señal registrada en el EEG, ya que tanto si son excitatorios como inhibitorios, producen un movimiento de iones entre el interior de la membrana y el espacio extracelular, generando un desequilibrio en el exterior que es compensado mediante una corriente de retorno que provoca cambios lentos y de carácter oscilante. Para que un fenómeno local tenga repercusión en el campo general se calcula que deben descargar en el mismo sentido 10^8 neuronas. También se calcula, aunque no con fiabilidad, que para que se genere una punta visible en el EEG de superficie deben descargar a la vez neuronas de 6 cm^2 de corteza (Iriarte & Artieda, 2013).

En la membrana neuronal también se producen cambios en la permeabilidad no relacionados con eventos sinápticos. Son respuestas dependientes de voltaje, los canales iónicos abren y cierran sus puertas cuando les llega un voltaje concreto y contribuyen a la resonancia y a la oscilación del potencial de membrana. Se han descrito propiedades resonantes en algunas neuronas, las cuales presentan una respuesta más fuerte y efectiva ante determinadas frecuencias entrantes. Otro evento no sináptico es el movimiento de iones calcio, relacionado con procesos de regeneración en potenciales postsinápticos excitatorios en los que participan receptores NMDA, los cuales tienen una respuesta más lenta que otros receptores y se relacionan a su vez con la potenciación a largo plazo y los mecanismos de aprendizaje y plasticidad sináptica.

Por otro lado, la comunicación entre neuronas y células gliales a través de sinapsis eléctricas podría contribuir indirectamente al campo extracelular, generando fluctuaciones a muy baja frecuencia ($< 0,1 \text{ Hz}$), las cuales podrían tener un papel interesante en la sincronización neuronal, de la que se hablará en el próximo apartado.

Algunos autores han estudiado la manera en que el campo eléctrico extracelular afecta a la actividad de las neuronas en vez de considerarlo únicamente como una consecuencia de ésta, es el llamado efecto "efáptico", la influencia del campo extracelular en el potencial transmembrana de una neurona. Se ha observado que la aplicación de una corriente de baja

amplitud y frecuencia en el medio extracelular tiene un efecto directo sobre la actividad neuronal y la función cognitiva (Buzsáki et al., 2012).

Las neuronas responsables de las corrientes eléctricas registradas por el EEG de superficie son las que se encuentran en la corteza cerebral, la actividad eléctrica oscilatoria de estructuras más profundas puede registrarse mediante electrodos intracraneales, pero es necesario un proceso invasivo para ello. El córtex tiene un espesor entre 2 y 4 mm y se encuentra muy plegado, aumentando así notablemente su superficie y consecuentemente el número de neuronas presentes. La zona de la corteza más desarrollada histológicamente se denomina neocórtex o isocórtex y cuenta con 6 capas celulares más o menos definidas, aunque no presenta una estructura uniforme en toda su superficie.

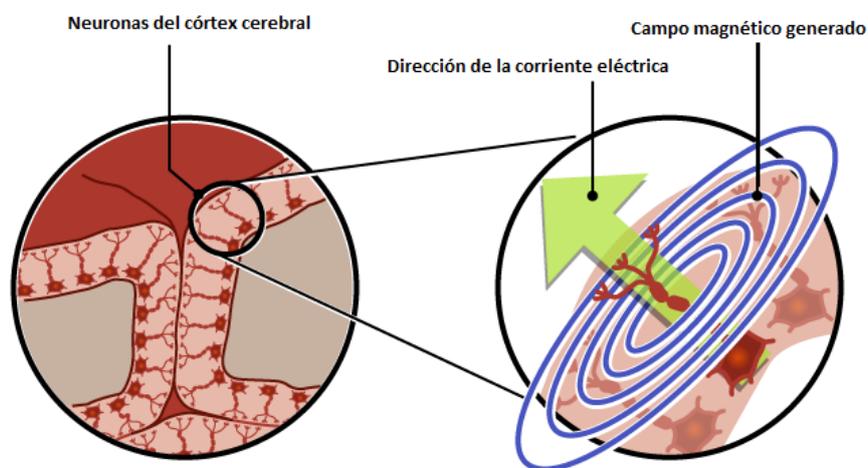


Fig. 1. Muestra de la posición de las neuronas piramidales en los pliegues del córtex lo que favorece el registro de la actividad eléctrica generada (EEG) y de los campos magnéticos (MEG). Imagen tomada y adaptada de HumanConnectome.org

En estas capas encontramos diferentes tipos celulares, en las capas II y III y en las capas V y VI podemos encontrar células piramidales con axones largos de proyección. La capa V es efectora, en ella se encuentran células piramidales de diferente tamaño, las más grandes tienen sus dendritas apicales en la capa I y las basales dentro de su misma capa, mientras sus axones forman la sustancia blanca y pueden llegar hasta la médula espinal. Las de las capas II y III son de pequeño y mediano tamaño, sus dendritas van a la capa I y sus axones van a la sustancia blanca. En la capa VI se pueden encontrar diferentes tipos celulares, aunque es una capa de naturaleza efectora.

Por otro lado, están los diversos tipos celulares de interneuronas que encontramos, entre otras, en las capas de naturaleza receptora. A estas capas llegan numerosas fibras aferentes, concretamente a la capa IV, principal capa receptora, aunque también lo son la capa I y la II. Las interneuronas ejercen habitualmente una función inhibitoria o moduladora, se encuentran conectadas a numerosas células piramidales y podrían influir en la oscilación de éstas mediante la emisión de descargas rítmicas. Además, se ha descrito la existencia de un acoplamiento eléctrico entre agregados de interneuronas inhibitorias, que mediante sinapsis eléctricas mantendrían sus patrones de disparo sincronizados, dando lugar a ritmos que aparecen reflejados en el EEG (Sultan et al., 2013).

Una gran parte de la señal eléctrica registrada por el EEG proviene de las células piramidales, las cuales representan el 70% de las neuronas corticales (Valverde, 2002). Debido a su tamaño, generan fuertes dipolos a lo largo del eje somatodendrítico, creando un campo abierto que favorece el movimiento iónico. Además su geometría es ideal para la superposición de la sincronía de los dipolos activos, están organizadas como en empalizadas, con los ejes principales de sus árboles dendríticos paralelos unos con otros y perpendiculares a la superficie cortical, situándose las aferencias en posición perpendicular al propio eje dendrítico (Buzsáki et al., 2012). Cuando estas neuronas se activan los componentes longitudinales de la corriente se suman y los transversales se cancelan (Lopes da Silva, 2013).

La naturaleza plegada del córtex cerebral también contribuye y favorece la magnitud y el flujo de la corriente extracelular, aumentando la densidad de corriente en las zonas cóncavas, al situarse las dendritas más cercanas unas a otras, ocurriendo lo contrario en la parte convexa del giro (Buzsáki et al., 2012).

Como ya se expuso con anterioridad, el EEG refleja mayormente las corrientes extracelulares, en contraposición de otra técnica relacionada, la magnetoencefalografía (MEG), que registra los campos magnéticos que se generan a partir de las corrientes eléctricas, por lo que es más sensible a las corrientes primarias intracelulares (Lopes da Silva 2013).

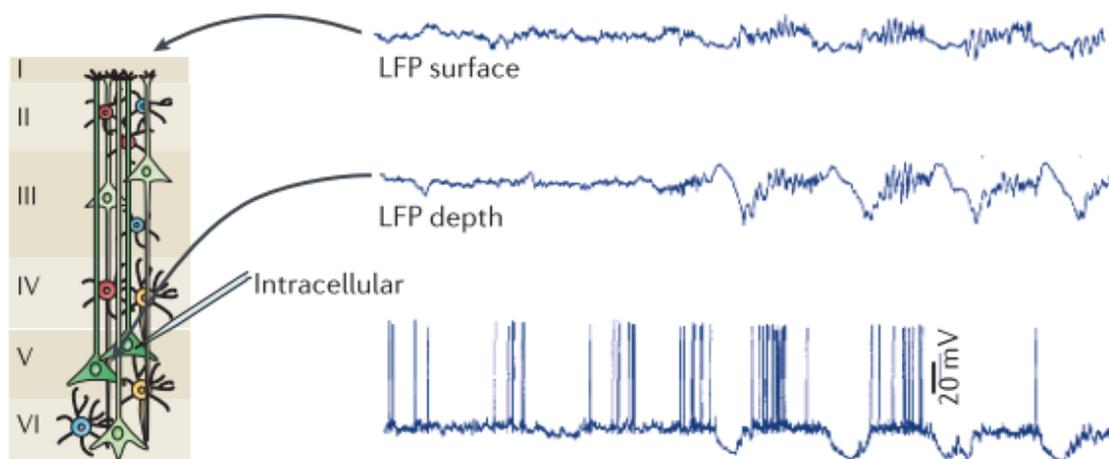


Fig. 2. En la imagen pueden observarse 3 tipos de registro. El primero de ellos es un registro de superficie (*LFP Surface*), el segundo un registro con electrodos profundos situados cerca de la neurona piramidal de la capa V (*LFP depth*) y el tercero un registro intracelular de una neurona piramidal de la capa V. En los dos primeros se registran los potenciales de campo producidos por la actividad primaria de las neuronas, la cual se ve reflejada (de una neurona concreta) en el tercer registro. Imagen tomada de Buzsáki et al., 2012.

Hay que tener en cuenta que lo que se registra en el cuero cabelludo es una imagen atenuada y transformada de lo que ocurre realmente en la corteza, ya que entre los electrodos y la propia corteza hay una serie de elementos, como el líquido cefalorraquídeo, la calota craneal, la piel y el tejido celular subcutáneo, que presentan diferentes valores de conductancia eléctrica. Las ondas conducidas por volumen quedan registradas con una mayor o menor amplitud dependiendo de la distancia, a mayor distancia menor amplitud, y parte de su atenuación dependerá también de la resistencia que opongan los elementos que deben atravesar. Podemos obtener un registro más real y con menos atenuación mediante la técnica del electrocorticograma, en la que los electrodos van situados directamente sobre la corteza

cerebral. Para ello es necesaria la realización de una craneotomía, un procedimiento invasivo que hace que esta técnica se utilice en humanos únicamente cuando la intervención quirúrgica es estrictamente necesaria, principalmente para la definición de zonas epileptógenas en la práctica clínica.

Es complicado situar el punto exacto donde se genera el dipolo responsable de la corriente eléctrica registrada mediante el EEG de superficie. Se utilizan técnicas y algoritmos matemáticos bastante complejos para calcular las localizaciones. Se representan mediante una serie de dipolos, y aun así no es posible determinar una localización exacta debido a la existencia del denominado problema inverso del EEG, según el cual diversos dipolos distribuidos en diferentes localizaciones podrían dar lugar a la misma actividad registrada mediante el EEG (Lopes da Silva, 2013; Buzsáki et al., 2012; Urrestarazu & Iriarte, 2005; Pastor, 2000).

1.1.2. Oscilaciones cerebrales y procesos de sincronización

Las neuronas no trabajan aisladas, sino que forman uniones dinámicas que tienden a trabajar en sincronía (Hebb, 1949). Para la codificación de la información es necesaria la actividad simultánea de numerosas neuronas, las cuales forman agregados o redes aportando cada una de ellas una pequeña parte en el procesamiento de los diferentes tipos de estímulos que llegan a través de los sistemas sensoriales y del propio medio interno.

A lo largo del tiempo se han planteado diversas teorías sobre el código neural, es decir, sobre la relación entre el estímulo o información recibida y la señal que la neurona emite en forma de potenciales de acción, así como el modo mediante el cual esta señal es integrada y compartida con el resto de estructuras con el fin de codificar la información para su posterior uso o almacenamiento (Romo et al., 2002). En un inicio se observó que el grado de contracción de una fibra muscular era directamente proporcional a la tasa de disparo de la neurona, un código de frecuencia, a mayor frecuencia de disparo, mayor magnitud de respuesta en la fibra muscular. Posteriormente se vio que no era aplicable en el procesamiento de estímulos de mayor complejidad, como los procedentes de sistemas sensoriales o aquellos relacionados con el pensamiento y los procesos cognitivos. Otro tipo de respuesta ante estímulos es, por ejemplo, un código de sucesos, en el que la neurona dispara al inicio de la aparición del estímulo y en su finalización; o un código temporal, en el que disparara de manera constante mientras el estímulo esté presente. No hay una teoría clara sobre el modo en que un estímulo está relacionado con la descarga de los potenciales de acción, lo que sí se sabe es que la respuesta no está en la actividad individualizada de las neuronas, hay que observar la dinámica conjunta de muchas de ellas (Kolb & Whishaw, 2003).

El tipo de respuesta que emite una neurona ante la llegada de una aferencia dependerá de su fisiología y morfología, del tipo de conducta o suceso que la estimula y del contexto y experiencia ante tal suceso, y todo esto dentro de una red determinada por el número y tipo de sinapsis formadas entre las neuronas constituyentes, tanto las excitadoras como las inhibitoras, que deben presentar un equilibrio óptimo para dar lugar a una dinámica funcional y efectiva (Artieda et., al 2009).

Teniendo en cuenta la enorme magnitud de variabilidad de estímulos que existen en nuestro alrededor y que somos capaces de comprender, analizar y memorizar con un nivel de detalle asombroso, cabe esperar la elevada complejidad del sistema empleado para su codificación. Un

estímulo concreto no excita una única neurona, sino un gran número de ellas que forman parte de diversas redes las cuales deben estar íntimamente comunicadas y de manera constante para poder responder conjuntamente cuando sea su cometido. Un mecanismo utilizado por el sistema nervioso para integrar información y conectar de manera funcional grupos neuronales que trabajan juntos, pero están distribuidos por diferentes puntos del córtex, es la sincronización neuronal, y la mejor manera de mantener una sincronización precisa y efectiva es mediante las oscilaciones (Lopes da Silva, 2013), por ello las redes cerebrales se encuentran acopladas a actividad oscilatoria de diversas frecuencias.

La sincronización es un ajuste de frecuencias entre 2 oscilaciones periódicas debido a algún tipo de interacción. Cuando la diferencia de fase entre dos señales es constante durante un periodo de tiempo quiere decir que éstas están en sincronía y por tanto estarían actuando coordinadamente. Este mecanismo serviría para destacar ciertas señales por encima de otras y facilitar su propagación a través de las redes conectadas, asegurando así una ruta adecuada para cada estímulo (Uhlhaas et al., 2008).

Las oscilaciones cerebrales actúan como un marco temporal gracias a los procesos de inhibición de fase para la sincronización de descargas. Constituyen un método con una resolución temporal muy precisa para la codificación de la información, y a la vez selectivo a la hora de escoger las localizaciones y estructuras donde debe ser procesada (Fries et al., 2007).

Las oscilaciones y la sincronización neuronal son fenómenos muy dinámicos que dependen de numerosas condiciones, como el estado de activación mental, la configuración de los estímulos que estén presentes y del grado de atención prestada. Por lo tanto, dependiendo del estado, sueño o vigilia, y de la actividad, en reposo o realizando algún tipo de tarea cognitiva, perceptiva o motora, la composición frecuencial de la actividad oscilatoria variará, predominando ciertas frecuencias sobre otras y variando su distribución topográfica sobre el córtex, lo cual también es un reflejo de las variaciones de actividad en estructuras subcorticales, en muchos casos no solo participantes en las oscilaciones, sino también generadoras de éstas. El estudio de la actividad oscilatoria en diferentes estados es un campo de interés creciente, así como la relación entre la actividad dentro de cada banda de frecuencia y su distribución, y ciertos tipos de estímulos o la respuesta ante tareas cognitivas o motoras.

También es interesante la relación entre las oscilaciones a diferentes frecuencias, cómo y en que ocasiones influyen unas en otras o interactúan, y el papel que cumplen a nivel de conectividad funcional. Algunos autores sugieren una jerarquía en las oscilaciones cerebrales que podría tener una relación directa sobre cómo se codifica, transmite y procesa la información, constituyendo las normas de una posible sintaxis neural (Buzsáki, 2006, 2010; Harmony, 2013).

Las oscilaciones cerebrales son fluctuaciones rítmicas de los potenciales postsinápticos de un grupo de neuronas, las cuales pueden ser registradas mediante técnicas electrofisiológicas, entre ellas el EEG de superficie (Artieda et al., 2009). La actividad registrada mediante el EEG resulta del sumatorio de las oscilaciones de todas las frecuencias del espectro, que en el caso de la actividad cerebral va desde valores cercanos a los 0 hertzios (Hz) hasta más de 200 Hz, y una potencia entre los 0 y los 200 microvoltios (μV). Mediante el procesamiento matemático, como por ejemplo a través de la transformada rápida de Fourier, podemos separar los componentes frecuenciales y realizar un análisis detallado de la potencia correspondiente a determinados

intervalos de frecuencias. Así es como se observó que hay oscilaciones que aparecen en situaciones o estados concretos del cerebro, estas oscilaciones vienen definidas por un pico de frecuencia, un ancho de banda y una amplitud o potencia media (Lopes da Silva, 2013).

Berger, en sus primeros registros EEG ya definió intervalos de bandas de frecuencia que denominó mediante letras griegas, denominación que siguió utilizándose hasta el momento actual. Los valores del intervalo varían levemente dependiendo de la publicación, y en ocasiones las bandas se subdividen en más intervalos. Seguramente cuanto más avance el conocimiento más se subdividan las bandas, concretando que frecuencias y con qué distribución se asocian a tareas concretas, a estados mentales o su relación con ciertas patologías neurológicas y psiquiátricas. La forma más común de división y denominación de las bandas de frecuencia es la siguiente: banda delta (δ) para las frecuencias más lentas, entre 0,5 y 4 Hz, se tiende a hacer una diferenciación con frecuencias menores de 0,1 Hz denominadas de muy baja frecuencia y cuyo estudio está cobrando mucho interés actualmente; banda theta (θ) entre los 4 y los 8 Hz; banda alfa (α) entre 8 y 12 Hz; banda beta (β) entre los 12 y los 30 Hz, y por último la banda gamma (γ) desde los 30 Hz en adelante hasta más de 200 Hz. La banda γ es la más amplia de todas, en la cual, el estudio de las frecuencias más altas se encuentra limitado por la capacidad de muestreo de los aparatos de registro, en algunos artículos se limita la banda γ entre los 30 y los 90 Hz, y por encima pasaría a denominarse banda épsilon (ϵ) (Buzsáki & Wang, 2012; Uhlhaas et al., 2008).

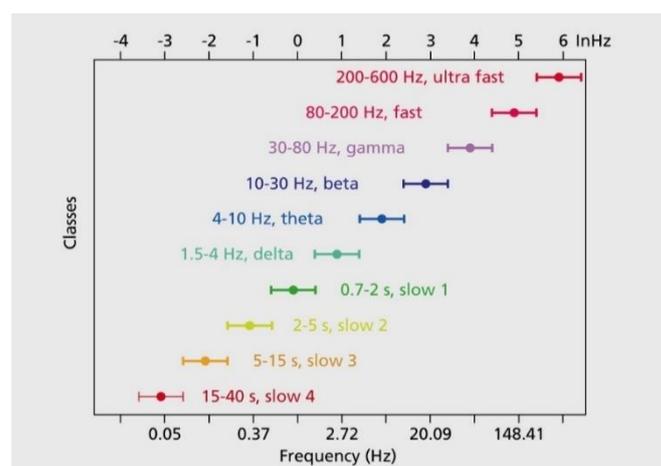


Fig. 3. Diagrama de las bandas de frecuencia dentro del espectro. (No está representada la banda α , que estaría entre los 8 y los 12 Hz). Tomado de Buzsáki & Draguhn, 2004.

Una de las funciones más importantes que se les atribuye a las oscilaciones es la de comunicación entre grupos neuronales o dentro del propio grupo o agregado neural. La población de neuronas a la que llega una oscilación está inversamente relacionada con su frecuencia, cuanto más lenta sea mayor potencia tendrá y comunicará zonas más amplias de la corteza, y por el contrario las oscilaciones más rápidas involucrarían poblaciones más reducidas. Se plantea por ejemplo que las pequeñas agrupaciones de neuronas con una dinámica definida tendrían su propia oscilación γ , adquiriendo importancia en la toma de decisiones locales, y mediante acoplamientos en frecuencias más lentas estarían comunicadas redes alejadas para trabajar conjuntamente y elaborar una respuesta adecuada que integraría la información previamente segregada para su análisis.

Las oscilaciones a diferentes frecuencias están relacionadas, influyen unas sobre otras regulando y modulando su amplitud, su fase y su distribución mediante acoplamientos. Establecen una jerarquía, no solo en función de las características de la oscilación, sino también de la estructura cortical donde se genera. Se sabe que la fase de las oscilaciones lentas modula la amplitud de frecuencias más rápidas y que los acoplamientos de frecuencia son un mecanismo crucial de integración de los procesos locales y globales. Las oscilaciones pueden influir unas sobre otras de diferentes maneras: dos oscilaciones de una misma frecuencia pueden estar acopladas en fase, es decir que su relación de fase siempre es la misma, esto es común en frecuencias rápidas como en γ , y a su vez la potencia o amplitud en este tipo de acoplamiento puede estar regulada por la fase de una oscilación con una frecuencia más lenta, como podría ser θ o δ .

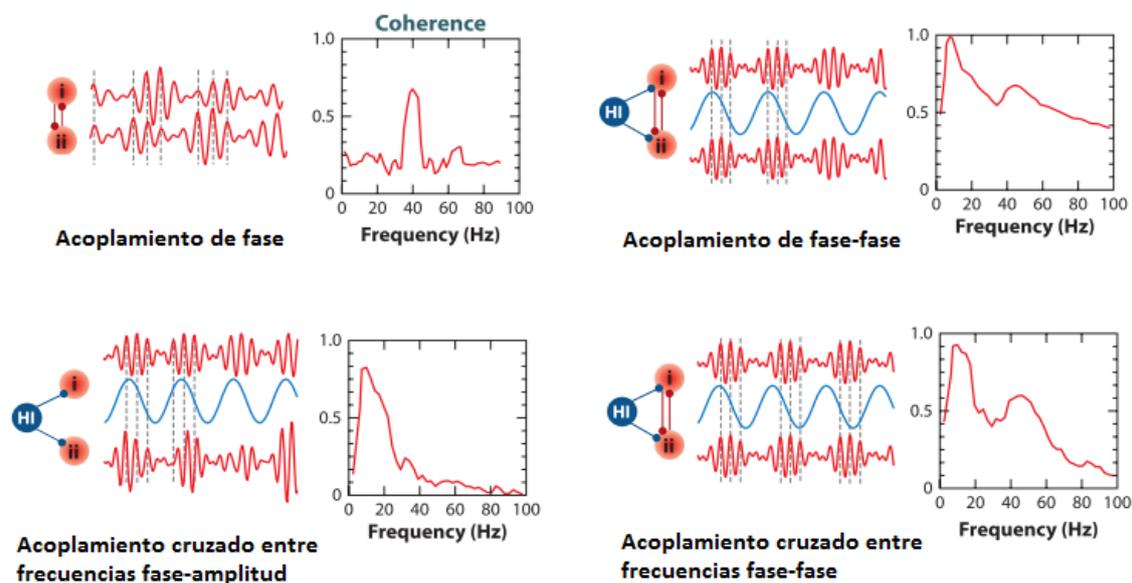


Fig. 4. La figura muestra los acoplamientos entre oscilaciones de igual y diferente frecuencia que como resultado producen una modulación de la fase y de la amplitud de las oscilaciones. La gráfica representa el grado de acoplamiento mediante la coherencia. Adaptado de Buzsáki & Wang, 2012.

El grado de acoplamiento entre dos oscilaciones procedentes de dos zonas separadas en el cerebro puede medirse utilizando el parámetro de coherencia y correlación. Se considera que dos señales están correlacionadas si a partir de las variaciones de una de ellas puede obtenerse la de la otra, y puede calcularse esta correlación en un dominio frecuencial concreto. La coherencia puede establecer la relación de dos oscilaciones en cuanto a su magnitud o amplitud y también respecto a su relación de fase, enganche de fase (*“phase-locking”*) (Iriarte y Artieda, 2013). La coherencia aporta información sobre la conectividad funcional entre distintas zonas de la corteza, es decir hasta qué punto existe una relación lineal, en términos de amplitud y fase, y el grado de sincronización cortical entre la actividad registrada en dos puntos del EEG (Cantero et al., 2000; Artieda, 2009)

El estudio de los procesos oscilatorios se puede abordar desde varios puntos. En primer lugar, en estado de reposo podemos comparar el funcionamiento fisiológico del cerebro con otras situaciones patológicas, y relacionar así valores anormales de frecuencia, amplitud o distribución, y en segundo lugar observar que cambios se producen al percibir un estímulo o durante el desarrollo de una tarea motora o cognitiva.

1.1.2.1 Respuestas oscilatorias relacionadas con eventos

Cuando llega un estímulo o input al sistema se genera una nueva actividad evocada que se añade a la actividad oscilatoria existente para causar en ésta, más tarde, algún tipo de reorganización o cambio inducido (Niedermeyer & Lopes Da Silva, 2005). Los cambios evocados son la respuesta neuroeléctrica específica del evento, los llamados potenciales relacionados con eventos (ERP, *event related potentials*) o potenciales evocados, son respuestas de baja amplitud, observables en el EEG únicamente mediante el promediado de múltiples respuestas ante un mismo estímulo. Algunos autores han propuesto que funcionalmente lo que suponen es un reajuste de fase entre varias oscilaciones, este reajuste de fase, sin que sea necesario que exista un cambio de amplitud, hace que haya una relación temporal de la fase con el estímulo o tarea cognitiva (Iriarte & Artieda, 2013). Estos potenciales se denominan a partir del periodo de latencia desde el estímulo hasta su aparición y si son positivos o negativos, así como si están relacionados con estímulos de tipo motor, sensitivo o cognitivo. Así, la onda p300 (onda positiva con una latencia de 300 ms) por ejemplo, uno de los potenciales más estudiados, es fruto de la integración entre diversas estructuras corticales y se ha señalado que es consecuencia de un reajuste de la fase de la actividad oscilatoria cortical de baja frecuencia. El estudio de potenciales evocados tiene utilidad evaluando el estado funcional de los órganos sensoriales y las respectivas vías.

En ocasiones se produce un cambio en la amplitud, sin reajustes de fase. Son cambios inducidos que no están ligados al estímulo, y que se denominan desincronización o sincronización ligada a eventos (ERD y ERS, *event related desynchronization* o *synchronization*). Cuando hay desincronización hay una disminución de la amplitud de la oscilación y cuando hay sincronización hay un aumento. Estos son cambios en el estado dinámico de las redes neurales producidos por cambios neuroquímicos en el cerebro, o por modificaciones de la fuerza de las conexiones sinápticas y en la propia membrana celular (Niedermeyer & Lopes Da Silva, 2005). El ejemplo más conocido de actividad inducida es la desincronización de la banda α , sobre todo en la zona occipital del córtex, al abrir los ojos, donde la amplitud de la oscilación dentro de la banda de frecuencia de α disminuye y pasa a ser sustituida por actividad oscilatoria dentro de la banda β , de menor amplitud y mayor frecuencia. La desincronización está ligada a tareas de mayor complejidad o que requieran mayor atención, se relaciona por ejemplo con la onda P300 de la que se habló anteriormente.

1.1.2.2 Fluctuaciones espontáneas en el cerebro humano

Como ya se expuso con anterioridad, la actividad representada en el EEG es dinámica y constante, independientemente del estado, sueño o vigilia, y de la actividad o la ausencia de ella. El estudio de la actividad eléctrica cerebral habitualmente ha estado dirigido a la observación de ésta durante la consecución de tareas de diferente tipo con el fin de asociar cierta actividad eléctrica a determinados procesos. Para ello hay que separar los componentes evocados de la actividad que está siempre presente, considerada como “ruido”, la actividad basal.

Actualmente el interés por el estudio de la actividad del cerebro en reposo radica en los datos que puede aportar sobre la conectividad funcional y la relación de ésta con la conectividad estructural. Cada vez se están identificando mayor número de circuitos funcionales en estado de reposo que mantendrían comunicadas e informadas a zonas distantes.

Uno de los circuitos funcionales más estudiados es el denominado circuito de activación por defecto, que se encargaría de posibilitar procesos que siguen presentes aunque no se esté realizando actividad, como por ejemplo el pensamiento, imaginación o recuperación de información almacenada en la memoria. Este circuito además se desactiva durante la realización de alguna tarea o con el incremento de la atención focalizada (Raichle et al., 2001; Redolar, 2014).

A parte del circuito de activación por defecto, se han descrito otros circuitos en estado de reposo, muchos de ellos relacionados estrechamente con circuitos anatómicos. Existiría, por ejemplo, un circuito motor mediante el cual áreas relacionadas con el movimiento estarían continuamente conectadas mediante fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia, las cuales se activarían conjuntamente durante una tarea motora. Se han identificado circuitos similares en relación con el sistema visual, auditivo y de lenguaje. También se ha observado activación en estado de reposo de circuitos relacionados con funciones cognitivas superiores, como los relacionados con procesos de atención. El sistema atencional se divide en dos subcircuitos, el dorsal y el ventral, los cuales han sido encontrados en estado de reposo (Redolar, 2014; Proal et al., 2011).

1.1.3 Bandas de frecuencia en el EEG humano

El estudio del espectro de frecuencias suele realizarse mediante la observación de intervalos de frecuencia concretos, a continuación, se detallarán las características observadas en cada intervalo, las oscilaciones o ritmos conocidos dentro de cada banda de frecuencia y los procesos asociados a cambios concretos dentro de éstas.

1.1.1.2. Delta (δ)

Las oscilaciones dentro de la banda δ son aquellas con un intervalo de frecuencias entre 0,5 y 4 Hz, es la banda de menor frecuencia y mayor amplitud. Siempre se han estudiado en relación con las fases 3 y 4 del sueño, el denominado sueño lento o no-REM, estado en el que predominan. Actualmente el interés por el papel de las ondas δ en estado de vigilia, durante tareas cognitivas o estimulación sensorial va en aumento, pero sigue siendo la banda de frecuencia más desconocida.

Se han descrito dos orígenes distintos de las ondas δ que se producen durante el sueño (Amzica & Steriade, 1998), por un lado el componente talámico, y por otro el cortical. Durante el sueño se produce una inhibición de las fibras talamocorticales, de esta manera se regula la entrada de estímulos sensitivos procedentes del exterior a la corteza cerebral. A pesar de ello, estas ondas no desaparecen en la corteza, de hecho, en experimentos en los que se han seccionado estas fibras, siguen existiendo ondas dentro de esta frecuencia, a pesar de que varían algunas características de la oscilación, como su potencia, que aumenta.

Las neuronas talámicas ejercerían un efecto marcapasos, durante el sueño estas neuronas se inhiben debido a una mayor hiperpolarización, producida a su vez por una disminución de la activación colinérgica de neuronas procedentes de los núcleos del rafe y también por inhibiciones rítmicas, las cuales pueden verse en el EEG, los denominados husos de sueño. Esta inhibición de neuronas talámicas tiene como consecuencia una menor respuesta a estímulos sensoriales y por tanto un mayor filtro de estímulos dirigidos a la corteza. La aparición de ondas

δ tendría igualmente un efecto hiperpolarizante, dificultando la producción de potenciales de acción y por tanto la respuesta a estímulos. A su vez, al ser ondas con gran amplitud, llegarían a mayores poblaciones de neuronas, y en el caso de tener que despertarse para reaccionar a un estímulo durante el sueño la sincronización generada facilitaría la respuesta. La actividad sincrónica y rítmica durante el sueño en la corteza cerebral también ha sido relacionada con procesos de plasticidad sináptica, aprendizaje y consolidación de la memoria (Núñez-Molina & Amzica, 2004).

Las oscilaciones δ que se producen durante el sueño en la corteza podrían tener su origen, entre otras localizaciones, en la zona de la ínsula y del giro cingulado en el córtex frontal medial. En éste área se encuentran redes de neuronas dopaminérgicas, hecho por el cual se han relacionado las ondas δ con procesos motivacionales, y la influencia de éstos en el rendimiento en tareas cognitivas (Knyazev, 2012), a pesar de no conocerse bien su origen durante este tipo de procesos (Harmony, 2013).

En estado de vigilia, una de las funciones que se ha atribuido a las ondas δ es la desaferenciación, al igual que durante el sueño, inhibiría ciertos estímulos para poder responder correctamente a una tarea concreta y de alguna manera silenciar los inputs no necesarios o que pudieran interferir en procesos de atención o de concentración interna, como es denominada en algunas publicaciones refiriéndose a aquellos procesos cerebrales que ocurren sin necesidad de recibir estímulos sensoriales del exterior (Harmony, 2013; Alberca-Reina et al., 2015).

Este proceso de comunicación mediante la oscilación dinámica dentro de la banda δ , tendría mayor importancia en tareas en las que participaran zonas alejadas dentro de la corteza. Se ha observado el papel de la oscilación δ entre zonas frontales y parietales en procesos de toma de decisiones (Nacher et al., 2013), atención auditiva, actualización de la memoria (Güntekin & Başar, 2015) y comunicación entre el hipocampo y otras zonas en procesos de consolidación de la memoria (Leszczyński et al., 2015).

Además del estudio de las ondas δ que se producen espontáneamente, se ha estudiado la respuesta oscilatoria evocada y relativa a eventos, observando su importancia en procesos cognitivos y emocionales, constituyendo la reducción de respuesta evocada δ un buen marcador de disfunción cognitiva. Junto con las ondas θ , las ondas δ son responsables de la mayor parte del componente principal de la onda o potencial evocado P300, influyendo en su amplitud y latencia (Güntekin & Başar, 2015).

El aumento de las oscilaciones δ como respuesta a diferentes tareas cognitivas se observa en distintas zonas dependiendo del tipo de tarea concreta, se ha observado que las respuestas suelen ser mayores en mujeres que en hombres, y que disminuye progresivamente durante el envejecimiento, lo que explicaría también la modificación de la onda P300 personas mayores (Emek-Savaş et al., 2015; Yener et al., 2015). También se encuentra disminuida en diferentes patologías relacionadas con un mal rendimiento cognitivo, como en esquizofrenia, trastorno bipolar, TDAH, alcoholismo, Parkinson o en la EA. Es curiosa la observación de que en ciertos grupos, como enfermos de Alzheimer o DCL, la menor respuesta de ondas δ en tareas cognitivas va acompañada de la existencia de mayor actividad espontánea de esta banda de frecuencia, lo que podría explicarse asumiendo que una mayor actividad espontánea satura de alguna manera

la red, imposibilitando la respuesta de la banda δ y por tanto perjudicando al desarrollo de la tarea cognitiva (Güntekin & Başar, 2015).

Es interesante el estudio de la interacción de la banda δ con otras frecuencias más altas, su acoplamiento. El acoplamiento entre la banda β y la banda δ se ha relacionado con estados de ansiedad e incluso de manera directa con los niveles de cortisol, observándose mayor acoplamiento a más concentración de cortisol, y menor a mayor concentración de testosterona (Güntekin & Başar, 2015; Knyazev et al., 2006). Este acoplamiento también se ha relacionado con la predicción temporal de sucesos y la precisión en la elaboración de una respuesta (Arnal et al., 2015).

1.1.1.3. Theta (θ)

Son oscilaciones dentro de la banda θ aquellas que están entre el intervalo de frecuencias entre 4 y 8 Hz. En estado de reposo, es decir la actividad oscilatoria espontánea dentro de la banda θ , se asocia con estados de somnolencia, ensoñación, relajación profunda y meditación en situación de ojos cerrados, y aparece de manera predominante en las primeras fases del sueño en el córtex frontal y temporal. Sin embargo, su aparición elevada en situación de ojos abiertos se asocia con la fatiga y la falta de atención (Gruzelier, 2008), y en adultos tiene relación con periodos de estrés emocional y circunstancias de desánimo y frustración.

En niños es habitual encontrar mayor presencia de esta banda, que va disminuyendo con los años hasta llegar a la adolescencia. Con el envejecimiento aparecen mayor cantidad de ondas dispersas asociadas con un aumento difuso de la potencia de ondas θ , cuando están presentes con gran potencia y de manera persistente, suelen estar relacionadas con algún tipo de enfermedad neurológica o neurodegenerativa y en general con una actividad mental ineficiente, como en el caso del DCL o en la EA, donde son un buen predictor de decline cognitivo (Becerra et al., 2012), al igual que en niños y adolescentes con TDAH, donde la potencia y distribución de estas ondas difiere de lo fisiológicamente establecido (Ricardo Garcell, 2004).

Respecto a las funciones de la actividad oscilatoria dentro de la banda θ , el primero de los ritmos que fue descrito, en roedores y gatos, fue el ritmo θ hipocampal (Green y Arduini, 1954). En mamíferos pequeños cumple una función de reconocimiento y exploración del espacio, e interviene en procesos de formación y consolidación de memoria. Este ritmo θ hipocampal se buscó más tarde en primates y en humanos, aunque su estudio es complicado dado que no es posible registrarlo en la superficie, hay que introducir electrodos profundos. Algunas de las hipótesis sobre su función en humanos son por ejemplo la de comunicar el hipocampo con diferentes zonas de la corteza, entre ellas la zona del lóbulo prefrontal (Lopes da Silva, 2013; Benchenane et al., 2011). Tendrían una importante función en el procesamiento cognitivo, rendimiento de la memoria y mecanismos de aprendizaje (Kaplan et al., 2012; Başar et al., 2001). La generación de este ritmo en el hipocampo surgiría de la interacción entre neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas (Uhlhaas et al., 2008), estas últimas reguladas por las colinérgicas del septum, por lo que esta zona podría ejercer como marcapasos de la actividad θ (Wang, 2002).

A parte de las oscilaciones θ de origen hipocampal, también se ha estudiado la denominada θ de la línea media frontal ($fm\theta$), la cual se ha relacionado con un buen rendimiento cognitivo. Diferentes paradigmas experimentales han observado conexión entre la producción de actividad

oscilatoria θ y tareas de memoria de trabajo (Xiong et al., 2014), atención selectiva, e integración a gran escala de los subsistemas que sirven para la formación y recuperación de la información. Las oscilaciones θ actuarían como ventanas para determinar el umbral y la polaridad de las modificaciones sinápticas, influyendo así en procesos de potenciación a largo plazo, en los que no solo la oscilación, si no su fase tendría un papel fundamental (Uhlhaas et al., 2008).

Otra de las funciones que se le atribuye es la de actuar como mecanismo de control cognitivo de la corteza frontal sobre otras zonas, el control *top-down*, mecanismo atencional del que se hablará más adelante, a través de amplias redes. De alguna manera se encargaría de seleccionar la información importante e integrarla, y su respuesta sería de mayor intensidad en estímulos con características como la novedad, el conflicto, o el error y el castigo, en contextos que involucran incertidumbre en las acciones y resultados de la respuesta, es decir como implementación del control adaptativo (Cavanagh & Frank, 2014).

Acoplamientos de la banda θ con la banda γ han sido estudiados debido a la similitud en el origen de ambas bandas, y se ha relacionado también con la memoria de trabajo (Freunberger et al., 2011; Buzsáki, 2006).

1.1.1.4. Alfa (α)

Las oscilaciones dentro de la banda α son aquellas comprendidas entre los 8 y los 12 Hz, a veces ampliada hasta los 14 Hz. Dentro de esta banda se encuentra el denominado ritmo α o ritmo Berger, uno de los más característicos dentro de la actividad eléctrica en el cerebro humano y el primero descrito, ya que Hans Berger, el primero en realizar un EEG en humanos, lo observó y describió en sus primeros trabajos en el año 1929.

El ritmo α se ha considerado como un medio de comunicación entre el tálamo y la corteza cerebral (Lopes da Silva, 2013). Esta oscilación entre ambas estructuras aparece fundamentalmente al cerrar los ojos, sobre todo se registra en zonas occipitales del córtex, aunque puede observarse en zonas anteriores de la corteza. Al abrir los ojos la actividad α desaparece y es sustituida por una actividad mucho más desincronizada dentro del ancho de banda de β , la cual se relaciona con procesamiento sensorial o motor. La banda de frecuencia α desaparece durante el sueño profundo, por ello se le atribuye la función de modular la información sensorial que llega a la corteza a través del tálamo.

La amplitud es variable según el sujeto, entre 15 y 45 μ V, habitualmente hasta un 50% mayor en hemisferio derecho en diestros y ligera asimetría en la distribución topográfica y pico de frecuencia (Iriarte & Artieda, 2013). Su frecuencia media en el adulto normal se ha establecido en $10,2 \pm 0,9$ Hz, y está plenamente justificado a partir de los 3 años, finalizando su incremento a los 10 años de edad. Variaciones en el ritmo α , como un pico de frecuencia menor de 8 Hz, diferencias interhemisféricas, o ausencia unilateral del ritmo α , han sido descritas como marcadores de algún tipo de patología, sin embargo, la ausencia bilateral aparece de manera fisiológica en aproximadamente un 10% de la población. En envejecimiento también hay cambios en este ritmo, ralentizándose en localizaciones posteriores, así como variando su distribución topográfica (Berenguer-Sánchez et al., 2012).

Respecto al origen de este ritmo, algunos autores han descrito su generación tanto por parte del tálamo como de la corteza de manera sinérgica, aunque este tipo de actividad es mucho más prominente en el tálamo. Si se seccionan las fibras talamocorticales el ritmo α desaparece en la corteza, pero persiste en el tálamo, por lo que esta estructura podría ser considerada como el marcapasos del ritmo α . Se ha observado actividad dentro de la banda α en otras estructuras subcorticales como el hipocampo y la formación reticular (Uhlhaas et al., 2008; Başar et al., 2001).

Otra actividad oscilatoria dentro de la banda de frecuencia α es el ritmo mu o sensorimotor (SMR), sus ondas son más agudas y menos sinusoidales, es también conocido como actividad α precentral o rolándica. Tiene una respuesta diferente a estímulos, más relacionada con el sistema sensorial y motor, no cambia con la apertura y cierre de ojos y desaparece con el movimiento de la mano contralateral o con cálculos mentales. Algunas publicaciones consideran el ritmo SMR como dentro del rango de la banda de frecuencia β debido a su relación con el movimiento, lo cierto es que el ritmo SMR tiene dos picos de frecuencia, uno dentro de la banda α y otro dentro de la banda β (Iriarte & Artieda, 2013; Berenguer-Sánchez et al., 2012).

Respecto a las funciones con las que están relacionadas las frecuencias dentro de este rango, son principalmente los procesos de atención desde dos puntos de vista. El primero de ellos es mediante la inhibición funcional o supresión del procesamiento de la información no necesaria y que podría interferir con el correcto desempeño de una tarea concreta (Uhlhaas et al., 2008). De esta manera, se ha observado que la amplitud o potencia de la banda α aumenta en aquellas zonas innecesarias para la realización de una tarea, inhibiéndolas, en contraste con la disminución de la potencia de la banda α debido a procesos de desincronización en aquellas zonas participantes en el procesamiento e integración del estímulo relevante para la tarea a la que se le está prestando atención. Por otro lado, la banda de frecuencia α también influiría a la hora de seleccionar las características del estímulo relevante más importantes, descartando información no necesaria para la tarea concreta (Payne & Sekuler, 2014).

La desincronización de la banda α , cuyo resultado es la modificación de su potencia, modularía de forma activa los procesos atencionales mediante la inhibición funcional de zonas o regiones irrelevantes para la tarea, y la apertura de vías de transmisión de la información útil a sitios concretos de la arquitectura cerebral (Frey et al., 2015; Bays et al., 2015). Esta observación se cumple ante diferentes tipos de estímulos, como auditivos (Weisz et al., 2011), visuales, táctiles e incluso en tareas relacionadas con el procesamiento del lenguaje escrito (Payne & Sekuler, 2014).

Una tarea de mayor dificultad, que requiera de mayor atención, da lugar a un aumento del ERD que produce, que a su vez influye en las características de la onda P300 producida. Se ha observado que las bajas frecuencias de α (8-10 Hz) se desincronizan ante casi cualquier tipo de estímulo en toda la superficie, sin embargo, la parte alta de la banda α (10-12 Hz) presenta una localización concreta y se desincroniza ante tareas más específicas (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999), e incluso que puede anticiparse la desincronización al propio evento, lo cual influirá en el posterior rendimiento (Niedermeyer & Lopes Da Silva, 2005; Payne & Sekuler, 2014).

Debido a su importante papel en los procesos de atención, se han relacionado la banda de frecuencia α con procesos de aprendizaje y memoria. Se ha observado que mediante el

entrenamiento de una tarea concreta con el fin de mejorar el rendimiento y perfeccionar la ejecución, lo que ocurre a nivel de actividad cerebral es que varía la potencia de α antes de la presentación del estímulo, aumentando cuando hay aprendizaje y mejora en la realización de la tarea, esto va seguido de una mayor ERD a la hora de la presentación del estímulo (Bays et al., 2015), lo que podría tener una relación directa con el hecho de que cuando entrenamos una tarea de alguna manera se automatiza el proceso, por lo que requiere menos atención y menos esfuerzo (Jensen & Mazaheri, 2010).

En relación con la memoria, se ha descrito su participación en la generación de recuerdos a corto y largo plazo, inhibiendo distracciones que pudieran perjudicar el correcto “guardado” del recuerdo, y almacenando los datos que realmente importen y de la manera más precisa posible (Payne & Sekuler, 2014). Por otro lado, también se le han atribuido funciones en procesos de recuperación de recuerdos, memoria semántica (Wang & Hsieh, 2014) y memoria de trabajo (Jensen et al., 2002; Başar et al., 2001; Uhlhaas et al., 2008), permitiendo de alguna manera el acceso controlado al “almacén de conocimiento” (Klimesch, 2012).

1.1.1.5. Beta (β)

La actividad oscilatoria dentro de la banda β , es aquella con una frecuencia comprendida entre los 13 y los 30 Hz, en algunas publicaciones se divide en baja o *low* β , entre los 13 y los 18 Hz, y alta o *high* β entre los 18 y los 30 Hz. Al igual que la banda α , fue descrita por Berger en 1929. Esta banda de frecuencia tiene su origen tanto en zonas corticales como subcorticales, su generación está ligada a receptores de glutamato, NMDA y GABA. También hay una modulación dopaminérgica en los ganglios basales, córtex motor y núcleo subtalámico (Uhlhaas et al., 2008).

El estudio de la banda de frecuencia β se dirigió en un inicio hacia la relación de esta actividad oscilatoria con el sistema sensoriomotor. Ya se habló en el apartado sobre la banda de frecuencia α sobre el ritmo SMR, que, aunque se encuentra en una frecuencia más dentro de la banda α , aunque solapándose con la banda β , tiende a relacionarse más con ésta última debido a su relación con el movimiento y su intencionalidad. Los movimientos voluntarios tienen como resultado la desincronización tanto de la parte alta de la banda α como de las frecuencias bajas de la banda β en zonas cercanas al área sensoriomotora, pasando a frecuencias más rápidas dentro de la banda γ (Engel & Fries, 2010). La ERD en frecuencias de β es más discreta y específica somatotópicamente (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Después de la realización de un movimiento (tanto real como imaginario) se produce una sincronización de las frecuencias de β , coincidiendo su máximo con una reducción de la excitabilidad de las neuronas del córtex (Güntekin et al., 2013; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

Según otro estudio, la variación y modificación de la banda β en el córtex motor y premotor, tanto durante la ejecución de un movimiento como durante la observación, se vería influenciada por la correcta ejecución del movimiento. Se observó que durante la visualización de movimientos realizados de manera incorrecta había un incremento de actividad en la banda β , lo que podría entenderse como un sistema propio de evaluación por parte del córtex motor (Koelewijn et al., 2008).

Respecto a la actividad de la banda β en relación con el sistema sensorial, se ha relacionado su actividad evocada en zonas concretas del córtex con proyecciones sensoriales específicas, como localizaciones centrales y temporales, u occipitales en caso de estímulos visuales, y una mayor

respuesta y actividad ante estímulos multisensoriales. También se ha asociado con estímulos fuertes, novedosos o prominentes, observándose una transición de la banda γ a la banda β en estos casos (Güntekin et al., 2013; Traub et al., 1999).

También se ha descrito la actividad de la banda β en procesos emocionales, observándose un incremento mayor ante estímulos emocionalmente negativos, por ejemplo, ante la presentación de caras. Las que presentaban una expresión de enfado provocaron mayor respuesta evocada de la banda β en la zona frontal derecha y central que las expresiones faciales de felicidad, de lo que se deduce que la banda β podría tener una función en el procesamiento de estímulos emocionales (Güntekin & Basar, 2007; Woodruff et al., 2011).

Por último, respecto a su papel en los procesos cognitivos, son muchos los estudios que han tratado de buscar la función de la banda β en diferentes paradigmas y aspectos de la cognición. Se ha relacionado la banda β con la memoria de trabajo (Güntekin et al., 2013), la toma de decisiones, comunicación gestual y aprendizaje mediante *feedback* positivo y procesamiento de recompensa. El denominador común de todas estas tareas cognitivas podría considerarse la necesidad de atención (Brunneti et al., 2014).

La banda β estaría involucrada en la coordinación a gran escala de la actividad neural en distintos puntos, su coherencia a larga distancia es más funcional que la que ocurre en la banda γ , ya que su sincronización es menos susceptible a los retrasos al recorrer mayores distancias. Diferentes líneas de evidencia apoyan el hecho de que la sincronización en fase de la banda β serviría como acoplamiento funcional selectivo a largo alcance permitiendo la selección de objetivos o estímulos y una efectiva comunicación en la vía atencional fronto-parieto-temporal (Uhlhaas et al., 2008; Womelsdorf & Fries, 2007). Su intervención se ha asociado concretamente al componente “*top-down*” de la atención, es decir atención voluntaria, condicionada por factores endógenos, donde se ha observado un incremento de la respuesta en la banda β respecto a la producida por estímulos o factores exógenos, el componente denominado “*bottom-up*” de la atención.

Algunos autores han intentado encontrar una hipótesis que unifique la función de la banda β tanto en el sistema sensoriomotor como en procesos cognitivos y perceptivos. Han propuesto que quizás la función de la sincronización en la banda β sea la de mantener el estado existente en cada momento, el “*status quo*”. Se desincronizaría en caso de aparición de un estímulo novedoso o relevante, ante el cual el sistema deberá “recalibrarse” para poder adaptarse, por lo que un fallo en la producción y sincronización de las frecuencias β podría traducirse en una falta de flexibilidad del sistema para adaptarse a nuevas situaciones y estímulos (Engel & Fries, 2010; Brunneti et al., 2014).

1.1.1.6. Gamma (γ)

Habitualmente se han considerado oscilaciones dentro de la banda γ y aquellas por encima de los 30 Hz, las más rápidas del SNC, que podrían llegar a alcanzar valores en un rango entre los 100 y los 1000 Hz (Başar et al., 2001). Este intervalo se ve acotado en la literatura y se considera banda γ el intervalo entre los 30 y los 90 Hz, por encima pasaría a denominarse banda *epsilon* (ϵ). Los investigadores Jasper y Andrews (1938) fueron los primeros en utilizar la denominación de banda γ para oscilaciones más rápidas que las frecuencias β , entre los 35 y los 45 Hz, posteriormente, Das y Gastaut en 1955 describieron el ritmo a 40 Hz como oscilación o ritmo

cognitivo, el cual está relacionado con la atención en la zona frontal y central (Buzsáki & Wang, 2012; Başar et al., 2001).

Este tipo de actividad oscilatoria está presente en todas las estructuras cerebrales, lo cual ha llevado a pensar que las oscilaciones o ciclos en banda γ podrían constituir un mecanismo básico de comunicación a nivel local, generando agregados o redes de neuronas activadas que trabajan conjuntamente en determinadas situaciones o ante estímulos concretos en un momento específico. Por tanto, el aumento de sincronización de la banda γ sería relativo a un incremento de la actividad de un grupo neuronal concreto, formando bloques funcionales de actividad eléctrica, y podría posiblemente representar un código universal en la comunicación en el SNC (Başar et al., 2001).

Todas aquellas zonas en las que ha sido registrada e identificada actividad en la banda γ tienen el común denominador de contener interneuronas inhibitorias que actúan a través de sinapsis GABA_A, las denominadas “*basket cells*”, cuyos receptores parecen tener un papel clave en la generación de las oscilaciones y controlarían su sincronización (Buzsáki & Wang, 2012; Benchenane et al., 2011). Algunos autores defienden que también tendrían un papel importante las conexiones glutamatérgicas (receptores NMDA y AMPA) en la fuerza, duración y sincronización a largo alcance, así como la regulación colinérgica (Uhlhaas et al., 2008; Wang, 2010). Hay dos teorías sobre la generación de las oscilaciones γ , una de ellas es la de inhibición-inhibición, en la que la sincronización en la banda γ se produciría por la inhibición mutua entre interneuronas, y la otra de inhibición-excitación, en la que la sincronización sería causada por un bucle de excitación e inhibición iniciado por la interacción recíproca entre interneuronas y células piramidales (Buzsáki & Wang, 2012). A pesar de esto, se han hecho experimentos en los que se ha observado actividad de la banda γ en grupos de interneuronas inhibitorias, las cuales conservaban la capacidad de inhibición sináptica, así como las conexiones tipo *gap-junction* (Fries et al., 2007). La sincronización de la banda γ entre zonas alejadas, que podría actuar como conexión funcional entre circuitos corticales activados, sería posible gracias a las conexiones de largo alcance que presentan las interneuronas, y a la oscilación en una fase específica entre los conjuntos neuronales (Buzsáki & Wang, 2012; Fell et al., 2003).

En cualquier caso, el ciclo en la banda γ se produce en grupos de neuronas formados tanto por interneuronas como por células piramidales, e influiría de manera esencial tanto en los inputs recibidos por la red, como en la respuesta generada en dicha red. La sincronización en la banda γ modularía la tasa o frecuencia de disparo de una manera muy precisa, ya que cuanto más rápida es la frecuencia de la oscilación, mayor precisión del momento de disparo al reducirse la “ventana” temporal en la que las células no están inhibidas, y a la vez la red se vuelve más sensible a las pequeñas variaciones de la frecuencia de disparo. La red contaría con mecanismos para el ajuste de la frecuencia de las oscilaciones, que, aunque dentro del intervalo de banda γ , al producirse en ráfagas muy cortas son típicas las variaciones en la frecuencia (Buzsáki & Wang, 2012), y en la relación de fase entre las oscilaciones de poblaciones celulares, la cual suele ser bastante característica. Se ha descrito que las interneuronas disparan unos ms después de la célula piramidal, y también es importante la fase de la oscilación en la que se produce el disparo y a la que llegan los inputs a la red, siendo más eficientes si llegan en anti-fase con el ciclo inhibitorio (Fries et al., 2007; Fries, 2009).

Respecto a las funciones o procesos en los que interviene, se ha relacionado la sincronización en banda γ con diversos procesos perceptivos, como integración multisensorial y sensoriomotora, integración y agrupación de características y selección de estímulos o preparación del movimiento. También interviene en procesos cognitivos, como en atención selectiva, memoria de trabajo, memoria a largo plazo, manejo de información comportamental relevante, e incluso en el fenómeno de la conciencia (Engel & Fries, 2010; Uhlhaas et al., 2008; Fries et al., 2007; Fries, 2009; Fell et al., 2003; Wang, 2010).

Respecto al procesamiento e integración de estímulos, se ha propuesto que la banda γ tendría la función de segmentar los estímulos y seleccionar que segmento se integra en cada momento, para después reagrupar los elementos del estímulo y formar objetos coherentes (Fries, 2009). Esta segregación y selección estaría a su vez controlada por procesos generados en redes jerárquicamente superiores, mecanismos *top-down* con oscilaciones dentro de la banda β en atención selectiva, que se encargarían de incrementar la sincronización en la banda γ en aquellos grupos de neuronas activados por la información considerada como de mayor relevancia, y a su vez incrementando la coherencia en la banda γ con otras estructuras diana de esta información relevante. Todo ello con el objetivo de facilitar la transmisión de la información de nuevo hacia redes en puntos más altos de la jerarquía funcional (Uhlhaas et al., 2008; Benchenane et al., 2011; Fries, 2015).

El incremento de la actividad de la banda γ se ha observado en estímulos visuales, auditivos y somatosensoriales atendidos frente a no atendidos (Womelsdorf & Fries, 2007). Por otro lado, se ha sugerido que la desincronización de la banda γ pondría fin a la conexión funcional una vez que deja de ser necesaria, finalizando así las operaciones perceptivas y/o cognitivas (Fell et al., 2003).

La actividad oscilatoria γ se ha relacionado de manera consistente con la memoria de trabajo, donde ayudaría a segregar la información para después asociarla de manera dinámica, y contribuiría especialmente al mantenimiento de los aspectos conductualmente importantes (Keizer, 2010). Respecto a la memoria de trabajo se han descrito incrementos en la sincronización en zona intraparietal e incremento de la coherencia entre zonas parietales y frontales (Roux et al., 2012; Benchenane et al., 2011; Uhlhaas et al., 2008; Fries et al., 2007).

En procesos relacionados con funciones cognitivas parece tener una especial importancia los acoplamientos entre la banda γ y oscilaciones con frecuencias más lentas, especialmente con la banda θ , la cual sería responsable, en función de su fase, de la modulación de la fuerza de sincronización en banda γ , así como de la formación y la ruptura de sus ciclos (Fries, 2009). El acoplamiento entre la banda γ con oscilaciones a 4 Hz en corteza prefrontal se ha asociado a la selección de una tarea en la memoria de trabajo (Fujisawa y Buzsáki, 2011), y la magnitud del acoplamiento entre banda γ y banda θ parece correlacionarse con la carga en la memoria de trabajo (Axmacher et al., 2012; Buzsáki & Wang, 2012). También aparecerían acoplamientos "*cross-frequency*" en procesos de plasticidad (Uhlhaas et al., 2008), aprendizaje y memoria a largo plazo, ya que el acoplamiento entre banda γ y banda θ sería un canal de intercambio de comunicación entre el hipocampo y el neocórtex, se han descrito incluso sub-bandas dentro de las frecuencias γ acopladas a diferentes puntos de la fase de las oscilaciones θ en regiones hipocampales (Buzsáki & Wang, 2012; Wang, 2010).

1.2 Procesamiento e integración de la información. Sistemas atencionales

La forma en que el cerebro es capaz de procesar la información e integrar todas las partes que la componen para poder responder de manera adecuada a un entorno concreto, ha sido un foco de interés primordial desde los inicios de la neurociencia. Los primeros estudios se centraron en tratar de asignar funciones concretas a zonas específicas del córtex, utilizando principalmente el método de la lesión, es decir, si una zona de la corteza sufría un daño, tanto accidental como provocado en el caso de experimentos con animales, se observaban las funciones que sufrían un deterioro, o su completa desaparición.

El famoso mapa de las áreas de Brodmann, parceló la corteza en zonas en función de su citoarquitectura, utilizando la tinción de Nissl, fueron definidas y numeradas en el año 1909, y fueron asignándose funciones a estas áreas. Se pueden diferenciar 3 tipos principales de áreas, las motoras, las sensitivas y las de asociación. Las áreas de asociación son aquellas en las que se integra información proveniente de diferentes sistemas sensoriales para que adquiriera así un sentido o significado. Se han descrito principalmente 3, la parieto-occipito-temporal, la cual se encarga de funciones como el análisis de coordenadas espaciales del cuerpo, la comprensión del lenguaje en el área de Wernicke (esta zona es de gran importancia en el procesamiento de la mayoría de las funciones intelectuales del cerebro, su destrucción conlleva un estado de demencia), y el procesamiento inicial del lenguaje visual o la nominación de objetos. Otra área de asociación es la límbica, la cual está relacionada con el comportamiento, las emociones y la motivación, aspectos con una gran influencia sobre el aprendizaje. Por último, el área prefrontal relacionada con la coordinación motora, la elaboración de los pensamientos y la formación de las palabras, concretamente en la denominada área de Broca (Guyton, 2006).

Este tipo de paradigma consistente en asociar funciones a áreas se vio que únicamente era útil en el caso de las funciones especializadas primarias, pero en el caso de las funciones cognitivas más complejas no se encontraba una ubicación clara, ya que su desempeño conlleva la activación simultánea de muchas zonas (Redolar, 2014), es decir a la existencia de una comunicación funcional entre diferentes regiones del cerebro. Todas las funciones cerebrales (motoras, sensitivas, cognitivas y emocionales) se sustentan en una compleja red de regiones interconectadas estructural y funcionalmente.

1.2.1 Conectividad estructural y conectividad funcional

En 1994 Friston desarrolló el concepto de conectividad cerebral y sus variantes, por un lado la conectividad anatómica o estructural, es decir las neuronas conectadas mediante sinapsis, y a su vez conectadas con otras neuronas a través de las fibras de sustancia blanca. Esta red estructural no es completamente regular, pero tampoco aleatoria. Por otro lado, la conectividad funcional es la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas, puede ocurrir entre zonas que no están unidas mediante haces axonales, y representa el flujo de la información entre dos zonas concretas que serán unas u otras dependiendo del tipo de información. La conectividad funcional puede medirse mediante la coherencia o la correlación, por lo que el EEG es una técnica muy útil, gracias a la gran resolución temporal que posee (Chu et al., 2012). Por último, la conectividad efectiva, que

representaría la unión estructural y funcional mediante interacciones causales, derivadas de la activación producida ante la realización de una tarea concreta. A pesar de que hay estudios que sugieren una independencia entre las conexiones meramente estructurales y las funcionales, investigaciones que han aplicado la teoría de grafos y técnicas de neuroimagen han demostrado una unión función-estructura al considerar un modelo jerárquico entre las regiones cerebrales (Deco et al., 2015), ya que, aunque la conexión estructural no sea directa, si existe mediante puntos altamente conectados que actúan como estaciones de paso (Maestú, del Pozo & Pereda, 2015).

1.2.2 Integración y segregación

Para comprender la dinámica cerebral de procesamiento de la información, la relación entre la especialización de ciertas áreas en algunas tareas y el funcionamiento en red para otras más complejas, el grupo de Tononi, en 1994, propuso dos principios complementarios de organización, la segregación y la integración. Éstos suponen que la información está altamente diversificada pero a la vez muy integrada y gracias a ellos se producen los patrones de alta complejidad existentes en la corteza cerebral. La segregación explica el hecho de que hay tareas que puede asociarse a regiones concretas del cerebro, pudiéndose delimitar diferentes regiones asociadas a funciones especializadas más primarias. Sin embargo, respecto a las funciones cognitivas superiores debemos considerar la conexión y el trabajo conjunto entre áreas especializadas, para ello el principio de integración concluye que las funciones cerebrales están ligadas de manera dinámica, y no como una mera sucesión jerárquica. No convergen, sino que ocurren de forma paralela para procesar de manera completa la información más compleja. Para un correcto funcionamiento de la dinámica cerebral y procesamiento de la información es preciso un equilibrio entre segregación e integración, lo contrario da lugar a diferentes patologías relacionadas con una falta de control y disfunción a la hora de elaborar y desempeñar una respuesta adecuada.

En un estudio general de las redes se han descrito dos atributos que podrían sustentar los principios de segregación e integración, las comunidades y los centros de actividad o "*hubs*". Las comunidades de red son una serie de regiones que están fuertemente interconectadas entre ellas, mientras que las conexiones entre los miembros de diferentes comunidades son menos densas, la agrupación de conectividad entre comunidades de redes sustenta la segregación y especialización funcional. Los centros de actividad o *hubs* de las redes unen unas comunidades a otras y aseguran una comunicación eficiente y la integración de la información. Hay zonas centrales en el cerebro con mayor densidad de conexiones, serían los denominados "*rich club*", altamente interconectados entre ellos, atraerían y diseminarían una gran parte de la información global y serviría para integrar la información en comunidades y redes segregadas (Sporns, 2013). Los circuitos y las comunidades son dinámicos, se unen y se separan al igual que sus conexiones se forman y se disuelven de manera espontánea en respuesta a la demanda cognitiva, buscando el equilibrio perfecto entre segregación e integración. Se cree que existe una jerarquía entre la estructura de las comunidades que permitiría que fueran funcionales, así como entre los circuitos y redes a gran escala.

En la estructura de las redes, los atributos que permiten la integración y segregación, se ha observado que se rigen por una organización tipo denominada "redes de mundo pequeño", es decir que la mayoría de los nodos o puntos clave de la red (que se corresponderían con los

centros de actividad o *hubs*) no son vecinos ni se encuentran directamente conectados, sin embargo la gran mayoría de ellos pueden ser alcanzados desde otro nodo origen a través de un número relativamente corto de saltos o conexiones entre ellos. Este tipo de red permite maximizar el número de patrones funcionales y minimizar la cantidad de conexiones estructurales (Bressler & Menom, 2010).

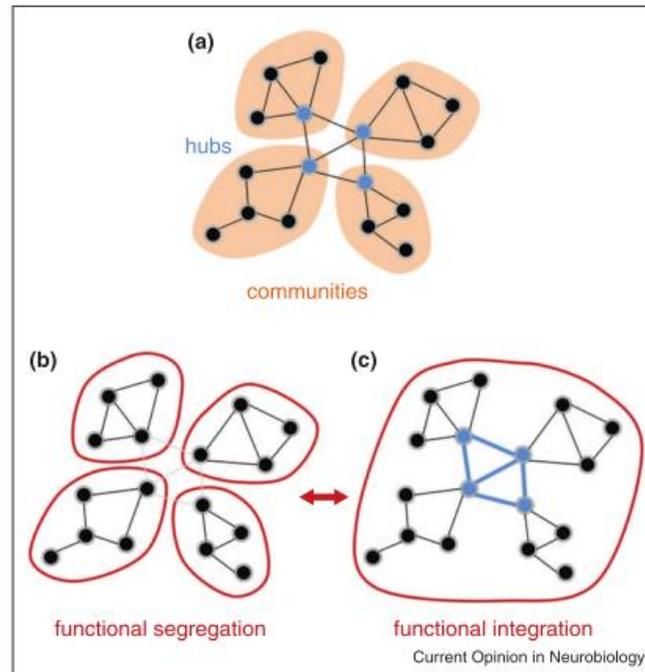


Fig. 5. En la imagen puede observarse un diagrama sobre como los (a) *hubs* son los puntos más conectados dentro de las redes locales, (b) las cuales se encargan de la segregación de la información y son zonas especializadas, (c) mientras que la comunicación entre redes locales a través de los *hubs* permite los procesos de integración. Imagen tomada de Sporns, 2013.

1.2.3 Redes funcionales

A partir de estos principios se entiende la necesidad de estudiar las redes en su conjunto, como se comunican zonas espacialmente alejadas, es decir cuáles son las redes funcionales más allá de sus conexiones estructurales, y no solo durante la ejecución de una tarea concreta, también es muy interesante el estudio de las redes en estado de reposo. Tras la observación de la existencia de fluctuaciones espontáneas de muy baja frecuencia, y la poca diferencia a nivel de consumo energético existente entre los estados de realización de tarea y de reposo, el interés por este estado mental, activo pero no condicionado por estímulos externos ha aumentado exponencialmente.

Mediante técnicas de neuroimagen, como resonancia magnética funcional, y estudios de la señal BOLD (*blood oxygenation level dependent*) se ha podido observar que las redes funcionales activas durante tareas concretas mantienen su conexión también estado de reposo a un nivel que podría considerarse como basal (Van den Heuvel & Pol, 2011), sin necesidad de estímulos externos o internos. Esta comunicación continua entre grupos o regiones del córtex que habitualmente desempeñan las mismas funciones podría ayudar a conseguir un mejor rendimiento facilitando la coordinación y organización de la red a la hora de aumentar la activación ante una tarea que lo requiera, de hecho se han descrito cambios en la actividad basal

de ciertas redes al entrenar una función de la que se hagan cargo, que a su vez se corresponde con mejoras en la ejecución de la tarea en cuestión, este mecanismo es conocido como “sistema predictivo dinámico”. Otro punto interesante es el hecho de que en estado de reposo la relación entre conectividad funcional y estructural es más firme ya sea de manera directa o indirecta, por lo que es un método de estudio útil para la descripción de las uniones estructurales a través de la sustancia blanca entre zonas alejadas de la corteza (Díez et al., 2015; Maestú, del Pozo & Pereda, 2015).

Las redes en reposo descritas de manera más uniforme por diversos estudios son 8, las cuales se solapan con la red activa durante la tarea correspondiente. Son la red primaria motora, dos redes relacionadas con el sistema visual primario, la auditiva primaria, la red frontal, las redes de atención fronto-parietal de ambos hemisferios y por último la red de activación por defecto (“*default mode*”), la cual difiere de las anteriores en que su actividad es mucho mayor en estado de reposo respecto a las anteriores, y disminuye hasta prácticamente desactivarse ante la realización de cualquier tarea (Van den Heuvel & Pol, 2011). Las anteriores, en caso de activarse, abandonarían las fluctuaciones a bajas frecuencias, aumentando la sincronización entre las zonas que componen la red y la coherencia a frecuencias más rápidas.

La red por defecto es activada por su propia actividad intrínseca, sin necesidad de estímulos externos. Involucra zonas del córtex medial prefrontal, medial temporal, precuneus y del córtex parietal medial, lateral e inferior. Podría considerarse como una red de atención endógena, su activación se corresponde con el procesamiento de datos autorreferenciales, estado interno, pensamientos de rememoración e imaginación de futuro, así como con la cognición social y moral. Se le atribuye también una función “centinela” de los procesos mentales internos en general, desapareciendo, como se comentó, ante la ejecución de cualquier tarea o el desvío atencional hacia estímulos exógenos, de hecho, ha sido descrita su anticorrelación con el sistema de atención externo (Maestú, del Pozo & Pereda, 2015; Fox et al., 2005). Esta red varía con el desarrollo, siendo muy difícil identificarla en bebés probablemente por la inmadurez cognitiva, y la manera en que cambia durante la maduración mental es probable que dependa íntimamente del aprendizaje y de los acontecimientos vividos, y condicione el rendimiento y eficacia en el desempeño de funciones cognitivas complejas. Esta red cambia también con el envejecimiento y se ha visto que está afectada en procesos patológicos y neurodegenerativos.

Es complicado unificar la información existente sobre redes funcionales debido a que los grupos de investigación tienden a denominarlas de diferentes maneras, y en ocasiones es difícil determinar si los estudios se refieren a la misma red o no, ya que la utilización de métodos diferentes puede llevar a la variación entre las zonas implicadas en la red descrita. Dentro de las redes principales a gran escala relacionadas con la cognición, además de la red por defecto, son consideradas la red ejecutiva central, responsable de las capacidades cognitivas superiores englobadas dentro de la función ejecutiva, y la red saliente (“*salience network*”), la cual se encarga de la mediación entre la atención externa e interna, orientando la atención al estímulo más relevante en cada momento y desactivando de esta manera la red por defecto, con la que se encuentra en anticorrelación como ya se comentó (Bressler & Menon, 2010). Su acoplamiento es fundamental en el control cognitivo, sobre todo en el atencional.

Dentro de la red ejecutiva central suelen considerarse dos subredes, la fronto-parietal, encargada del control adaptativo y a su vez dividida en la rama dorsal y la ventral, y la cíngulo-opercular, a la que se le atribuye una función de mantenimiento de la tarea (Fair et al., 2007; Maestú, del Pozo & Pereda, 2015). Respecto a la red fronto-parietal, con sus dos componentes ventral y dorsal, en ocasiones se concreta en mayor medida y se considera como varias redes diferenciadas, la de control de tarea ya mencionada, y por otro lado como red principal de atención, dorsal y ventral (Power et al., 2011).

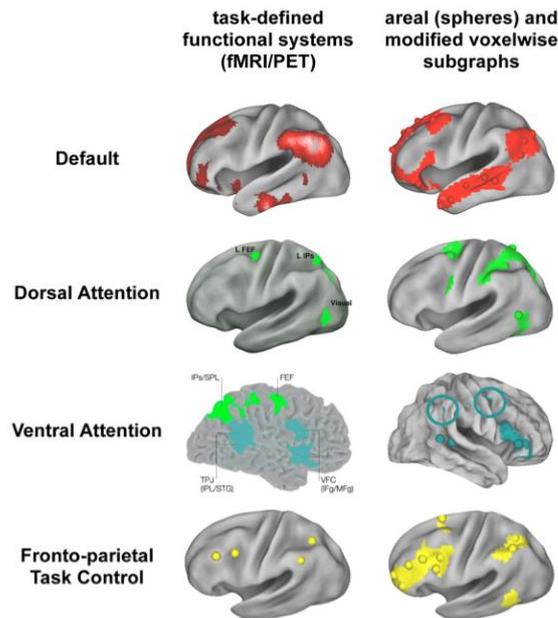


Fig. 6. Se muestran las principales “core networks” según datos de neuroimagen y una modificación teórica de las mismas. Tomado y adaptado de Power et al., 2011.

Estas redes funcionales principales a gran escala, conocidas también como “core networks”, representadas en la figura 6, serían por tanto, la red saliente, que se encargaría de la integración y regulación somática, anatómica y emocional y se correspondería con zonas de ínsula anterior, el cíngulo anterior y áreas subcorticales; la red de activación por defecto, de activación intrínseca sin necesidad de estímulos externos; y por último la red central ejecutiva, encargada de las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo y la atención, que reposaría sobre la corteza prefrontal, concretamente la zona dorsolateral, y el córtex parietal en la zona lateral posterior. Otras redes principales serían la encargada del lenguaje, redes de memoria y de reconocimiento de caras (Mesulam 1990), la corteza cíngulada relacionada con la detección de conflicto, y el cerebelo, considerado como una “estación de relevo” (Maestú, del Pozo & Pereda, 2015).

Todas estas redes de control, encargadas de manera global de la dinámica y flujo de la información, cambian durante el desarrollo, desde el nacimiento al cerebro adulto se ha observado que aumentan las conexiones a largo alcance y disminuyen las de corto alcance gracias a las experiencias y el aprendizaje (Fair et al., 2007). La pérdida de efectividad y mal funcionamiento, o el daño en alguno de sus puntos de mayor conectividad estaría directamente relacionado con aquellas patologías consideradas como síndromes de desconexión, y en procesos neurodegenerativos, donde algunas o varias de las funciones superiores se encuentran dañadas parcial o totalmente, como en el caso de la esquizofrenia, el autismo, el déficit de atención o en la EA.

1.2.4 La atención: definición y funciones, tipos y mecanismos cerebrales

La atención es una importante función cerebral que constituye un mecanismo de control de la percepción, actuando como filtro selectivo y participando activamente en el procesamiento de la información (Estévez-González et al., 1997) desempeñando 3 funciones básicas: precisión, rapidez y continuidad (LaBerge, 1995). Una de las definiciones más clásicas y populares de la atención fue la que hizo William James en el año 1890: “La atención significa tomar posesión por parte de la mente, de forma clara y vívida, de uno o de varios posibles objetos del pensamiento que aparecen de forma simultánea. Su esencia está constituida por la focalización, la concentración y la conciencia. Atención significa dejar ciertas cosas para tratar de forma efectiva otras” (Redolar, 2014).

El cerebro sería incapaz de procesar toda la información de nuestro entorno de manera simultánea, seguramente habría un colapso y el procesamiento y elaboración de respuesta sería ineficiente, por ello es necesario un filtro que seleccione los estímulos a los que atender, y también, que de alguna manera establezca el orden en el que se procesan estos estímulos y seleccione la respuesta adecuada para cada uno y en cada momento. De manera más concisa algunas de las múltiples funciones de la atención serían: la regularización de las entradas de información, focalizar selectivamente la conciencia, filtrar y desechar la información no relevante o reclutar y activar zonas cerebrales para temporizar las respuestas apropiadas, y es de gran importancia en procesos de memoria y aprendizaje (Valdizán, 2008).

Es complicado considerar la atención como un mecanismo único, pues participa de manera activa en la gran mayoría de procesos de tipo cognitivo, motor y perceptivo que las personas ejecutan de manera continua durante la vigilia, y condiciona de manera directa la respuesta ante estos procesos. Por esta razón se divide y clasifica en función de diversos criterios en varios subtipos, además, dependiendo de los autores podremos encontrar diversas clasificaciones.

Anatómicamente hay una serie de zonas corticales y subcorticales que de forma generalizada se relacionan con la atención o con alguno de sus subtipos, a las que se añaden otras áreas especializadas, por ejemplo, las áreas sensoriales cuando hablamos de la atención visual o auditiva. Las zonas subcorticales que se han relacionado con procesos atencionales son de manera general el sistema reticular activador, el tálamo, el sistema límbico y los ganglios basales. El sistema reticular activador y el tálamo tendrían una relación directa con el grado de “arousal”, es decir el nivel de activación general de la corteza que condicionaría los mecanismos atencionales ejecutados por el córtex cerebral (Mesulam, 1990).

Respecto al córtex, algunos autores entienden que los mecanismos atencionales son inseparables de las regiones que se encargan del procesamiento mismo de la información (Desimore & Duncan, 1995), sin embargo, para otros sí que habría áreas específicas y diferenciadas en el cerebro para la atención (Posner, 1980). De éstas, la zona de mayor interés serían los lóbulos frontales, donde varias áreas participan activamente no solo en procesos atencionales, también ejercerían un control cognitivo sobre la percepción y la respuesta. Algunas funciones son muy específicas, sin embargo, mediante la neuroimagen se ha observado que tareas cognitivas aparentemente distintas provocan patrones de actividad parecidos (Duncan, 2001).

La zona prefrontal dorsolateral es considerada como la parte más alta a nivel jerárquico, es una zona de asociación multimodal conectada con prácticamente todas las áreas corticales y subcorticales. Se le atribuye una función excitatoria, de mantenimiento y manipulación de la información. También son importantes la zona orbitofrontal, los campos oculares del ojo y el área motora suplementaria (Mesulam, 1990). Otra zona significativa de los lóbulos frontales es el giro del cíngulo o corteza cingulada, conectada tanto con la corteza prefrontal por su parte anterior como con el córtex parietal en su zona posterior. Esta zona se relaciona con la atención voluntaria y selectiva, también con decisiones que conlleven conflicto, control de la conducta, supervisión y evaluación de errores (Duncan, 2001). Por último, la corteza parietal posterior, relacionada con la atención selectiva y focalizada, la reorientación de la atención o cambio atencional, también se le atribuye la función de elaborar un “mapa interno del mundo exterior” (Cabeza & Nyberg, 2000). Se considera por tanto como eje principal de la atención una red fronto-parietal, con una rama ventral que conectaría el temporal inferior (y áreas visuales primarias) con el córtex prefrontal y otra dorsal que conectaría el parietal posterior (y áreas visuales) con los campos oculares frontales. Un tercer circuito conectaría el córtex parietal posterior con la corteza dorsolateral y estos a su vez presentarían conexiones con la corteza cingulada (Estévez-González et al., 1997; Redolar, 2014).

Respecto a los modelos propuestos a lo largo del tiempo para tratar de explicar la totalidad o una parte de la función cerebral de los procesos atencionales, existen diferentes modelos de distintos autores, y muchos de ellos encajan con los datos que están siendo obtenidos en la actualidad a través de estudios de neuroimagen, que van aportando conocimiento sobre este complejo compendio de funciones. Algunos de estos modelos son clínicos, ya que se elaboraron utilizando los datos aportados por la neuropsicología experimental, conseguidos mediante la evaluación de los diferentes tipos atencionales mediante pruebas y test. En algunos casos los autores utilizan diferente denominación para hablar del mismo mecanismo cerebral, pero se podrían decir que hay 3 componentes independientes de la atención con los que trabajan la mayoría de los autores: la selección, la vigilancia y el control. La selección filtraría la información, dando prioridad a la más relevante para el individuo en función de sus intereses o metas, la vigilancia se encargaría de mantener ese foco de atención, y por último el control atencional sería el que dirigiría esas metas, planificando y resolviendo conflictos.

Uno de los modelos más extendidos y defendidos sobre los procesos atencionales es el que presentaron Posner y Petersen en 1990, en el que defendían la existencia de 3 sistemas atencionales anatómica y funcionalmente independientes, que influirían sobre todas las áreas cerebrales. En la actualidad se ha ido ampliando y caracterizando el modelo, y se acepta que hay diferentes tipos de atención regulados por 3 sistemas atencionales neurofuncionales interrelacionados (Estévez-González et al., 1997).

Según el modelo de Posner y Petersen el primero de los 3 sistemas sería el de alerta o vigilancia, que se corresponde con el nivel base de consciencia. Es la alerta tónica, que ayuda a mantener el estado de vigilancia, aunque también constituye la alerta fásica, que sería el estado de preparación por señales de aviso (Mesulam, 1990). Es la atención más básica, un estado generalizado receptivo a la estimulación y preparación de respuestas, diferente del “arousal”, que sería el estado de activación general, diferenciando por ejemplo la vigilia del sueño o del estado de coma. El arousal influiría de manera directa en el nivel de alerta y en el procesamiento

cognitivo (Raz, 2006). Este sistema está lateralizado en el hemisferio derecho y forman parte de él la corteza frontal y parietal. También se ha relacionado con el *locus coeruleus* que activaría la corteza a través de vías noradrenérgicas (Estévez-González et al., 1997).

El segundo de los sistemas es el de orientación o sistema atencional posterior, que se encarga de la exploración del entorno para localizar y orientarse selectivamente hacia el estímulo más relevante. Esta orientación puede ser de dos tipos, atención endógena o voluntaria, que estaría motivada por las metas y objetivos de la persona y formaría parte de los mecanismos de control *top-down*. Y la atención exógena, y de algún modo involuntaria, cuando estuviera guiada por la estimulación externa, formando parte de los mecanismos *bottom-up* (Raz, 2006; Posner, 1980; Redolar, 2014). El sistema de orientación se encargaría de regular procesos de desplazamiento de la atención, de la atención selectiva espacial y de la atención serial, relacionada con tareas de búsqueda y cancelación de un estímulo en presencia de distractores (Estévez-González et al., 1997). El sistema de orientación se asienta sobre la red frontoparietal, la parte dorsal se activaría bilateralmente durante la orientación de la atención, y es donde se elaborarían los “mapas de saliencia”, es decir, la razón por la que un estímulo llama la atención. Además de los lóbulos parietales y los campos oculares frontales (Corbetta et al., 1998), participarían la ínsula y el núcleo pulvinar del tálamo. Sin embargo, en la rama ventral se observa una fuerte lateralización a la derecha cuando se precisa de la reorientación de la atención, es decir, cuando los estímulos se presentan en localizaciones no atendidas. En este caso son relevantes zonas frontales inferiores, la unión temporo-parietal y a nivel subcortical los colículos superiores (Redolar, 2014). Se ha descrito que la acetilcolina podría ser el neurotransmisor principal de este sistema atencional.

Por último, el sistema atencional anterior se encargaría del control atencional, de regular la dirección y el objetivo de la atención (Mesulam, 1990). Para ello, reclutaría y controlaría las áreas cerebrales encargadas de la ejecución de tareas cognitivas complejas. Constituye el componente ejecutivo de la atención y el sistema atencional supervisor, que actúa en la planificación y toma de decisiones, en la corrección de errores, ante respuestas novedosas o no aprendidas y en situaciones difíciles o peligrosas. También actúa dando flexibilidad a la respuesta y buscando alternativas a las habituales, permitiendo así la anulación del automatismo, el cual puede no ser adecuado debido a cambios en el ambiente o en las metas. Interviene en la inhibición de respuestas no apropiadas y monitorizando errores, en estas funciones además influye el componente afectivo y motivacional probablemente aportado por la zona rostroventral de corteza cingulada, mientras que la zona dorsal tendría funciones de tipo cognitivo (Redolar, 2014).

Los tipos de atención dependientes de este sistema son la atención dividida, la cual permite realizar dos tareas simultáneamente, la atención de preparación de la respuesta ante un estímulo, así como la inhibición de respuestas automáticas y la atención selectiva a propiedades del objeto (Estévez-González et al., 1997). Dentro de la atención ejecutiva suele estudiarse la memoria de trabajo, una función cerebral que se encarga de poner a disposición de los procesos cerebrales la información necesaria para el correcto desempeño de la acción, o para la resolución de un conflicto. Se mantiene esta información para que pueda ser manipulada mientras sea necesaria. Por último, la atención sostenida dependería de este sistema ya que es necesario un esfuerzo cognitivo voluntario para el mantenimiento persistente del estado de

alerta, aunque hay autores que consideran que la atención sostenida forma parte del sistema de alerta en sí mismo, denominado concentración o vigilancia.

El sistema atencional anterior, al igual que los otros sistemas, presenta un predominio derecho, en este caso localizado en el córtex dorsolateral prefrontal, el córtex cingulado anterior y el núcleo caudado, con la dopamina como neurotransmisor más relevante (Posner y Petersen, 1990; Estévez-González et al., 1997).

1.2.5 Neurofisiología de la atención

El estudio de los procesos atencionales desde el punto de vista neurofisiológico, ha asociado ciertos mecanismos de tipo oscilatorio al correcto desempeño de la compleja función cerebral en relación a los procesos de atención. También se han asociado otros con déficits o fallos en los mecanismos atencionales. La activación sincronizada de las neuronas situadas dentro de zonas atencionales y perceptivas, así como entre grupos separados espacialmente, es de gran importancia en la correcta comunicación funcional (Niebur et al., 2002). La respuesta sincronizada de estructuras frontales y parietales sería la base del funcionamiento del sistema atencional. La dinámica de la interacción entre estas estructuras dependerá del tipo de proceso cognitivo, y por tanto del subtipo atencional puesto en marcha (Redolar, 2014).

Los procesos de atención selectiva u orientación operarían sincronizando de manera selectiva las respuestas rítmicas de aquellas neuronas que estuvieran procesando las características del estímulo atendido. La fuerza de esta sincronización tendría una relación directa con la precisión del proceso perceptivo y con la eficacia de la respuesta dada ante el estímulo recibido. El mecanismo atencional también elegiría selectivamente los grupos neuronales sincronizados a nivel local, lo haría mediante la sincronización en fase de su actividad rítmica en conexiones de largo alcance con otras regiones cerebrales, estableciendo una conectividad funcional que serviría para el intercambio o movimiento de información (Womelsdorf & Fries, 2007).

Los estudios realizados sobre fenómenos oscilatorios observados mediante electroencefalografía, tanto sobre la composición de frecuencias y sus potencias espectrales, como de los procesos de sincronización y acoplamientos de fase o niveles de coherencia de determinadas frecuencias, muestran resultados variados y en ocasiones contradictorios. Esto puede ser debido al enorme abanico de tareas consideradas como atencionales, cada una de ellas enfocada a evaluar un subtipo atencional y, por otro lado, a la heterogeneidad interindividual en cuanto a la edad (Zhou et al., 2011) y el hecho de que las redes atencionales y la dinámica que siguen depende en gran medida del desarrollo, el aprendizaje y las vivencias experimentadas por cada persona (Raz, 2006). En los últimos años se han incrementado los estudios de genómica en relación con los procesos atencionales con el objetivo de vislumbrar que parte de esta variabilidad es debida a los genes, y con el fin de estudiar procesos patológicos en cuyo cuadro se observa una disfunción atencional, como en el caso del TDAH (Sánchez-Mora et al., 2012; Raz, 2006).

Los mecanismos oscilatorios observados son de varios tipos, principalmente modulaciones de la potencia de las frecuencias más rápidas, banda β y banda γ , así como de la banda α , y de modulaciones de fase por parte de las ondas de frecuencias más lentas, banda δ y banda θ (Frey et al., 2015). Hay varias teorías propuestas sobre la manera en que intervienen y cuál es la función de los fenómenos oscilatorios en los procesos atencionales. Como ya se comentó

anteriormente, a la banda de frecuencia α se le atribuye una importante función actuando como filtró selectivo de la información procedente de estímulos sensoriales, ejerciendo un efecto inhibitorio sobre las áreas que estuvieran procesando información no relevante (Klimesch et al., 2007), y a la vez facilitando el movimiento de la información seleccionada hacia las zonas encargadas de su procesamiento (Jensen & Mazaheri, 2010).

Otra teoría explica la posibilidad de resaltar ciertos estímulos utilizando las modulaciones de fase. Defiende que muchos de los estímulos que recibimos tienen un carácter rítmico, lo que hace posible sincronizar el estímulo con el punto de mayor excitabilidad de la oscilación (oscilaciones de baja frecuencia en este caso). De esta manera el input produce un mayor impacto en la actividad neuronal que aquellos estímulos que sincronicen su entrada con el punto de menor excitabilidad de la fase de la oscilación. Esta misma teoría propone otro tipo de procesamiento continuo para aquellos estímulos que no tuvieran una naturaleza rítmica. Este tipo de procesamiento, que tendría desventajas como, por ejemplo, un mayor coste energético, se llevaría a cabo mediante el aumento de la actividad sincronizada dentro de la banda γ (Schroeder & Lakatos, 2009).

Diversos estudios han encontrado un incremento de la sincronización y de las modulaciones de potencia de las ondas de frecuencias intermedias y rápidas en la ejecución de tareas relacionadas con varios subtipos atencionales. Por ejemplo, el incremento de sincronización en la banda γ se ha observado en tareas de atención selectiva y focalizada, tanto en procesos *top-down* como en *bottom-up*, pudiendo constituir un mecanismo de identificación y selección del estímulo objetivo (Fell et al., 2003), observándose mayor sincronización para estímulos atendidos que para no atendidos (Womelsdorf & Fries, 2007). La sincronización en la banda γ sería más importante a nivel local debido a que las conexiones a largo alcance mediante esta banda no son del todo eficaces, ya que experimentan retrasos en la conducción. Esto no ocurre con frecuencias más bajas, dentro de la banda β , cuya sincronización tendría un papel más importante en este tipo de conectividad a larga distancia. Concretamente, en procesos *top-down* de comunicación entre corteza prefrontal y otras zonas del córtex (Benchenane et al., 2011; Uhlhass et al., 2008).

En el momento actual se acepta y reconoce la importancia de las oscilaciones dentro de la banda β en procesos atencionales y cognitivos en general (Güntekin et al., 2013), pero su función sigue sin estar del todo clara. Así, se ha propuesto que la banda β podrían jugar un papel en el mantenimiento de un estado dado o "*status quo*", es decir, que su potencia aumentaría si el estado estacionario tiene prioridad a nuevas señales, mientras que la banda γ lo haría si se esperan cambios en el estímulo relevante a percibir, de ahí que tuviera mayor relevancia en procesos *top-down* que en procesos tipo *bottom-up*, donde el foco de atención lo fijan los propios estímulos y no las metas u objetivos del individuo (Engel & Fries, 2010). Por lo tanto, las frecuencias dentro de la banda β aparecerían en un estado post-decisión, interviniendo en la reducción de la interferencia y del ruido (Leventhal et al., 2012), algo transcendental en procesos de atención sostenida y control cognitivo. Además, otros autores han descrito una mayor respuesta de la banda β en estímulos multisensoriales frente a unisensoriales, y también en aquellos considerados muy estimulantes (Güntekin et al., 2013; Engel & Fries, 2010).

La regulación atencional ejercida mediante variaciones de la potencia de la banda α , mediante incrementos en las zonas α e inhibición y disminución en aquellas zonas que estén procesando la

información relevante, se ha observado en tareas de atención espacial, atención selectiva, y también en memoria de trabajo (Frey et al., 2015), donde ejercería la tarea de modulador de entrada, inhibiendo el ruido y la interferencia (Freunberger et al., 2011). También se ha relacionado directamente la disminución de la potencia de la banda α con el incremento del rendimiento a nivel atencional, independientemente de la zona y el tipo de tarea (Howells et al., 2010).

Los procesos de modulación de fase de las oscilaciones con frecuencias lentas se han observado en atención temporal y selectiva (Frey et al., 2015). Es interesante el estudio de cómo estas modulaciones de fase afectan a las oscilaciones de frecuencia rápida, ya que condicionan el punto de la fase en el que éstas se acoplan, como en el caso del acoplamiento de la sincronización de la banda γ en la fase de oscilaciones dentro de la banda θ (Womelsdorf & Fries, 2006). También la sincronización en fase de las frecuencias de la banda β , que constituiría un acoplamiento funcional de largo alcance (Kopell et al., 2000), importante en los procesos de atención selectiva espacial e integración perceptiva, ejerciendo un papel de distribución de la información por toda la red y una comunicación neuronal efectiva. El parpadeo atencional, que consiste en una reducción de la capacidad atencional en la detección de un segundo estímulo que aparece entre 200 y 500 ms después de un primer estímulo (Dux & Marois, 2009), ha sido relacionado con una disminución de la sincronización en fase de la banda β (Womelsdorf & Fries, 2007). El acoplamiento de la banda β con oscilaciones lentas dentro de la banda δ se ha relacionado con procesos de control atencional, donde un acoplamiento más fuerte se correspondería con una mayor sensación de control (Morillas-Romero et al., 2015).

Otra perspectiva de estudio de las oscilaciones cerebrales en relación con procesos atencionales o cualquier otro proceso cognitivo, es la relación o proporción entre los valores de potencia de cada una de las bandas de frecuencia, tanto del conjunto total del espectro como la relación entre dos bandas concretas, las denominadas ratios. En los procesos atencionales tiene especial interés la ratio entre la banda θ y la banda β , concretamente con su nivel basal, antes y después de la ejecución de una tarea. Un valor de ratio θ/β basal bajo se ha asociado a un mejor rendimiento de la red atencional de orientación, y con tareas atencionales que tienen un componente afectivo, con la regulación del miedo y la sensación de control atencional (Morillas-Romero et al., 2015), de hecho, se ha considerado como predictor del control atencional en tareas estresantes (Putman et al., 2010). Valores por encima de la media de la ratio entre ondas lentas y rápidas ha sido relacionado con la toma de malas decisiones y también con desórdenes patológicos asociados a ineficacia atencional a nivel de control, como en el caso del TDAH (Schutter & Van Honk, 2005; Arns et al., 2013).

En general, un incremento tónico de la actividad oscilatoria de frecuencias lentas se ha asociado a déficits cognitivos y a una regulación ineficaz del arousal neurofisiológico cerebral (Morillas-Romero et al., 2015). El arousal constituye la sensibilidad fisiológica y psicológica de respuesta a estímulos internos y externos, podría considerarse el nivel de activación general de las estructuras cerebrales, y por tanto, influye de manera directa en las redes funcionales, tanto en las de atención como en las del resto de procesos perceptivos, motores y cognitivos. Según la Teoría de Yerkes y Dodson de 1908, el arousal debe alcanzar un nivel óptimo, un punto entre la motivación y la ansiedad. El arousal puede presentar cambios tónicos, relacionados con una mejora de la señal y reducción del ruido, o fásicos, asociados a cambios en el procesamiento de

la información y actualización del estado en relación con la actividad que se está realizando. En estos cambios intervendrían varias regiones subcorticales y neurotransmisores, con especial relevancia en la regulación del nivel de actividad del *locus coeruleus* y las redes noradrenérgicas (Howells et al., 2010).

El bajo rendimiento durante una tarea puede ser consecuencia de los niveles tónicos de actividad, ya sea por exceso o por defecto, o debido a procesos fásicos inapropiados. La dificultad, complejidad y el estrés que conlleve la tarea condicionan la posibilidad o no de alcanzar el punto óptimo de arousal, cuyo incremento aumentaría la percepción de esfuerzo, y podría ser medido, por ejemplo, en relación al valor de conductancia de la piel, o del ritmo cardíaco, pero también mediante parámetros electrofisiológicos.

Para el estudio de los cambios fásicos se han utilizado los potenciales evocados, en este caso la amplitud y latencia de la onda P300, y la relación con las variaciones tónicas. Se ha descrito un incremento de la potencia de la banda β en la zona parietal izquierda ante la percepción de esfuerzo mental, relacionado con el incremento del arousal, así como una relación inversamente proporcional con la ratio θ/β en zonas frontales y parietales (Howells et al., 2010). Valores anormalmente altos de la ratio θ/β y bajos de la potencia de la banda β en zonas frontales han sido ampliamente descritos en estudios con pacientes con trastorno por déficit de atención. A estas personas se les atribuye una incapacidad para incrementar su nivel de arousal, que se traduce en un déficit en los mecanismos atencionales y por tanto en el desempeño de tareas de todo tipo (Morillas-Romero et al., 2015).

1.3 Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso natural y fisiológico que afecta a todos los seres vivos, y por supuesto a los seres humanos, consecuencia de una serie de cambios que se producen a todos los niveles y en todos los sistemas y estructuras del organismo aún en ausencia de patología. Es un proceso inevitable e imparabile, aunque el desarrollo del mismo es plástico y modificable, dependiente no solo de la genética, también del comportamiento y actividad durante la vida del individuo, así como de factores ambientales (Bishop et al., 2010).

El organismo posee una serie de mecanismos encargados de la reparación de los daños que se van produciendo a nivel celular de manera natural. Debe existir un equilibrio dinámico, condicionado por los factores anteriormente expuestos, entre la degradación y la reparación. La pérdida de este equilibrio lleva a la desestabilización del sistema, cuando la degradación supera a la reparación a cierta edad el decline progresivo se hace patente y se ve reflejado en la pérdida de funcionalidad en todos los sistemas corporales, que van perdiendo poco a poco la capacidad de adaptación.

A nivel celular, los cambios se producen por diversas causas, una de ellas son las modificaciones en la expresión génica de las células, o cambios epigenéticos que conllevan variaciones en la expresión de proteínas y por tanto en los procesos bioquímicos celulares (Lardenoije et al., 2015). Otra causa del envejecimiento celular es la pérdida de eficacia de las enzimas encargadas de la replicación y síntesis de proteínas, así como en la división celular, que conlleva la acumulación de errores sucesivos en las células. A nivel molecular, los procesos bioquímicos como las vías de señalización o el ciclo respiratorio pierden eficacia, y como consecuencia aumenta el estrés oxidativo y por tanto los radicales libres, que a su vez provocan más daños en la célula (Bishop et al., 2010), lo cual puede desencadenar procesos de apoptosis celular (Vysata et al., 2014).

Los cambios celulares y moleculares son visibles en los órganos y tejidos que sufren desgaste y pérdida de funcionalidad, observable por ejemplo en la disminución de la función renal y hepática, trastornos glandulares y endocrinos, dificultad en la regulación de la presión arterial, pérdida de la flexibilidad y control muscular, disminución de la densidad ósea, así como una disminución de la agudeza de los órganos sensoriales, como la vista, el oído o el olfato. Un órgano que se deteriora, en mayor o menor medida, con el paso del tiempo es el cerebro, las neuronas son células que precisan de un ambiente neuroquímico muy concreto y por tanto son especialmente vulnerables a los cambios bioquímicos y moleculares (Wang et al., 2012), por ello todas las funciones que llevan a cabo, entre ellas la cognitiva en todas sus formas, se van deteriorando de manera progresiva con el envejecimiento.

El envejecimiento es un proceso ineludible, ajeno a la patología, aunque la edad constituye un factor de riesgo muy influyente en el desarrollo de muchas enfermedades, entre ellas las cardiovasculares, el cáncer y procesos neurodegenerativos como las demencias, para las que constituye el factor de riesgo principal. Es un proceso fisiológico inevitable pero modificable y condicionado por diversos factores, algunos de ellos invariables como la genética, pero otros como la alimentación, la actividad física y la mental influyen de manera importante y tenemos la capacidad de elegir los más adecuados y descartar o tratar de evitar los malos hábitos para que la calidad de vida sea lo más óptima posible hasta los últimos años.

1.3.1 Efecto del envejecimiento en la función cerebral

Durante el envejecimiento, a pesar de que los mecanismos cerebrales básicos se mantienen (Grady, 2008), se producen una serie de cambios, y aunque no hay una teoría única sobre cuáles son los que influyen en mayor medida al deterioro de la función cerebral de manera general, hay una serie de observaciones claramente descritas en la literatura.

A nivel neuroanatómico, parece que se produce una atrofia general y un adelgazamiento de la corteza, con mayor afectación en la zona frontal, concretamente en la prefrontal, y también de manera menos prominente en lóbulos temporales e hipocampo (Raz et al., 2004; Salat et al., 2014; Vlahou et al., 2014), siendo la zona posterior, lóbulos parietales, occipitales y zonas sensoriales primarias las menos afectadas (Cabeza, 2001). Se ha descrito un mayor deterioro del hemisferio derecho que del izquierdo (Rajah & D'Esposito, 2005), y se estima que el volumen cerebral se reduce entre un 2 y un 3% cada década después de cumplir los 50 años (Cabeza, 2001; Bernhardt et al., 2015). La variación de la cantidad de materia gris y materia blanca ocurre desde que nacemos, la materia blanca aumenta de manera lineal aproximadamente hasta la mitad de la vida y después comienza a disminuir. La materia gris aumenta durante la niñez, alcanzando un pico en la adolescencia que depende de la región cerebral, ya que no todas alcanzan la madurez al mismo tiempo, por ejemplo, la corteza prefrontal y la zona temporal posterior son las últimas en desarrollarse. Después de este pico, al final de la adolescencia y principio de la vida adulta hay una disminución muy progresiva (Barr et al., 2014) que podría incrementarse durante la vejez. Aunque el envejecimiento como tal no está relacionado con la muerte neuronal, proceso propio de las demencias neurodegenerativas, sí que se produce una disminución significativa de las espinas dendríticas, concretamente de las más alargadas, y por tanto una pérdida de conexiones sinápticas (Arnsten et al., 2010).

A nivel celular, como ya se comentó antes, las neuronas son especialmente vulnerables a los cambios neuroquímicos de su entorno, la disfunción mitocondrial y del procesamiento proteico, junto con el estrés oxidativo, se unen a procesos específicos del sistema nervioso. Hay un incremento de la activación de las células gliales (encargadas a su vez de colaborar en el mantenimiento del medio interno de las neuronas) que podría generar neuroinflamación, provocada entre otras cosas por cambios fenotípicos de la microglía, las células que constituyen el sistema inmune del SNC (Bernhardt et al., 2015), y que podría ser un factor desencadenante de las demencias neurodegenerativas. Los cambios en el flujo sanguíneo y, por lo tanto, la variación en los niveles de oxígeno y glucosa, son también factores que condicionan el metabolismo y el medio interno que rodea a las neuronas (Cabeza, 2001).

Respecto a la neurotransmisión también se han detallado cambios, como una posible desregulación de las vías gabaérgicas (Rossiter et al., 2014), que podría provocar la pérdida del equilibrio entre la inhibición y la excitación, y que a su vez generaría mecanismos de compensación mediante la hiperactivación de ciertas zonas, como la corteza prefrontal que, a su vez, generaría un incremento del estrés oxidativo (Bishop et al., 2010). También se ha descrito una reducción de la neurotransmisión dopaminérgica (Arnsten et al., 2010; Vlahou et al., 2014). La depleción de dopamina y sobre todo la disminución de receptores son aspectos fuertemente ligados al deterioro cognitivo, afectaría especialmente a la corteza cingulada (Park et al., 2001), área a la que se le atribuyen funciones de control de la inhibición, monitorización de errores y toma de decisiones que pueden verse deterioradas con el envejecimiento (van de Vijver et al.,

2014). Otros autores describen también una pérdida de receptores serotoninérgicos y colinérgicos ligados a procesos de aprendizaje, más acentuada en corteza prefrontal (Cabeza, 2001; Arnsten et al., 2010).

En cuanto a la funcionalidad, el envejecimiento se ha asociado en gran medida a una modificación de la sustancia blanca, afectando concretamente a aquellas conexiones de más larga distancia, probablemente por pérdida de eficacia en la conducción, que podría ser debida a una desmielinización (Park et al., 2001). Ésta podría ser una de las causas de los cambios observados en los patrones de conectividad funcional en personas mayores sanas. Se ha descrito pérdida de la eficiencia conectiva entre zonas encargadas de procesamiento perceptivo (zonas posteriores) y zonas frontales ejecutivas. Ésta menor conectividad haría necesario el reclutamiento de más recursos neurales y conllevaría la pérdida de selectividad de zonas posteriores (Goh, 2011). Otros estudios, como el de Jones y colaboradores (2006), han descrito una pérdida de actividad y conectividad entre zonas parietales y occipitales y entre zonas temporales y mediales, conexión importante a la hora de recordar todos los aspectos de un recuerdo de manera conjunta. En general hay menos coordinación entre regiones cerebrales, con una pérdida en la función integradora global (Bishop et al., 2010) que afectaría a las redes funcionales a gran escala. Así, tanto los componentes anteriores como posteriores presentan reducciones en la coordinación funcional, y se ha descrito una disminución de la correlación funcional tanto en la red por defecto como en la red dorsal atencional (Andrews-Hanna et al., 2007).

Un cambio claro en los patrones de activación y conectividad es la desdiferenciación de procesos neurales o pérdida de especialización de ciertas áreas corticales ante la realización de una tarea concreta. Este mecanismo podría ser consecuencia de la pérdida, en gran parte, del tipo de organización de red, que en el caso de las neuronas, como se explicó en el anterior capítulo, es de tipo “redes de mundo pequeño” (Goh, 2011). Así, mediante resonancia magnética funcional se ha podido observar que, ante la ejecución de una misma tarea, en la que una persona joven activa una zona especializada concreta en uno de los hemisferios, en la persona mayor se observa con frecuencia la activación simultánea de la misma zona en el otro hemisferio, es decir un reclutamiento contralateral. En otras ocasiones se reclutan simultáneamente otras zonas junto con la que se supone especializada, que no tienen por qué ser homólogas, y por último también se ha observado la sustitución de esa zona anteriormente especializada por la activación de otras diferentes (Park et al., 2001).

También se han identificado, ante tareas de percepción y memoria, cambios en los patrones de activación, con una disminución de la activación de zonas temporales y mediales, mientras que ante ciertas tareas de carácter atencional algunas áreas están sobreexcitadas, como la corteza prefrontal dorsal y ventral, y las zonas frontales y parietales (Grady, 2008). La pérdida de especialización o deslocalización de la actividad neuronal, sobre todo en funciones cognitivas superiores en el área prefrontal, así como el cambio en los patrones de actividad, como la sobreexcitación frontal observada en personas mayores (Dushanova & Christov, 2014), puede ser entendida como una respuesta cerebral compensatoria, de hecho la desdiferenciación se relaciona positivamente con un buen desempeño de la tarea en personas mayores (Bishop et al., 2010), además, otros autores sugieren que podría considerarse un mecanismo plástico y adaptativo (Park et al., 2001; Cabeza, 2001).

Por todo ello, se ha planteado el envejecimiento como un proceso de desconexión producido por cambios en la integración funcional. Estos cambios estarían causados por interrupciones en la integridad de la sustancia blanca y por su desmielinización junto con la disfunción de áreas concretas de la sustancia gris que se vería reflejado a través de los procesos de desdiferenciación y deslocalización de la activación al realizar ciertas tareas que antes presentaban patrones de activación más específicos (O'Sullivan et al., 2001; Andrews-Hanna et al., 2007).

La corteza prefrontal es sin duda una de las zonas que más se deteriora con la edad, sus funciones son las más complejas dentro de la cognición, y el grado de control cognitivo que ejerce se encuentra en lo más alto de la jerarquía, por lo que podría considerarse como la guía del comportamiento y del pensamiento. El deterioro de la corteza prefrontal conlleva déficits cognitivos dentro de la función ejecutiva, como inflexibilidad o ineficacia de los procesos atencionales, provocando distracción y olvidos (Wang et al., 2012) y disminución de la memoria episódica y de la velocidad de procesamiento (Goh, 2011).

Una de las funciones que más se explora para el estudio del envejecimiento es la memoria de trabajo. Es la función encargada de recuperar la información necesaria de la memoria a largo plazo y mantenerla disponible durante el periodo de tiempo necesario para la realización de una tarea. En mayores se ha descrito un incremento de la interferencia, que podría ser debido a una mayor dificultad a la hora de cambiar dinámicamente entre las redes cerebrales, en este caso de ignorar la interferencia y volver a la tarea (Clapp et al., 2011). En memoria de trabajo el número de ítems que pueden mantenerse activos disminuye con la edad, las personas mayores son, además, mucho más vulnerables ante tareas que produzcan estrés, complicando la capacidad de mantenimiento de la información y de inhibición de la interrupción. El estrés sería uno de los factores a evitar, ya que se ha observado que la acumulación de experiencias estresantes tendría efectos adversos en el envejecimiento cognitivo general (Marshall et al., 2015). También se produce un deterioro de la memoria a largo plazo, probablemente debido a la atrofia y disminución de la actividad en el hipocampo, concretamente en la zona anterior (Cabeza, 2001).

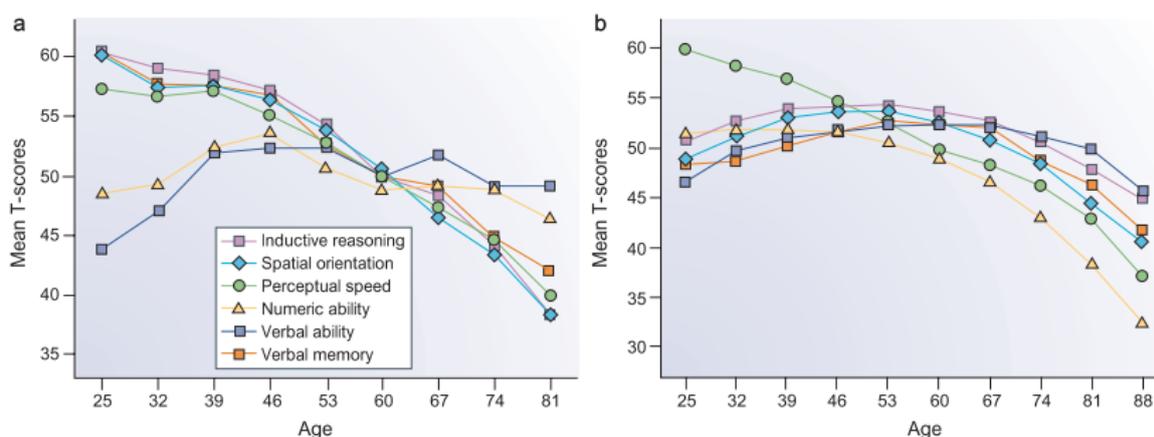


Fig. 7. Estas gráficas muestran el deterioro de algunas de las funciones cognitivas en función de la edad. En (a) están representados los datos de un estudio transversal mientras que en (b) muestra el estudio transversal de los mismos datos tras 7 años, donde se observa el decline a partir de los 55 años de todas las capacidades valoradas excepto en velocidad perceptual. Gráfica tomada del review de Hedden & Gabrieli de 2004 y datos originales de un estudio longitudinal en Seattle (Schaie, 1996).

1.3.2 Características neurofisiológicas del envejecimiento cerebral

Es lógico pensar que los cambios celulares y estructurales, tanto en zonas corticales como subcorticales, así como la disminución de espinas dendríticas y contactos sinápticos causarán modificaciones en los patrones de actividad eléctrica cerebral, cambios en el espectro de potencia de las bandas de frecuencia, en su distribución topográfica y en la sincronización de las distintas bandas de frecuencia entre diferentes zonas corticales.

Los estudios realizados en individuos jóvenes muestran variaciones electrofisiológicas en ocasiones contradictorias, probablemente debido a los diferentes planteamientos de los estudios, a las tareas propuestas y sobre todo a la heterogeneidad de unos procesos condicionados no solo por la genética, también por la gran cantidad de variables presentes en cada individuo a lo largo de su vida. En personas mayores sanas, ha sido descrito ampliamente, al igual que ocurre en la activación funcional, una disminución de la especificidad oscilatoria en el cerebro, con una distribución topográfica de las bandas de frecuencia más uniforme (Emek-Savaş et al., 2015; van de Vijver et al., 2014). También se han descrito cambios en la coherencia de todas las bandas de frecuencia entre regiones corticales en estado de reposo, que no es más que un reflejo de las variaciones en conectividad funcional (Vysata et al., 2014).

Respecto a los cambios en la respuesta oscilatoria de las bandas de frecuencias, los hallazgos encontrados por los distintos autores son también muy variados y en ocasiones contrarios. En las bandas de frecuencias más lentas (0,5-6,5 Hz), δ y θ , algunos grupos afirman que en el envejecimiento fisiológico hay un descenso marcado y lineal de la potencia de estas bandas en estado de reposo, lo cual estaría asociado a un envejecimiento sano (Vlahou et al., 2014; Cummins & Finnigan, 2007). Por el contrario, valores de potencia absoluta de las bandas θ y δ y de la potencia relativa de la banda θ anormalmente altos (junto a déficit de potencia relativa de la banda β) se asociaría a procesos patológicos de deterioro cognitivo, como en DCL y en la EA (Leirer et al., 2011) o a la probabilidad de desarrollarlos en un periodo de tiempo relativamente corto (Prichep et al., 2006). Otras publicaciones sin embargo afirman que hay una relación positiva entre el incremento de la potencia de la banda θ en zonas frontales y parietales en estado de reposo y un envejecimiento neurocognitivo exitoso (Finnigan & Robertson, 2011). Durante la ejecución de una tarea concreta, el incremento de la respuesta de las bandas δ y θ en zonas temporales y centrales se ha asociado positivamente con la velocidad perceptual y el funcionamiento ejecutivo (Vlahou et al., 2014), y en zonas frontales, durante tareas cognitivas, el incremento de respuesta de la banda δ (Dushanova & Christov, 2014). De hecho, la disminución en mayor o menor medida de la respuesta oscilatoria δ a eventos con la edad podría tener implicación en el deterioro cognitivo (Emek-Savaş et al., 2015).

La denominada θ frontal de la línea media está relacionada con el proceso de aprendizaje después de producirse un error, tras el que aumenta esta actividad θ . En adultos jóvenes esta actividad θ frontal en la zona frontal anterior y medial es un predictor de aprendizaje. En mayores sanos se observó que esta actividad estaba disminuida y más distribuida ante tareas de conflicto y memoria trabajo, únicamente en la zona frontal medial, no en la región anterior (van de Vijver et al., 2014), esto podría suponer un cambio de estrategia cerebral en el aprendizaje por refuerzo y del procesamiento del error (Kolev et al., 2005).

La disminución de la banda θ ha sido también estudiada en áreas frontales y parietales en relación con la memoria espacial o “navegación”, donde se ha observado que el incremento de la actividad θ frontal en el hemisferio izquierdo se correlaciona con un buen desempeño de la tarea en jóvenes, pero no en mayores. Este hecho se correlacionó con una menor actividad θ , también α , en frontal, sustituida en gran medida por una actividad oscilatoria dentro de la banda β , lo cual podría considerarse un reflejo de la activación de mecanismos atencionales tipo *top-down* (Lithfous et al., 2015). Potencias más altas de las bandas θ y α se han relacionado positivamente en jóvenes con puntuaciones positivas en test de memoria de trabajo, así como la coherencia fronto-parietal dentro de estas frecuencias, la cual está disminuida en personas mayores (Dias et al., 2015). En otros estudios con test cognitivos similares los mejores resultados se asociaron con menor valor de potencia relativa y absoluta de las bandas δ y θ y un valor alto de la potencia de la banda α (Roca-Stappung et al., 2012).

Donde más variabilidad de resultados y controversia puede encontrarse en las publicaciones es en la banda de frecuencia θ , tanto en su respuesta evocada o relativa a eventos, como en sus variaciones respecto a los jóvenes en estado basal. Esta diversidad de resultados, según apuntan algunos autores, puede ser debida a la unificación dentro de la banda de frecuencia θ (4-8 Hz) a procesos oscilatorios diferentes en su origen y función (Finnigan & Robertson, 2011). Es importante tener en cuenta que es la banda de frecuencia en la que se obtienen mayores diferencias significativas entre grupos de jóvenes y mayores, y también entre mayores sanos y mayores con deterioro cognitivo patológico (Liu et al., 2012), por lo que es de esperar que tenga una relación estrecha con la manera en que la función cognitiva se deteriora con la edad, y cuando este deterioro puede acabar siendo consecuencia de un proceso neurodegenerativo.

Cualquier variación de las oscilaciones lentas tiene consecuencias directas en otros componentes electrofisiológicos, como en el caso de los potenciales evocados. Se ha descrito que con la edad aparece una disminución de la amplitud y un incremento de la latencia del potencial P300 y de la onda N200, así como cambios en su distribución que afectarían a procesos perceptivos y atencionales (Emek-Savaş et al., 2015).

En relación con la banda de frecuencia α , se ha detallado, de manera más homogénea en varios estudios, una disminución de su amplitud, así como del pico de frecuencia de la banda y la coherencia fronto-parietal con la edad. Sin embargo, la reorganización topográfica de esta banda de frecuencia está directamente asociada con un envejecimiento patológico (Vlahou et al., 2014; Dias et al., 2015). También se ha descrito mayor reducción de amplitud de la banda α al abrir los ojos en jóvenes que en mayores (Gaál et al., 2010). En un estudio reciente sobre cómo afecta el estrés en el desempeño de una tarea de memoria de trabajo, en el grupo de mayores, altos niveles de estrés, aparte de provocar la mala realización de la tarea, se correlacionaron con una disminución de la sincronización de las bandas α y γ respecto a los jóvenes (Marshall et al., 2015).

En cuanto a las bandas de frecuencia más rápidas, en un estudio sobre la respuesta de la banda β se observó que en tareas tipo target/no-target, es decir, de atención e inhibición de respuesta, los mayores sanos mostraron mayor respuesta de la banda β ante estímulos objetivo que ante los no-objetivo, mientras que en el grupo de mayores con DCL no hubo diferencia. Esto sucedió tanto con estímulos visuales como auditivos, y la respuesta de la banda β fue mayor en el hemisferio derecho (Güntekin et al., 2013). La reducción de la potencia relativa de la banda β en

sujetos mayores sanos se ha relacionado con la aparición de deterioro cognitivo en un plazo de 7 años (Prichep et al., 2006). Otros estudios apuntan a un incremento de la actividad de la banda β (Vlahou et al., 2014) sobre todo en zonas frontales, como resultado del incremento de actividad compensatoria en corteza prefrontal, así como del incremento de la actividad basal (Lithfous et al., 2015). Igualmente, mayor amplitud en frecuencias β durante el movimiento voluntario podría estar asociado a un incremento a la actividad gabaérgica en el córtex motor (Rossiter et al., 2014).

Estudios recientes sobre procesos de atención, registraron electrodos occipitales en un grupo de jóvenes y otro de mayores sanos durante una tarea de atención visual. Observaron que la respuesta β era mayor en jóvenes, y que dentro del grupo de mayores podían diferenciarse claramente dos subgrupos, uno con alto y otro con bajo rendimiento. Su conclusión fue que con el envejecimiento el sistema de alerta se ve afectado, pero podría hacerlo de dos formas diferentes, la primera por la existencia de dificultad a la hora de activar procesos atencionales, y la segunda que la dificultad aparezca a la hora de mantener esos procesos atencionales activos. Por tanto, el rendimiento en las personas mayores dependerá del tipo de tarea atencional, si requiere más alerta o por el contrario mayor vigilancia. Además, en el grupo de mayores con mejor rendimiento se observó correlación positiva con mayor actividad en las frecuencias entre 17 y 18 Hz. Por lo tanto, se podría decir que la banda de frecuencia β es de gran importancia a la hora de activar y mantener activos los procesos atencionales, y durante el envejecimiento se produciría una disminución de esta respuesta oscilatoria (Gola et al., 2012, 2013).

Respecto a la banda de frecuencia γ , en un estudio con una tarea de memoria de trabajo se observó que, ante el mismo desempeño de un grupo de mayores frente a un grupo de jóvenes, los mayores mostraron mayor amplitud de actividad de la banda γ (Barr et al., 2014). Además, como ya se comentó anteriormente, un peor desempeño debido a un alto nivel de estrés en una tarea de memoria de trabajo se relacionó con una menor sincronización en la banda γ (Marshall et al., 2015). Por lo tanto, para obtener un mismo desempeño por parte del grupo de mayores frente al grupo de jóvenes, sería necesario el incremento de la actividad de la banda γ por parte de los mayores para obtener un rendimiento similar al conseguido por el grupo de jóvenes.

Otro proceso o estado fisiológico que se ve afectado por el envejecimiento es el sueño, el cual se compone de diferentes fases con características oscilatorias concretas. La fase del sueño que se ve más afectada con la edad es el sueño de ondas lentas o fase NREM (*“non rapid-eye-movement”*), durante el cual se cree que se producen los procesos de consolidación de la memoria (Münch et al., 2004). Con la edad disminuye el sueño de ondas lentas paralelamente al avance del deterioro cognitivo, esta disminución podría ser un reflejo de la pérdida de densidad sináptica y funcionamiento neural (Cordi et al., 2015), y su consecuencia sería la disminución de la consolidación de la memoria y de la plasticidad cerebral. A nivel electrofisiológico hay una disminución de la amplitud de las ondas lentas, sobre todo de la banda δ , y consecuentemente una reducción de los llamados husos del sueño (Fogel et al., 2012).

1.3.3 Plasticidad cerebral y aprendizaje en el envejecimiento

Una de las cuestiones que más interés despiertan dentro del estudio del envejecimiento cerebral es, si a pesar del deterioro anatómico y funcional, y el consecuente decline cognitivo, siguen produciéndose fenómenos de plasticidad cerebral que permitan el aprendizaje y por tanto la

posibilidad de entrenar las capacidades cognitivas con el fin de evitar o atenuar su progresivo deterioro.

A pesar de que hay estudios que sugieren que aspectos como la disminución de las ondas lentas durante el sueño podría estar relacionado con una disminución de la consolidación de la memoria y de la plasticidad cerebral (Fogel et al., 2012), otros aseguran que la plasticidad neural y cognitiva existe durante toda la vida, a pesar de que con la edad se reduzca el potencial de mejora (Jones et al., 2006). Las experiencias estimulantes pueden estimular la reorganización y funcionalidad del cerebro, así como lo hace la práctica y la experiencia, de hecho, algunos consideran que los mecanismos de desdiferenciación e hiperactivación de ciertas zonas podrían ser mecanismos plásticos y adaptativos (Park et al., 2001).

El grupo de Arnsten y colaboradores (2010) describen un tipo diferente de plasticidad dentro de un proceso al que denominan "*dynamic network connectivity*". Este proceso, característico de la corteza prefrontal, consistiría en el alargamiento y estrechamiento de las espinas dendríticas con el fin de formar nuevas conexiones sinápticas o de variar la fuerza de estas conexiones. Este proceso sería el responsable de la capacidad de flexibilidad mental y de pensamiento, aspecto necesario en el desempeño de otras funciones cognitivas superiores, como la función ejecutiva, también asentada en la corteza prefrontal. Este mecanismo se ve afectado al fallar la señalización de las cascadas moleculares responsables de la modificación dendrítica. Estos fallos se han visto en patologías como la esquizofrenia y también estarían asociados al deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento, siendo en parte responsables de los olvidos, la distractibilidad y el pensamiento y comportamiento desorganizado.

Una buena manera de comprobar si el cerebro sigue teniendo propiedades plásticas es realizando cualquier tipo de entrenamiento o estimulación cognitiva que pueda dar lugar a un aprendizaje (Jones et al., 2006). Los objetivos de las intervenciones cognitivas son, además de la mejora en la tarea entrenada, el mantenimiento de esta mejora a lo largo del tiempo tras la intervención. También es importante evaluar si existe transferencia de los efectos positivos a otras tareas dentro del mismo dominio cognitivo o en otros dominios, y por último si los efectos positivos pueden generalizarse al funcionamiento de la persona en el día a día (Kelly et al., 2014). En los últimos tiempos se han incrementado las publicaciones relativas a intervenciones en mayores, algunas únicamente cognitivas y otras combinadas con algún tipo de entrenamiento físico (Schoene et al., 2014; Bherer, 2015; Rahe et al., 2015), todas ellas con el fin de encontrar una terapia para reducir el avance del deterioro o mejorar la función cognitiva.

En una reciente revisión de 2015, Kelly y su grupo realizaron un meta-análisis sobre 31 estudios efectuados entre los años 2002 y 2012, que dividieron entre los que consistían en el entrenamiento de una función cognitiva concreta, y los que se basaban en la realización de actividades mentales estimulantes, menos numerosos. La conclusión tras el meta-análisis realizado fue que las intervenciones tipo entrenamiento cognitivo, las cuales normalmente van dirigidas a entrenamiento de la memoria, conseguían una mejora de la memoria en sus diferentes subtipos, así como en medidas subjetivas de rendimiento cognitivo respecto a los controles no-intervención, y mejoras en la función ejecutiva frente a controles activos. Aunque las mejoras cognitivas no fueron específicas de la intervención. Respecto a la estimulación cognitiva, concluyeron que no hay estudios suficientes, y que con los que hay es difícil obtener conclusiones debido a la heterogeneidad de la intervención y de la medida de los resultados. Sin

embargo, este tipo de estimulación parece tener resultados positivos en la memoria, en la función ejecutiva y en medidas compuestas de la función cognitiva. En algunos estudios si hubo transferencia a otras tareas dentro del mismo dominio, pero no a otros dominios cognitivos, y ocurrió en intervenciones de larga duración (entre 3 y 6 meses). También observaron que la mejora de la función ejecutiva en general estaba muy relacionada con la transferencia de los efectos positivos del entrenamiento a la actividad de la vida diaria. Respecto a la función ejecutiva, otro meta-análisis anterior concluyó que la mejora en algunas funciones cognitivas mediante entrenamiento cognitivo era pequeña pero estadísticamente significativa, mientras que la función ejecutiva no presentaba mejoras (Lampit et al., 2014).

Serían necesarios más estudios sobre intervenciones cognitivas para poder obtener resultados concluyentes. Cierta estandarización, tanto en el planteamiento como en la presentación de los resultados, ayudaría a sacar conclusiones generales, así como la realización de un seguimiento más prolongado posterior a la intervención (Giuli et al., 2017). Las actuaciones dirigidas a la estimulación mental parecen tener mejores resultados, y factores como la novedad y la estimulación multimodal parecen ser dos elementos positivos que añadir a estas actividades estimulantes (Noice & Noice, 2009).

1.4 Las demencias: deterioro cognitivo patológico. Enfermedad de Alzheimer

Según la OMS, “la demencia es un síndrome que implica el deterioro de la memoria, el intelecto, el comportamiento y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria”. En datos actuales, en el mundo hay unos 47,5 millones de personas que padecen algún tipo de demencia, y cada año se producen 7,7 millones de nuevos casos. Este síndrome afecta normalmente a personas mayores de 65 años, no es una consecuencia normal del envejecimiento, aunque constituye una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores, con un grave impacto físico, psicológico, social y económico, que afecta no solo al paciente, también a los cuidadores, a las familias y a la sociedad en general. La estimación del incremento exponencial de casos en el mundo entero debido al incremento de la esperanza de vida y a la mejora de los servicios sanitarios convierte a las demencias neurodegenerativas asociadas al envejecimiento en uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. Respecto a la incidencia de demencia en las personas más jóvenes, los casos son muy inferiores y suelen constituir casos de carácter reversible.

1.4.1 Clasificación

Las demencias suelen clasificarse en función de varios criterios, como si son potencialmente tratables y reversibles o no, o en función de la zona anatómica que afectan. Según la clasificación nosológica las demencias pueden dividirse en 4 grandes grupos: demencias primarias o degenerativas, vasculares, secundarias y mixtas (Nitrini & Dozzi, 2012).

En el grupo de las demencias primarias o degenerativas encontramos la EA, la cual constituye entre el 60 y el 70% de los casos de demencia. Dentro de este grupo también se encuentra la enfermedad por cuerpos de Lewy, las demencias frontotemporales, y las demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson y corea de Huntington, etc. El principal factor de riesgo para este grupo de demencias es la edad, a pesar de que algunas de ellas presentan formas precoces caracterizadas por componentes genéticos predisponentes, que se manifiestan antes de los 65 años, edad a partir de la cual la prevalencia se duplica cada 5 años. Todas ellas tienen un carácter progresivo e irreversible y atraviesan una serie de fases en las que el paciente va perdiendo gradualmente la autonomía al irse dañando las facultades cognitivas y sociales, y en las fases más avanzadas también las físicas.

En segundo grupo está constituido por las demencias vasculares. Son todas aquellas demencias derivadas de cualquier tipo de accidente cerebrovascular o de enfermedades que cursan con daños en los vasos sanguíneos o en la circulación. Son el segundo tipo de demencia más común después de las degenerativas y la edad constituye igualmente un factor de riesgo importante, aunque a diferencia de las demencias primarias hay una serie de conductas, relacionadas con los hábitos de vida, como la dieta y el ejercicio que representan una protección eficaz a la hora de evitar accidentes cerebrovasculares como el ictus, principal causa de demencia vascular. El nivel de gravedad de estas demencias depende del impacto del daño vascular y de la rapidez con que se actúe, así como de la posterior rehabilitación, pudiendo obtenerse cierta reversibilidad o amortiguación del daño cognitivo.

En tercer lugar, las demencias secundarias son aquellas cuyo motivo es conocido, hay diversas causas, pero todas ellas tienen en común que son potencialmente tratables si se actúa rápido y correctamente. Dentro de este grupo encontramos demencias derivadas de cualquier encefalopatía (traumatismos, hemorragias, anoxia), las debidas a procesos infecciosos, como la neurosífilis, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob o la asociada al SIDA la cual está aumentando considerablemente según la OMS (2013). También están dentro de este grupo las debidas a procesos expansivos o neoplásicos, desregulaciones metabólicas y hormonales, tóxicas o carenciales, como las producidas por efectos adversos a fármacos, abuso de drogas o déficit de vitamina B₁₂, y otras causas variadas como la hidrocefalia o enfermedades neuropsiquiátricas, como en el caso de la depresión, la causa más común de demencia secundaria (antes denominada “pseudodemencia”) (Custodio et al., 2012).

Por último, las demencias mixtas son aquellas que poseen una etiología diversa, normalmente, los límites entre diferentes tipos de demencia son difusos, especialmente en las degenerativas, y frecuentemente coexisten varios tipos, como en el caso de la EA y la demencia vascular, donde es común que estos pacientes sufran microinfartos cerebrales y sea difícil determinar cuál es la causa y cuál la consecuencia.

Otra clasificación posible es en función de la zona anatómica afectada, dentro de la cual estarían las demencias de afectación cortical, como la EA en la región temporo-parietal, o las demencias frontotemporales. Otro grupo de demencias serían las que presentaran afectación subcortical, como la enfermedad por cuerpos de Lewy o la enfermedad de Parkinson. Por último, casi todas las demencias vasculares y las secundarias son de naturaleza mixta, con afectación tanto cortical como subcortical (Almenar, 2007).

1.4.2 Diagnóstico

El diagnóstico es un punto clave en el posterior desarrollo de la demencia, es de suma importancia tanto su exactitud como su precocidad. El diagnóstico de la demencia es fundamentalmente clínico, es decir que se llega a él mediante anamnesis y exploración, y es primordial descartar en primer lugar otras posibles causas del deterioro cognitivo. Dentro de la anamnesis es importante buscar antecedentes familiares de demencia, enfermedades previas del paciente y factores de riesgo cardiovascular. Son datos relevantes el nivel de escolarización, el contexto socio-familiar y posibles problemas sociales, los síntomas de disfunción cognitiva, el inicio y evolución de estos síntomas, así como la capacidad del paciente para realizar las tareas de la vida diaria. En los últimos años se ha remarcado la importancia de estudiar los síntomas psicológicos y conductuales, o síntomas neuropsiquiátricos, asociados al desarrollo de demencia a la hora de efectuar un diagnóstico. Estos síntomas se presentan en aproximadamente un 80% de los pacientes en algún punto de la enfermedad y pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, aunque en ocasiones pueden también provocar confusión (Lyketsos et al., 2002).

Es habitual una exploración neurológica, excepto en aquellos casos en los que la demencia se encuentra en fases muy avanzadas o cuando coexiste con enfermedades con signos neurológicos. La exploración neuropsicológica es muy útil en casos leves y primeras fases y también a la hora de realizar un diagnóstico diferencial. En algunos casos de demencias degenerativas es imposible realizar un diagnóstico con certeza sin realizar un examen neuropatológico, dada la gran invasividad que constituye una biopsia solo se realizan si se

sospecha que la causa de la demencia pueda ser potencialmente tratable, en el resto de casos puede realizarse una vez que en paciente ha fallecido, en la autopsia, con fines de investigación.

La Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con EA y otras demencias, elaborada por el Sistema Nacional de Salud (2010), recomienda utilizar los criterios de la última edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), según la cual la demencia es un síndrome debido a una enfermedad cerebral, de naturaleza crónica o progresiva, con déficits de múltiple funciones superiores (memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio, entre otras) y conciencia clara. Además, hay deterioro del control emocional y del comportamiento social y la motivación, con el consecuente deterioro intelectual apreciable y reflejado en las actividades cotidianas (aseo, vestirse, comer, etc). La duración del cuadro debe ser superior a los 6 meses, con la exploración del paciente y la anamnesis de una tercera persona, que normalmente es un familiar o una persona cercana al paciente (López & Agüera, 2015).

El Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría, en su cuarta edición (1995) coincide casi totalmente con los criterios del CIE-10, sin embargo en su edición número 5 (2014) encontramos la novedad de que contemplan un estado predemencia, al estilo del DCL, del que se hablará más adelante, y añade el término de “trastorno neurocognitivo”, que divide a su vez en 3 categorías: *delirium*, y trastorno neurocognitivo mayor y menor, siendo las diferencias entre ambos la gravedad del daño cognitivo y el número de funciones afectadas, así como el grado de afectación de la autonomía del paciente. En la tabla I se muestran los criterios diagnósticos del DSM-V para trastorno neurocognitivo mayor, las diferencias con el trastorno neurocognitivo menor, como ya se dijo es la gravedad del daño cognitivo, así como la afectación de la independencia del paciente, la cual no está afectada en el menor, por lo que en principio no necesitarían asistencia en el día a día y por tanto el denominado trastorno neurocognitivo menor coincide con lo que hasta el momento se había conocido como DCL (López & Agüera, 2015).

Tabla I. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor. Tomada de López & Agüera, 2015.

| |
|--|
| <p>A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente <p>B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero)</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium</p> <p>D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)</p> |
|--|

Una vez establecido el diagnóstico de demencia se procede al diagnóstico diferencial para determinar el tipo y subtipo de demencia, para ello se utilizan pruebas de diferente naturaleza en función de la anamnesis y exploración hecha en un primer momento.

Las pruebas de cribado de cognición global, baterías neuropsicológicas, instrumentos cortos focalizados, así como otros cuestionarios estructurados normalizados son válidos para cuantificar el grado de deterioro cognitivo en pacientes con sospecha de demencia y puede resultar de gran utilidad a la hora de establecer un diagnóstico diferencial. Una de las pruebas de cribado cognitivo global que ha demostrado ser útil en nuestro entorno para la detección de demencia en sujetos con quejas cognitivas, es la versión española normalizada del *Mini Mental State Examination* (MMSE) y las versiones de Lobo o MEC. Hay otras pruebas que también han demostrado ser útiles en el cribado de demencia y que han sido validadas, como el test de los 7 minutos, el test del reloj o el test de Pfeiffer.

No se ha encontrado gran sensibilidad ni especificidad en ninguna prueba concreta de laboratorio para diferenciar entre demencias degenerativas, aunque sí entre éstas y las demencias secundarias. Pruebas genéticas como la búsqueda del alelo APOE $\epsilon 4$ o pruebas en líquido cefalorraquídeo son útiles en el caso de la EA, donde el alelo APOE $\epsilon 4$ se asocia consistentemente con la EA. El aumento de proteína tau y la disminución del péptido A β -42 en el líquido cefalorraquídeo permite diferenciar a pacientes con la EA de los controles, pero no a pacientes de EA de otras demencias. Respecto a las pruebas de neuroimagen, su mayor utilidad es a la hora de descartar tumores y lesiones vasculares, aunque las pruebas mediante resonancia magnética, el PET y el SPECT han mostrado mayor especificidad a la hora de distinguir entre la EA y otras demencias.

1.4.3 Demencias neurodegenerativas

La neurodegeneración es un fenómeno que ocurre de manera progresiva, dependiendo su curso y desarrollo de diversos factores individuales y externos, y hasta el momento no se conoce tratamiento o solución para frenar su avance. El fenómeno conlleva la pérdida de actividad y respuesta efectiva frente a estímulos y por lo tanto la pérdida de funciones del tejido nervioso, la causa de este proceso se desconoce.

La característica común de todas las demencias primarias degenerativas es la pérdida selectiva de determinadas poblaciones neuronales. Así, dependiendo de las neuronas afectadas, los diferentes tipos de demencia presentarán unas manifestaciones clínicas u otras. Hay una serie de cambios comunes a nivel molecular y metabólico que serían los causantes, o al menos contribuirían de manera notable a la muerte neuronal. Entre ellos, uno de los más característicos es la acumulación de agregados de proteínas anormales, ya sea en el interior de las células, tanto neuronas como en la glía, o en el espacio extracelular. La determinación de cuál es la proteína que se produce de manera anormal ayuda a caracterizar la enfermedad y también es una forma de clasificación. Podemos encontrar taupatías, amiloidopatías o α -sinucleinopatías, aunque en algunas enfermedades hay depósitos de varias proteínas diferentes, como en el caso de la EA.

Aparte de presentar la producción anómala de proteínas, estas enfermedades también tienen en común la pérdida de la capacidad celular para destruir estos agregados anormales. Estas acumulaciones de proteínas defectuosas a día de hoy se interpretan como residuos de la enfermedad, no como los agentes causales de ella. En las células se producen otras alteraciones,

como fallos mitocondriales, daño oxidativo, alteración de las vías energéticas e incluso modificaciones en la composición lipídica de las membranas. Todo ello reduce la efectividad en la producción de energía, que unido a la necesidad neuronal de un ambiente energético óptimo, desencadena una fatiga energética neuronal que puede conducir también a la muerte celular.

Numerosos investigadores han intentado encontrar mutaciones genéticas concretas que puedan provocar estos cambios, concretamente aquellas que pudieran codificar las proteínas anómalas. Se han identificado factores genéticos de riesgo para casi todas las formas esporádicas de estas demencias, pero también se ha observado que una misma enfermedad puede ser resultado de mutaciones en diferentes genes, por lo que la relación entre la genética y el desarrollo de algunas de estas enfermedades debe ser bastante compleja, probablemente con interacciones entre genes y de éstos con el entorno (Lardenoije et al., 2015).

Otros factores de riesgo no modificables aparte de los genéticos son, por ejemplo, los antecedentes familiares o el género, aunque el factor de riesgo más importante para las formas esporádicas de demencia es sin duda la edad. Hay otros aspectos que influyen en la aparición de la demencia que son modificables, como los factores de riesgo vascular, los cuales incrementan no solo el riesgo de sufrir una demencia vascular, también están íntimamente unidos al desarrollo de la EA, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la hiperhomocisteinemia o la diabetes. Otros factores de riesgo relacionados con los hábitos de vida son la obesidad y el tabaquismo. Una alimentación sana y variada (el consumo de omega-3 y un consumo moderado de alcohol han demostrado tener cierto carácter protector), así como la actividad física y la intelectual han demostrado ejercer efecto protector y disminuir el riesgo de padecer demencia.

También hay que tener en cuenta los factores sociodemográficos, además del nivel económico, o la exposición ambiental (toxinas), un aspecto sobre el que se han realizado numerosos estudios es sobre el nivel de escolarización. Se ha demostrado que hay asociación entre el grado de escolarización y el posible desarrollo de una demencia, donde un incremento de nivel académico daría lugar a un retraso en el posible diagnóstico al incrementar el nivel de “reserva cerebral o cognitiva”. Según la teoría de la reserva cognitiva, ésta representaría la habilidad del cerebro para tolerar y adaptarse a cambios, como los producidos por el envejecimiento o procesos neurodegenerativos, reduciendo sus manifestaciones clínicas. Tendría un carácter dinámico, y por lo tanto modificable a lo largo de la vida, en función de los niveles de educación y participación en actividades sociales y físicas. Esta teoría pone de manifiesto la importancia de mantener la actividad cognitiva y física durante la vejez e incluso considerar el entrenamiento cognitivo y físico como terapéutico, ya que, de mantenerse el dinamismo de este proceso, constituiría un factor protector contra el riesgo de padecer demencia, o al menos retrasaría la aparición de síntomas clínicos hasta fases más avanzadas del proceso patológico (Redolar, 2014).

A pesar de la diversa etiología de las demencias neurodegenerativas, y de la variabilidad en el desarrollo e impacto de ellas en cada persona, pueden diferenciarse tres etapas en función de los signos y síntomas que presente el paciente. Durante la etapa temprana, el inicio suele ser paulatino por lo que en ocasiones esta fase puede pasar desapercibida. Se caracteriza por un incremento de la tendencia al olvido, pérdida de la noción del tiempo y desorientación, incluso en lugares conocidos. En la etapa intermedia todos los signos y síntomas anteriores se van agravando, olvidando acontecimientos o nombres de personas, los enfermos comienzan a tener

problemas de comunicación, necesidad de ayuda en el aseo y cuidado personal, mayor desubicación incluso en su hogar y pueden aparecer cambios en el comportamiento. Por último, en la etapa tardía o avanzada la disfuncionalidad es general, estos pacientes van perdiendo su autonomía hasta ser completamente dependientes en el final de la enfermedad. En esta fase, los pacientes están desubicados en el tiempo y en el espacio, no reconocen a sus familiares y amigos y necesitan ayuda en todas las actividades diarias. Pueden también aumentar las alteraciones en el comportamiento y comenzar a presentar problemas físicos, como dificultad al caminar. Respecto a los síntomas cognitivos exactos, que varían de unas demencias a otras, en el siguiente punto se profundizará en los que se producen concretamente en la EA de forma más habitual.

En cuanto al tratamiento de estas enfermedades, aun no se conoce ningún método o remedio capaz de frenar un proceso neurodegenerativo. El tratamiento de las demencias degenerativas a nivel farmacológico va dirigido a tratar las enfermedades concomitantes que se presenten y los síntomas tratables, como los de tipo conductual y psiquiátrico, los cuales dependerán del tipo de demencia y de la persona. Actualmente hay algunos fármacos en la clínica dirigidos a tratar de mantener la función cognitiva de los enfermos, los cuales están indicados en fases leves y moderadas únicamente para la EA.

1.4.4 Enfermedad de Alzheimer

La EA es la demencia más común, no solo de las demencias neurodegenerativas, sino de todas las formas de demencia, constituyendo entre el 60 y el 70% del total de casos. Este tipo de demencia engloba tanto a la forma esporádica, que aparece habitualmente después de los 65 años, como a la forma precoz, con un gran componente genético que aparece antes de los 65 años y supone entre el 5 y el 10% de los casos (Guimerà et al., 2002). Fue descrita por primera vez en el año 1907 por el psiquiatra y neurólogo alemán Alois Alzheimer tras realizar meticulosas observaciones clínicas y un riguroso análisis sistemático de la neuropatología del cerebro. Hasta los años 50 y 60 no se unificaron ambas formas de la enfermedad en un solo ente etiopatológico, cuando pudo realizarse la conexión nosológica entre la forma precoz y la esporádica al comprobar que existían las mismas lesiones neuropatológicas en ambas. Este hecho llevó a la revisión del concepto de demencia senil y se determinó que la neuropatología tipo EA era la causante de la mayoría de los casos y no los problemas vasculares, como se había creído hasta el momento.

En los años 70 y 80 se avanzó en el estudio de las alteraciones bioquímicas de la enfermedad, describiendo la posible disfunción de la función colinérgica como causante del deterioro cognitivo gradual (Perry, 1978; Terry & Boccafusco, 2003) y comenzaron a establecerse criterios diagnósticos específicos. En los años 90 los conocimientos sobre la etiopatogenia a nivel molecular y genético fueron creciendo, y se desarrollaron las primeras terapias farmacológicas basadas en la disfunción colinérgica, las cuales a día de hoy siguen sin demostrar la eficacia necesaria. La búsqueda de biomarcadores tempranos de la enfermedad y de nuevas dianas de tratamiento sigue siendo hoy en día un objetivo prioritario para la investigación, tanto a nivel básico como en la clínica.

La EA se considera una entidad clínico-patológica dual, en la que inicialmente se observa daño en la memoria episódica, acompañado de disfunción en otros dominios cognitivos o habilidades.

A nivel cortical se producen una serie de cambios neuropatológicos específicos producidos por el depósito de dos proteínas anómalas, la proteína tau, que se deposita en forma de ovillos neurofibrilares en el interior de las neuronas, y la proteína β -amiloide, que lo hace en forma de placas (antes conocidas como placas seniles) en el espacio extracelular. Este depósito proteínico sería la causa de la pérdida sináptica y la posterior muerte neuronal. La presentación inicial de la enfermedad puede ser atípica, con síntomas corticales y focales no mnésicos, y en general puede presentar una gran heterogeneidad clínica, lo que en ocasiones dificulta su detección o provoca un error de diagnóstico.

El diagnóstico es clínico, está basado en un proceso de anamnesis en el que la información que aportan los familiares o cuidadores cercanos es de gran importancia, e incluso, en las primeras fases, el propio enfermo tiene cierto nivel de conciencia sobre el déficit cognitivo que presenta. Tras la anamnesis se realizan las pruebas neuropsicológicas con el fin de evaluar que funciones y en qué grado están afectadas, normalmente hay una serie de test generales para demencia y otras baterías específicas de la demencia tipo EA. Deben evaluarse aspectos como el nivel de inteligencia premórbido, la orientación en el tiempo y en el espacio, las funciones atencionales y ejecutivas, memoria y aprendizaje, lenguaje oral y escrito y las apraxias y agnosias visuales, táctiles y corporales. Por último, se realiza un examen neurológico con el fin principal de descartar otras enfermedades, ya que en la fase leve e incluso moderada de la EA las alteraciones neurológicas son infrecuentes. Se utiliza la resonancia magnética y la tomografía computarizada para descartar neoplasias, hematomas e hidrocefalia, sin embargo, el PET y la técnica SPECT no se considera en la actualidad que presenten un coste efectivo en la clínica.

Actualmente se conocen una serie de marcadores neuropatológicos específicos de la EA, la importancia de estos marcadores radica en que aparecen antes que los síntomas clínicos y están presentes en el denominado estado “preclínico” de la enfermedad. Se ha demostrado que pueden estar presentes en el sujeto y que éste no presente ningún síntoma ni signo de demencia. En la primera fase de la enfermedad, a nivel molecular y bioquímico, ya hay amiloidosis, y puede detectarse una disminución del péptido $A\beta_{42}$ en líquido cefalorraquídeo, así como un aumento de la retención de los trazadores de amiloide mediante PET. En la siguiente fase comenzará a producirse la disfunción sináptica, los biomarcadores encontrados son una disminución de la captación de fluorodeoxiglucosa en el PET en la región temporo-parietal, en la que también podría observarse una disfunción mediante resonancia magnética, y un incremento de proteína tau en líquido cefalorraquídeo, aunque este último no es específico de la EA. Por último, en la etapa de muerte neuronal, mediante resonancia magnética puede observarse atrofia la zona temporal medial y en la corteza paralímbica y temporo-parietal (López & Agüera, 2015).

Los criterios de diagnóstico del grupo de Dubois de 2007, específicos para la EA, se basan en estos biomarcadores y establece que lo fundamental de la enfermedad es la afectación gradual y progresiva de la memoria episódica, de manera aislada o junto con otras alteraciones cognitivas, por lo que debe cumplirse este requisito junto con uno de los siguientes: atrofia temporal medial observada mediante resonancia magnética; biomarcadores en líquido cefalorraquídeo; alteraciones en el PET o mutación autosómica dominante en familiar de primer grado.

Es frecuente que aparezcan formas mixtas de demencia tipo EA con demencia por cuerpos de Lewy y también con demencia vascular, de hecho, la contribución neuropatológica vascular a la expresión de la EA es un hecho probado (Snowdon et al., 1997).

La enfermedad presenta una evolución a partir de la aparición de los síntomas clínicos de entre 7 y 10 años. Al igual que en el resto de las demencias degenerativas, hay una serie de fases caracterizadas por el incremento gradual del número y gravedad de los síntomas de tipo cognitivo, psicológico y comportamental, así como de las lesiones neurológicas. Los síntomas psicológicos y conductuales, a pesar de no ser específicos de la EA, pueden aparecer a lo largo de todo el curso de la enfermedad. Los más comunes son las ideas paranoicas, alucinaciones, agitación, agresividad, trastornos del sueño, afectivos y de ansiedad y uno de los más comunes es la apatía. La sintomatología psiquiátrica debe tenerse en cuenta y evaluarse durante el diagnóstico ya que alguno de estos síntomas puede ser potencialmente tratable. Los síntomas neurológicos tienden a aparecer en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad y algunos de los más comunes son los signos extrapiramidales, alteraciones de la marcha, discinesias, mioclonías, reflejos de liberación y en las fases más avanzadas incontinencia. Las crisis epilépticas pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad y son más frecuentes en casos de aparición temprana, además algunos factores genéticos identificados en la EA están relacionados con algunos tipos de epilepsia. La epilepsia se considera habitualmente como una causa secundaria a la neurodegeneración avanzada, principalmente a causa de los altos niveles de β -amiloide que provocarían actividad neuronal excitatoria aberrante que afectaría también a los procesos cognitivos (Palop & Muncke, 2009).

Respecto a los síntomas cognitivos, la disfunción de la memoria episódica suele constituir el primer síntoma apreciable en las fases leves de la enfermedad y el principal motivo de consulta médica y posterior diagnóstico. En la etapa temprana pueden encontrarse dañadas otras funciones cognitivas como la memoria semántica, los procesos atencionales, la orientación espacial y temporal, el lenguaje o las funciones ejecutivas. Los problemas en el lenguaje suelen aparecer entre el primer y el tercer año después del inicio de la enfermedad, después de los déficits atencionales (Perry & Hodges, 1999). Muchos autores defienden la importancia de la evaluación de la función atencional en la EA, déficits en atención selectiva tendrían una participación importante en los problemas que presentan los pacientes en su vida diaria y aparecen junto a los fallos en la memoria de la fase inicial (Perry & Hodges, 1999). Los problemas de memoria parecen tener una relación directa con los déficits atencionales (Finke et al., 2013).

Algunos estudios han evaluado el daño en los subtipos atencionales mediante la realización de diversas tareas cognitivas de atención. En etapas tempranas se observó que los enfermos presentaban problemas en la inhibición de procesos automáticos, a la hora de realizar tareas ya conocidas y elaborar nuevas respuestas, lo cual requiere un mayor número de recursos atencionales. El test de Stroop ha demostrado ser de gran utilidad a la hora de evaluar los problemas de inhibición en pacientes con la EA. Igualmente se han descrito dificultades a la hora de realizar varias tareas simultáneamente, es decir disfunción de la atención dividida y ejecutiva, así como en la memoria de trabajo (Crawford et al., 2015), déficits en atención visual y en el cambio del punto de atención de manera dinámica entre varios estímulos. Respecto a la atención sostenida, los resultados son diversos (Perry & Hodges, 1999). Los déficits atencionales y ejecutivos se han relacionado con un mayor número de caídas en la EA respecto a mayores

sanos, ya que estas funciones son necesarias para un buen control motor y su mejora disminuiría el número de caídas, al contrario del ejercicio físico con el que no se ha demostrado mejora (Sheridan & Hausdorff, 2011).

Los síntomas cognitivos son consecuencia de las lesiones neuropatológicas que se van produciendo en las diversas regiones cerebrales, que no siempre son las mismas o en el mismo orden. Las primeras regiones afectadas habitualmente son el hipocampo, la corteza entorrinal y regiones del lóbulo temporal, lo que explica los fallos en la memoria en las primeras fases. Los déficits atencionales son debidos probablemente a los patrones de hipoperfusión e hipometabolismo observados en regiones temporo-parietales (Finke et al., 2013). Actualmente están aumentando el número de publicaciones dirigidas al estudio del daño producido en las redes funcionales cerebrales en la EA. Dado el carácter de afectación y deterioro global de esta enfermedad, es lógica la búsqueda de disfunciones en las redes cerebrales a gran escala encargadas de la integración de la información y su procesamiento para la elaboración del pensamiento y de tareas complejas.

Se ha descrito la alta vulnerabilidad de los llamados “centros de actividad” o “*hubs*” en la EA, en los que se produciría el depósito de amiloide en las etapas tempranas que podría ser desencadenado por una mayor actividad y metabolismo en estas zonas altamente conectadas y tan importantes para las grandes redes funcionales (Buckner et al., 2009). El depósito de proteína anómala en los *hubs* conllevaría una interrupción en la topología funcional de las redes, provocando una disfunción que se vería reflejada en las funciones cognitivas que estas sustenten (de Haan et al., 2012).

En el examen macroscópico de cerebros post-mortem, puede observarse una atrofia normalmente generalizada y simétrica de los giros cerebrales, disminución del espesor de las circunvoluciones y aumento en la profundidad de los surcos. También se produce una dilatación de los ventrículos cerebrales y una disminución en peso y volumen del cerebro directamente relacionada con el avance de la enfermedad. En general, los lóbulos más afectados son los temporales, aunque con el avance de la neurodegeneración lo más común es la atrofia difusa, seguido de casos de atrofia fronto-temporal, frontal o temporal aisladas y menor proporción parieto-occipital. Las estructuras subcorticales no suelen presentar cambios notables (Guimerá et al., 2002).

Los factores de riesgo conocidos en la EA, son los mismos presentados en el apartado anterior, siendo sin duda el principal la edad avanzada. En cuanto a los factores genéticos se conocen algunas mutaciones específicas cuya consecuencia principal es la acumulación de A β -amiloide. En la forma precoz se han descrito mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21, o el gen de la presenilina 1 y 2, en los cromosomas 1 y 14 respectivamente que son determinantes en el desarrollo de la enfermedad. Respecto a la forma esporádica, el alelo ϵ 4 de la apolipoproteína E, en el cromosoma 19, parece suponer un importante factor de riesgo de desarrollo de la enfermedad (Guimerá et al., 2002). Gracias a las nuevas técnicas de genotipado rápido se han identificado algunos genes o características genéticas relacionadas con la EA, aunque ninguna de ellas tan determinante como el de la apolipoproteína E (Setó-Salvia & Clarimón, 2010).

El tratamiento farmacológico actual, como en el resto de demencias, está principalmente orientado a reducir los síntomas físicos y síntomas neuropsiquiátricos relacionados. Hay un grupo reducido de fármacos indicados en estadios leves y moderados de la EA, principalmente dirigidos a mejorar la función colinérgica, como el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina. En los últimos años se han introducido otros principios activos como la memantina, antagonista no competitivo de receptores NMDA de glutamato, o algunos dirigidos a mejorar la función vascular cerebral, como el extracto de hojas de *gingko biloba*, rico en flavonoides vasodilatadores centrales y periféricos.

El resto de opciones terapéuticas son de tipo no farmacológico y están fundamentalmente dirigidas al mantenimiento de la función cognitiva y de la autonomía del paciente, así como a la mejora del comportamiento y el estado de ánimo durante el mayor periodo de tiempo posible. Estas opciones están indicadas en las fases leves y moderadas de la enfermedad, donde se considera que este tipo de intervención puede ser efectiva. Las terapias de estimulación, rehabilitación y entrenamiento dirigidas a mejorar diferentes funciones cognitivas, principalmente la memoria, pero también la atención y/o el lenguaje, están demostrando cierta eficacia específica de las habilidades entrenadas (Olazarán et al., 2011).

Esta mejora podría estar fundamentada mediante la teoría de la reserva cerebral o cognitiva, de la que se habló en el apartado anterior, que establece que la actividad intelectual y estimulante a nivel cognitivo a lo largo toda la vida, constituye un factor de protección frente al declive cognitivo típico de la edad y en los procesos demenciales. Hay muchos estudios dirigidos a la investigación de la reserva cerebral en pacientes con la EA, en los que la existencia de mayor reserva está relacionada con el retraso de la aparición de los síntomas clínicos a pesar de que existan lesiones patológicas en el cerebro. La razón de este efecto protector podría ser la existencia de mecanismos compensatorios o adaptativos, como una reorganización de las redes funcionales que permitan el mantenimiento de las funciones cognitivas a pesar de la neurodegeneración, al menos durante un tiempo (Redolar, 2014; Buschert et al., 2010). Si la reserva cognitiva mantiene cierto dinamismo a pesar del proceso patológico, la búsqueda de métodos de entrenamiento y estimulación cognitiva efectivos con el fin de paliar los devastadores efectos de la enfermedad y retrasar así la institucionalización, una necesidad de primer grado mientras no existan tratamientos capaces de frenar la neurodegeneración a nivel neuropatológico.

Varias revisiones realizadas sobre la efectividad de los tratamientos no farmacológicos sostienen un beneficio coste efectivo en las capacidades y habilidades cognitivas y en el comportamiento en muchas de las modalidades de entrenamiento y estimulación cognitiva. Sin embargo, a la vista de los resultados que presentan los diversos autores, parece necesaria la realización de más estudios y más rigurosos, seleccionando e incidiendo en las técnicas más eficaces, y ajustando las intervenciones de manera individualizada en cada paciente (Olazarán et al., 2011; Bahar-Fuchs et al., 2013; Cammisuli et al., 2016). La aplicación de terapias dirigidas a mejorar la función cognitiva y el comportamiento, junto con las terapias farmacológicas disponibles y la realización de cierta actividad física es actualmente la mejor combinación de terapias disponible frente a la EA (Buschert et al., 2010).

1.4.4.1 Deterioro cognitivo leve (DCL)

El DCL es una entidad clínica intermedia entre el proceso fisiológico de envejecimiento y las demencias degenerativas primarias. Ha sido incluido en la última edición del DSM-5 como un trastorno neurocognitivo menor (González et al., 2015). Es un síndrome caracterizado por la presentación de síntomas cognitivos más graves de lo esperado en el envejecimiento normal, pero éstos no llegan a interferir en la vida diaria del paciente de la manera en que lo hacen en la demencia, siendo el paciente plenamente consciente de los cambios cognitivos que está sufriendo (Mora-Simón et al., 2012; López-Álvarez & Agüera, 2015).

Petersen y colaboradores (2009) establecieron la clasificación del DCL, y determinaron 4 subtipos: el DCL amnésico (fallos en la memoria), DCL amnésico multidominio (memoria y otra función cognitiva), DCL no amnésico (disfunción en una habilidad diferente de la memoria) y DCL no amnésico multidominio (más de una función afectada diferentes de la memoria). Para la detección de DCL es necesaria la aplicación de test neuropsicológicos específicos, ya que en ocasiones los test habituales de cribado de demencia fallan, sumado a la presentación en formas atípicas y al hecho de que los límites y la gravedad no están del todo definidos, en ocasiones estos pacientes no son diagnosticados hasta que desarrollan la demencia como tal, para la cual el riesgo está altamente incrementado en DCL. Por esta razón la búsqueda de marcadores específicos en DCL supondría una anticipación temporal muy valiosa a la hora de aplicar terapias no farmacológicas e influir sobre la función cognitiva (Lojo-Seoane et al., 2012).

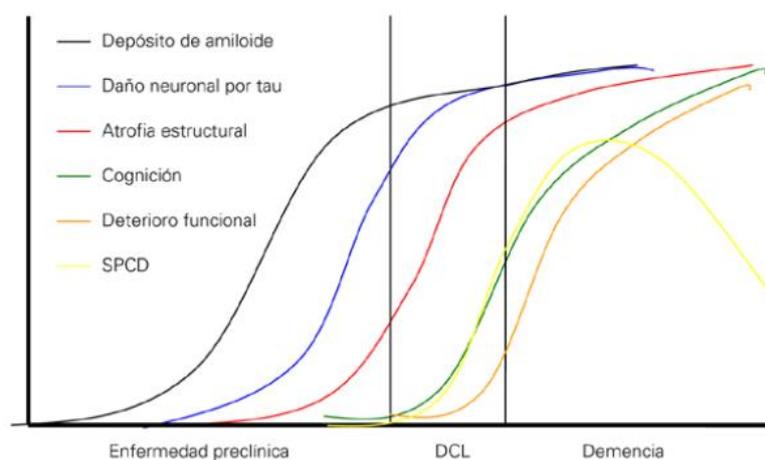


Fig. 8. La gráfica muestra la evolución de los marcadores neuropatológicos y clínicos desde la fase preclínica de la enfermedad, pasando por el DCL y finalmente durante la demencia tipo EA. (SPCD: síntomas psicológicos y conductuales en la demencia). Tomado de López-Álvarez & Agüera, 2015.

El DCL puede considerarse como un estado transicional entre envejecimiento y demencia, entre el 10 y el 15% de los pacientes con DCL progresa a demencia tipo EA al año, mientras que solo lo hace entre el 1 y 2% de los mayores sanos (Maestú, 2015) y el riesgo se multiplica por 3 en los 4 años y medio siguientes a la detección de DCL (Bennett et al., 2005). Podría considerarse que entre los pacientes que presentan un cuadro tipo DCL, aquellos que progresan a demencia en verdad lo que presentarían sería un estadio muy temprano de la EA, mientras que los que no progresan tendrían un envejecimiento agravado por factores externos o internos, pero sin proceso degenerativo (Morris et al., 2001).

La identificación de biomarcadores o características neuropatológicas en los pacientes con DCL que progresan a la EA constituye hoy día un aspecto muy interesante en la investigación sobre la EA. Han podido observarse modificaciones de la sustancia blanca y en la organización de las redes en DCL que provocarían el síndrome de desconexión (Pineda et al., 2014), incluso 2 años antes de la progresión a la EA (Douaud et al., 2013). También se observa en esta fase una disminución de la conectividad de la red por defecto e incluso una pequeña atrofia en el hipocampo derecho, precuneus y tálamo derecho (Wang et al., 2011). En función de la presencia o no de estos biomarcadores se clasifica el DCL como debido a la EA con grado intermedio o alto de certeza, y DCL probablemente no debido a la EA (López-Álvarez & Agüera, 2015).

1.4.4.2 Electrofisiología de la Enfermedad de Alzheimer

A nivel de funcionalidad, la EA está caracterizada por una desconexión generalizada de las redes, sobre todo de las de conexión a largo alcance, y una pérdida de la flexibilidad dinámica y la organización que presentan en un cerebro sano. Este síndrome de desconexión estaría presente desde años antes de la aparición de los síntomas cognitivos y comportamentales (Maestú, 2015). Los procesos neuropatológicos que se producen en el cerebro a causa de la neurodegeneración, como la formación de agregados de β -amiloide y proteína tau, la pérdida de integridad de la sustancia blanca o la disminución de la función colinérgica por el deterioro de ciertos núcleos neuronales del tronco del encéfalo, provocan una actividad neuronal aberrante (Babiloni et al., 2015), y una disfunción en la conectividad funcional en las redes. La actividad eléctrica fisiológica está caracterizada por el perfecto ensamblado y acoplamiento, tanto a nivel temporal como espacial, de las oscilaciones cerebrales a distintas frecuencias. La amplitud, latencia y frecuencia de las oscilaciones dependen directamente de la actividad neuronal sincronizada, por tanto, fallos en las fuentes de las oscilaciones espontáneas provocarán desequilibrios y a su vez más fallos de sincronización en más grupos neuronales.

Como se comentó en el apartado anterior, unas de las regiones más vulnerables en la EA, y de las primeras en presentar lesiones, son los denominados *hubs* o centros de actividad. Son puntos con mayor densidad de conexiones que constituyen estaciones clave en el movimiento e integración de la información. Algunos autores sugieren que, al mantener mayores niveles de actividad neuronal y sináptica, provocarían un incremento de formación de agregados de β -amiloide que dañarían en mayor medida la actividad de los *hubs* (De Haan et al., 2012; Buckner et al., 2009). En un intento de compensación, al ser dañados los centros de actividad habituales, concretamente en la EA los primeros en dañarse son los de las regiones posteriores de la corteza. Los *hubs* se desplazarían hacia zonas no dañadas, cambiando la organización de las redes y provocando desequilibrios en la competición parcial y la pérdida de la conectividad funcional, sobre todo de largo alcance, y por tanto la de las redes que sustentan los procesos cognitivos superiores necesarios para la integración, procesamiento y elaboración de respuesta ante un estímulo externo o interno (Engels et al., 2015). Una de las redes que se ve afectada desde etapas tempranas de la enfermedad, incluso en pacientes con DCL, es la red de activación por defecto, la cual se activa en estado de reposo e incluye zonas como el córtex cingulado posterior, los lóbulos parietales inferiores y el hipocampo. Esta red está íntimamente relacionada con la consolidación de la memoria episódica y en ella se ha descrito una disminución del metabolismo, la actividad y la conectividad (Greicius et al., 2004).

El estudio de las redes, tanto en estado de reposo como durante la ejecución de tareas, es una diana interesante en la búsqueda de biomarcadores neurofisiológicos sensibles en el diagnóstico de la EA desde etapas iniciales, y en su estado previo el DCL, así como una técnica de diagnóstico diferencial respecto a otras demencias degenerativas. En la actualidad no se considera el EEG como técnica diagnóstica ya que los marcadores conocidos hasta el momento presentan menor sensibilidad que las técnicas neuropsicológicas utilizadas en clínica, a pesar de ser una técnica económica, rápida y no invasiva. El EEG es capaz de detectar cambios en la mayoría de los pacientes con la EA o demencia por cuerpos de Lewy, pero se consideran inespecíficos. Hasta el momento se considera útil para excluir otros procesos, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el delirium o las epilepsias.

Todos estos cambios en la organización, estructura y actividad de las redes funcionales se reflejan en la actividad eléctrica cerebral. En rasgos generales, las 3 características principales del EEG en la EA son: el enlentecimiento de la actividad, la disminución de la complejidad de la señal y las perturbaciones en su sincronía (Jeong, 2004; Dauwels et al., 2010). Estas características pueden ser descritas y observadas mediante la medición de diversos parámetros electrofisiológicos, como la modificación de la potencia absoluta y parcial de las bandas de frecuencia, su distribución topográfica en la corteza, las variaciones de la coherencia de las bandas de frecuencia entre regiones del cerebro o fenómenos de sincronización en fase, y es interesante tanto el estudio de la actividad oscilatoria espontánea como de la actividad evocada o relativa a un evento o una tarea.

Algunos autores defienden que el enlentecimiento general de la señal, que se refleja en un pico de frecuencia media menor en la EA respecto a mayores sanos, podría ser debido a la disfunción colinérgica, que su vez afectaría el sistema monoaminérgico y contribuiría también al enlentecimiento del EEG (Anghinah et al., 2011; Snaedal et al., 2010; Dringenberg, 2000). La reducción de la activación colinérgica también se ha relacionado con la disminución en la sincronización de la banda de frecuencia rápida γ , en relación directa con la función cognitiva (Schitzler & Gross, 2005).

La coherencia es un parámetro útil a la hora de valorar la conectividad, aporta información sobre las relaciones funcionales entre dos regiones cerebrales, midiendo el grado de sincronización cortical en una determinada banda de frecuencia entre la actividad eléctrica registrada en dos electrodos (Cantero et al., 2000). En la EA se han descrito varios cambios en la coherencia en relación con mayores sanos, como por ejemplo una reducción en la coherencia interhemisférica en la región occipital en frecuencias altas de la banda α y frecuencias bajas de la banda β , y de la banda δ en zonas frontales, lo cual podría ser debido a lesiones en el cuerpo calloso (Anghinah et al., 2011; Schnitzler & Gross, 2005). Igualmente hay modificaciones de la coherencia fronto-parietal y fronto-temporal en estado de reposo (Vecchio et al., 2013; Babiloni et al., 2015), y en general hay una disminución de la coherencia en las bandas α y β en la zona frontal (Fonseca et al., 2011a). Los estudios sobre la coherencia relativa a eventos, en este caso mediante un paradigma de estimulación visual, comparando enfermos con la EA frente a controles se observó una disminución en coherencia fronto-parietal, fronto-temporal y fronto-occipital en las bandas θ , δ y α , sin embargo, no se observaron diferencias en las bandas rápidas (Başar et al., 2013; Güntekin et al., 2013).

En las bandas de frecuencia, las características más ampliamente descritas y las que parecen ser más sensibles a la hora de reconocer un caso de EA (Anghinah et al., 2011), presentes desde las primeras etapas de la enfermedad, son la disminución de potencia de la banda α sobre todo en zonas occipitales y su desplazamiento a zonas más anteriores de la corteza según avanza la enfermedad, y el incremento generalizado de la banda de frecuencia θ (Snaedal et al., 2010). En las fases más avanzadas hay una disminución generalizada de la potencia de las frecuencias por encima de los 8 Hz, y un incremento notable entre los 0,5 y los 8 Hz (Vialatte et al., 2011). También se ha descrito un desplazamiento de la banda β hacia el hemisferio derecho (Engels et al., 2015).

En casos de DCL se ha observado igualmente la modificación de la banda α , sobre todo en la parte baja de su intervalo de frecuencia, así como una correlación positiva entre la amplitud de la banda α , la densidad de sustancia gris occipital y con el estatus cognitivo medido mediante el MMSE, también observado en mayores sanos y EA (Babiloni et al., 2015; Fonseca et al., 2011b; Hata et al., 2016). La causa de la reducción de actividad α y de su frecuencia media podrían ser las modificaciones en las redes tálamo-corticales y en sus sinapsis activas (Jeong, 2004; Bhattacharya et al., 2011), lo cual explicaría la pérdida de reactividad en la banda α al cerrar y abrir los ojos en la EA. Por otro lado, las lesiones del hipocampo y en el septum medial, de las primeras afectadas en EA, y fuente de oscilaciones de la banda θ , podría ser causa de su incremento de potencia (Zou et al., 2011).

Algunos autores sostienen que junto con el incremento de la banda θ se produce el incremento generalizado de la banda δ (Nishida et al., 2011; Fonseca et al., 2011a; Vlahou et al., 2014). Sin embargo, otros consideran que el incremento de la banda δ aparece en las fases moderadas y aumenta progresivamente junto con la neurodegeneración (Babiloni et al., 2009; Vialatte et al., 2011). El incremento generalizado de las bandas de frecuencia lentas sería la causa del enlentecimiento difuso del EEG espontáneo o en reposo (Jeong, 2004), y tendría efecto sobre los cambios de potencia de estas bandas en relación a un evento, donde se ha observado una disminución de la respuesta en ambas (Başar et al., 2013; Emek- Savaş et al., 2015). Las variaciones en la potencia y en el acoplamiento funcional de las bandas lentas θ y δ se ha relacionado con la desconexión entre la corteza y estructuras subcorticales (Vecchio et al., 2013).

Otra característica electrofisiológica de la EA es la reducción general de la sincronización en las bandas de frecuencias rápidas, α , β , γ , y un incremento en la sincronización en la banda δ . La disminución de la sincronización de la banda β y su menor desincronización ligada a eventos, que puede aparecer en estados iniciales (Kurimoto et al., 2012; Zou et al., 2011), se ha relacionado directamente con el deterioro cognitivo (Schnitzler & Gross, 2005; Stam et al., 2003). Se ha descrito también la reducción de la sincronización de la banda γ , aunque podría constituir un proceso fisiológico ligado al envejecimiento que aparecería a partir de los 75 años (Missonnier et al., 2004).

La sincronización o acoplamientos en fase también están afectados, con patrones de disminución y retardo. Se observa, por ejemplo, en la banda δ en la mayoría de las regiones corticales y también en la banda θ en zonas de la corteza dorsolateral prefrontal y en los lóbulos parietales inferiores del hemisferio derecho (Başar et al., 2013; Hata et al., 2016; Güntekin et al., 2013). Un estudio de MEG en estado de reposo describe disminuciones en la correlación de la banda α en regiones temporo-parietales, tanto en la coherencia, como en la sincronización y bloqueo de fase, y sugieren que como mecanismo compensatorio un incremento de la potencia de la banda θ en zonas de la corteza prefrontal medial (Montez et al., 2009).

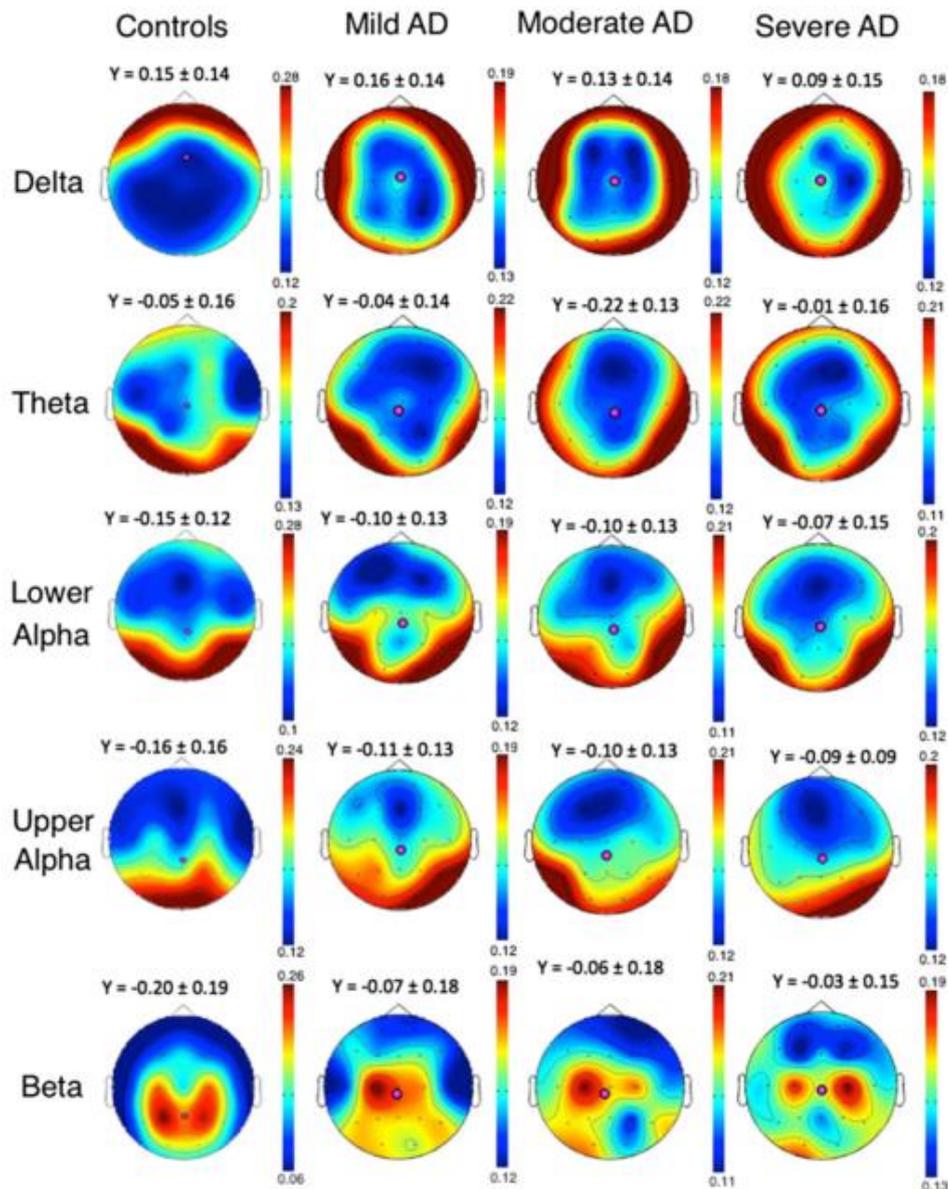


Fig. 9. En la presente figura se representan las bandas de frecuencia mediante un parámetro de centralidad que cuantifica la importancia relativa que aporta cada nodo o centro de actividad en las redes funcionales. Se pueden observar los cambios en las 3 etapas de la enfermedad frente a controles sanos. Tomada de Engels et al., 2015.

En personas con DCL también se observan cambios en la actividad eléctrica cerebral, algunos de ellos considerados lo suficientemente específicos y sensibles como para constituir un método diagnóstico, con un nivel de eficacia de entre un 70 y un 80 % en DCL y en la EA (Vecchio et al., 2013), e incluso pueden ser útiles a la hora de predecir en qué casos el DCL puede progresar a

EA (Snaedal et al., 2010). En cualquier caso, los marcadores más útiles siguen siendo las modificaciones en la potencia y sincronización de la banda α y sobre todo de la banda θ , o el cambio de la relación de potencia entre ambas (Gallego-Jutglá et al., 2015; Fonseca et al., 2011a). Respecto a la coherencia, en DCL se ha observado el incremento progresivo de la coherencia de la banda δ y de la banda γ , y la disminución de la coherencia de la banda α , al igual que en la EA (Başar et al., 2013). En un estudio realizado por Yener y colaboradores (2015), observaron en personas con DCL una relación directa entre la respuesta evocada de la banda δ y el volumen frontal, lo que les llevó a considerar esta actividad electrofisiológica como un importante correlato de los procesos cognitivos en personas mayores, y relativo a la degeneración frontal en el continuo entre envejecimiento y DCL.

La conectividad funcional es considerada como una herramienta útil para la detección de DCL y en el estudio de la EA en sus etapas iniciales. En un estudio de MEG comparando mayores sanos frente a mayores con DCL en la ejecución de una tarea sencilla se observó que ante un mismo rendimiento en la tarea, en DCL se observaba un incremento de las medidas de conectividad funcional, lo que podría constituir un mecanismo compensatorio en un cerebro que comienza a tener problemas, pero aún tiene medios para conseguir un rendimiento aceptable. En estudios longitudinales se ha podido observar que en aquellos pacientes con DCL que progresan más tarde a la EA, hay un incremento de la sincronización en zonas posteriores, en áreas donde se produce depósito de amiloide.

En un estudio realizado por Rodríguez-Valdés y colaboradores (2008), observaron un incremento significativo de la energía en DCL frente a controles sanos. El 66,6% presentaba un incremento en la potencia de la banda θ , en la banda δ o en ambas. Además, realizaron el genotipo para determinar que pacientes con DCL presentaban el alelo $\epsilon 4$ en el gen de la apolipoproteína E y consideraron la influencia de los años de escolaridad. Observaron que los sujetos portadores del alelo $\epsilon 4$ y con menos años de escolaridad que la media presentaron mayor incremento de potencia de la banda θ y mayor disminución de la banda α en el temporal izquierdo. La influencia de la genética sobre las características electrofisiológicas puede observarse también en diferencias entre la EA de inicio precoz y la esporádica, presentando la variante precoz mayor disminución de la potencia de banda α y mayor incremento de la banda δ , con mayores diferencias en zonas parieto-occipitales, así como mayor incremento de potencia de la banda θ y disminución de la banda β en todas las regiones, excepto en temporal. Es decir que hay un enlentecimiento más severo de la actividad espontánea, sobre todo en áreas posteriores, que en la variedad esporádica (De Waal et al., 2011).

Diversos autores han estudiado las diferencias en el EEG entre distintos tipos de demencias degenerativas, por ejemplo entre la EA y demencia fronto-temporal, donde se observado patrones diferentes (Nishida et al., 2011), o entre la EA y demencia por cuerpos de Lewy que también presentan características diferentes ya en etapas iniciales (Bonanni et al., 2009), e incluso entre la EA y demencia por enfermedad de Parkinson (Babiloni et al., 2011), aunque en este campo sería necesaria más investigación para encontrar marcadores con un nivel mayor de especificidad.

1.5 Neurofeedback

El NFB es una técnica neurofisiológica dentro de las denominadas técnicas de *biofeedback*, todas ellas basadas en la retroalimentación, en las que el sujeto participante recibe información en tiempo real sobre la medida de alguna constante fisiológica con el objetivo de aprender a autorregularla y mejorar así una función biológica determinada, obteniendo beneficios para la salud o en el rendimiento.

En el caso del NFB, también conocido como neuroterapia o EEG-*biofeedback*, se trabaja con señales electrofisiológicas, concretamente con las ondas cerebrales registradas mediante la técnica de la electroencefalografía, ya sea con su magnitud, distribución, la relación de estas medidas entre las diferentes bandas de frecuencia o cualquier otra medida derivada de su registro.

El EEG humano presenta un amplio rango de frecuencias, cuyas amplitudes dependerán del punto o electrodo de registro, así como del estado del sujeto, en reposo o realizando algún tipo de tarea. En los anteriores apartados de esta introducción se ha descrito la relación de la potencia y topografía de cada banda de frecuencia con funciones motoras, sensitivas, cognitivas y emocionales, ya que son una manifestación macroscópica de los procesos sinápticos y de la comunicación funcional a menor y mayor escala de grupos neuronales. La modificación de la conectividad funcional y la pérdida de eficacia de las redes, lo cual ocurre en diversas patologías neurológicas y neuropsiquiátricas, se refleja en cambios en la potencia, tanto relativa como absoluta, y en la distribución de las bandas de frecuencia. En estos casos es donde el NFB puede constituir una terapia útil, ya que se ha comprobado que las personas son capaces de aprender a controlar y autorregular su actividad eléctrica cerebral.

Por tanto, mediante el entrenamiento y la práctica, el sujeto aprenderá a regular los aspectos concretos de la actividad cerebral que hayan sido establecidos como diana de actuación, como frecuencias que estén fuera de los parámetros considerados como fisiológicos, tanto en exceso como en defecto. Restaurando y/o modificando la magnitud y la distribución de las bandas de frecuencia se busca la mejora de la función cerebral y consecuentemente de algún aspecto de la salud, ya sea a nivel cognitivo o emocional. Cuando se empezó a desarrollar la técnica, el ámbito de aplicación se centró en la clínica, pero desde hace unos años ha aumentado el interés por conocer los posibles beneficios de esta técnica como método de mejora del rendimiento y optimización en la realización de numerosos tipos de tareas.

1.5.1 Fundamentos teóricos del NFB

En general, una persona no es capaz de influir sobre sus propias ondas cerebrales ni sobre los patrones que estas presentan. Sin embargo, cuando pueden visualizarse sobre una pantalla de una forma fácil y sencilla, como con un juego o video, y esto ocurre en tiempo real, la persona puede hacer consciente el valor de esa constante y en respuesta a un estímulo concreto (el juego o video que representa la constante fisiológica), y desarrollar diferentes grados de control, pudiendo influir sobre sus ondas cerebrales y modificarlas.

La capacidad de control o auto-regulación de las ondas cerebrales es una habilidad, y por tanto requiere de un proceso de aprendizaje. En el caso del NFB se produce un tipo de aprendizaje asociativo, denominado condicionamiento operante, el cual está dirigido al desarrollo de nuevas

conductas en función de sus consecuencias. El condicionamiento operante funciona mediante el refuerzo o "*feedback*" y la recompensa frente a una respuesta concreta, en el caso de ser positivo se estará incrementando la probabilidad de esa respuesta, y en el caso de ser un refuerzo negativo se reducirá (Thorndike, 1898; Skinner, 1938).

Un aspecto importante de esta terapia es establecer un objetivo o diana adecuado a las necesidades de cada participante. Por ejemplo, estimular la producción en mayor magnitud de una determinada banda de frecuencia, o la disminución de otras. Por tanto, cuando el participante consiga llegar al objetivo fijado, recibirá en tiempo real un refuerzo, como recompensa que incremente la posibilidad de que se repita esa respuesta y por tanto genere un aprendizaje pasivo sobre como producir o anular conscientemente esa actividad buscada.

Numerosos estudios defienden que es mucho más efectiva la utilización de refuerzos positivos que negativos (Koerner et al., 2014). El refuerzo positivo es más importante para el aprendizaje que el propio componente operante, es decir el rendimiento durante las sesiones de NFB. También se ha descrito una mayor efectividad del *feedback* visual que el auditivo, y de un refuerzo proporcional a la respuesta y no simplemente binario. Otro aspecto importante del *feedback* es la forma en que se presenta respecto al transcurso de la sesión. Se ha demostrado que existe una sincronización post-refuerzo positivamente correlacionada con el aprendizaje, por lo que, utilizando un refuerzo discontinuo se fomentaría la sincronización post-refuerzo, evitando la automatización y por tanto aumentando la efectividad respecto a *feedback* continuo durante toda la sesión (Strehl, 2014).

En cuanto al refuerzo también es muy importante la frecuencia con la que aparece. Debido a la enorme variabilidad (inter e intra-individual) en cuanto a los patrones y magnitud de las ondas cerebrales, es complicado establecer protocolos estándar. Lo más adecuado es individualizar el protocolo o adaptarlo a la actividad de cada participante y en cada sesión, modificando el umbral de dificultad (Hammond, 2010), con el objetivo de que se obtenga un refuerzo positivo al menos entre un 60 y un 70% de los trials o del tiempo en el caso de *feedback* continuo. En cualquier caso, debe ser lo suficiente como para que suponga un esfuerzo o reto para el cerebro que está entrenándose, pero a la vez mantenga la motivación, una de las variables individuales que más afecta en el proceso de aprendizaje mediante NFB.

Hay otros factores que pueden afectar considerablemente al desarrollo de una sesión de NFB, como el estado de ánimo, la falta de sueño o nerviosismo, las capacidades cognitivas personales (Strehl, 2014; Subramaniam & Vinogradov, 2013) o factores externos, como el consumo de sustancias excitantes (bebidas con cafeína, por ejemplo) o de ciertos fármacos. Todos estos factores internos y externos hay que tenerlos en cuenta a la hora de evaluar los resultados obtenidos en cada una de las sesiones de NFB.

Por tanto, mediante el refuerzo lo que se pretende es el control por parte del paciente de una parte o característica concreta de su actividad eléctrica cerebral, para ello será necesario la repetición del entrenamiento o protocolo elegido un número determinado de veces, que normalmente depende de la parte de la actividad que quiera controlarse, de la patología que estemos tratando o del objetivo buscado, y por supuesto de las características de cada individuo. En cualquier caso, deben ser suficientes para generar el aprendizaje, el cual se considera que no es lineal, y que la habilidad adquirida pueda aplicarse en momentos concretos de la vida diaria

en los que pueda suponer una ayuda o ventaja, es decir que se produzca una transferencia y que más tarde se automatice, requiriendo menos atención y por tanto muchos menos recursos (Strehl, 2014). En algunas publicaciones se estima que aproximadamente un tercio de los participantes en sesiones de NFB son capaces de controlar su actividad cerebral, otro tercio lo consiguen mediante entrenamiento y el tercio restante no son capaces de adquirir esta habilidad a pesar del entrenamiento (Friedrich et al., 2014).

No existe especificación alguna sobre el número de sesiones necesarias para protocolos concretos, tampoco sobre cuanto deben espaciarse éstas en el tiempo, aunque algunos autores defienden que espaciando más las sesiones hay más aprendizaje, aunque no se ha cuantificado el efecto (Wang et al., 2014).

Por último, en cuanto a las indicaciones dadas al inicio de las sesiones de NFB, aparte de explicar los objetivos, cual es la retroalimentación o refuerzo positivo que van a recibir o el transcurso general de la sesión, lo normal es no dar ningún tipo de explicación al individuo sobre cómo conseguir controlar el dispositivo para obtener el refuerzo positivo. Es muy común en los pacientes la búsqueda de estrategias con el fin de aprender con más rapidez o tener un método objetivo y reproducible de conseguir ese refuerzo positivo, pero lo cierto es que algunos autores defienden que no hay gran diferencia entre el uso o no uso de estrategias (Hardman et al., 1997) e incluso que la mejora es mayor cuando el participante no busca o intenta aplicar ningún tipo de estrategia durante la sesión (Kober et al., 2013).

1.5.2 Fundamentos fisiológicos del NFB

A nivel fisiológico, un aprendizaje de cualquier tipo supone un proceso de neuroplasticidad. Cuando entrenamos para conseguir mejorar en algo o aprender una habilidad, lo que en realidad se busca es obtener una eficiencia operante óptima.

A nivel cerebral, la realización de una tarea supone la activación simultánea de una serie de conjuntos neuronales que forman un circuito. Cuando el individuo se entrena en la tarea en cuestión lo que pretende es aumentar la eficacia del circuito. El aprendizaje genera una mejora de la funcionalidad que se traduce en que a la hora de realizar dicha tarea obtendremos los mismos resultados con menos recursos. Una vez que la persona se hace experta, podemos suponer que el cerebro se ha adaptado al mejor desempeño de la tarea con los menores recursos posibles (Cannon, 2015).

Mediante la técnica de NFB, el paciente aprende a identificar e incluso producir una actividad cerebral concreta ligada a una tarea cognitiva o comportamiento determinado. Esta actividad es la manifestación fisiológica del funcionamiento de los circuitos cerebrales, y el aprendizaje va dirigido a su modificación hacia una funcionalidad óptima, ya sea por un aumento de eficacia neural (es decir menor reclutamiento de unidades corticales) o por una reestructuración funcional, que puede ocurrir por la redistribución y reorganización de las activaciones neurales (Enriquez-Geppert et al., 2013). Además de los circuitos asociados a las tareas entrenadas, en el proceso de autorregulación y autocontrol que se lleva a cabo durante las sesiones, tienen gran importancia los mecanismos tipo *top-down* y por tanto las redes que intervienen en ellos, como la red fronto-parietal y la red cíngulo parietal, las cuales están activas durante las sesiones cuando los sujetos creen estar controlando el protocolo establecido (Strehl, 2014; Ninaus et al., 2013).

Hay estudios que se centran en los posibles cambios estructurales tras la intervención mediante NFB. En uno de ellos, tras 40 sesiones de 30 minutos con el objetivo de incrementar la amplitud de la parte baja de la banda β en un grupo de jóvenes sanos, observaron que el grupo intervención no solo obtuvo mejores puntuaciones en atención sostenida y visual respecto al control, sino que mediante análisis fMRI determinaron un incremento del volumen de materia gris en las áreas implicadas, así como cambios micro estructurales en la materia blanca, medidos como mielinización, calibre del axón y densidad de fibras (Ghaziri et al., 2013). En otro estudio describieron cambios estructurales en la materia gris, cambios en la respuesta hemodinámica e incremento de la conectividad funcional en zonas frontales tras la aplicación de 10 sesiones de dos protocolos diferentes, uno de incremento de la banda γ y otro del SMR, lo que asociaron al NFB y al aprendizaje generado (Ninaus et al., 2015). Estos cambios estructurales serían posibles gracias a los principios de plasticidad cerebral, según los cuales un circuito que se estimula con mayor frecuencia tiende a desarrollarse en mayor medida, no solo mejorando su eficacia funcional, también incrementando el volumen y complejidad de su estructura.

Además, el NFB podría considerarse como un tipo de aprendizaje “guiado”, en el que mediante un estímulo sensorial (el refuerzo positivo) el individuo aprende a relacionar la experiencia consciente o los eventos mentales con los neurales, algo bastante complicado de manera natural ya que el fenómeno de consciencia es muy subjetivo (Bagdasaryan & Quyen, 2013). Algunos autores consideran que el flujo de sangre podría ser el estímulo interoceptivo que ayudaría a relacionar esa experiencia consciente con la actividad neural buscada, es decir con el *feedback* (Kotchoubey et al., 2002).

1.5.3 Fundamentos técnicos del NFB

El NFB es una técnica electroencefalográfica, por lo que es necesario que el sujeto sea monitorizado mediante la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo. Los electrodos registran la información de actividad eléctrica cerebral de una determinada zona cortical en cada momento. La posición de los electrodos sobre la superficie de la cabeza viene determinada por el Sistema Internacional 10-20 (fig. 10), que consiste en un protocolo normalizado a partir de las referencias anatómicas *inion* y *nasion* longitudinalmente y los tragos auriculares transversalmente, el cual asegura que se coloquen los electrodos sobre las mismas áreas, independientemente del tamaño de la cabeza.

Cada pareja de electrodos constituye un canal, y medirán la diferencia de potencial que hay entre un punto y otro. Normalmente el proceso de retroalimentación se realiza sobre un único canal, aunque hay protocolos diseñados para actuar sobre varios canales simultáneamente.

Los datos registrados en el EEG son amplificados por el sistema de registro y enviados a un ordenador donde serán procesados para su digitalización. La señal amplificada y digitalizada permite la descomposición en tiempo real del espectro de frecuencias del EEG. En función del protocolo establecido se devolverá la señal al individuo convertida en "algo" susceptible de ser interpretado de manera visual o auditiva y que, a su vez, cuando se alcance el objetivo que se pretende, el estímulo visual o auditivo será positivo y ejercerá un efecto reforzante.

1.5.4 Orígenes y evolución del NFB

El NFB fue aplicado por primera vez en el año 1958 por el psicólogo Joe Kamiya, por lo que puede considerarse su inventor, lo hizo casi cuarenta años después de que Hans Berger realizará el primer EEG en humanos. Kamiya entrenó a un sujeto para que pudiera identificar en que momentos estaba produciendo un incremento de ondas α y en cuáles no. Al principio los aciertos y los fallos ocurrían a partes iguales, pero el individuo, al conocer si su respuesta era o no correcta, fue aprendiendo a discriminar ese “estado α ” y al final era incluso capaz de provocarlo, demostrando así la capacidad de autorregulación, que corroboró en experimentos posteriores (Kamiya, 1971).

A finales de los años 60 Barry Sterman aplicó la técnica en animales, concretamente en gatos, a los cuales les enseñó a producir el ritmo SMR, dentro de la banda β . Los gatos entrenados posteriormente manifestaron mayor resistencia frente las convulsiones y crisis epilépticas, consecuencia de la inyección de un combustible llamado hidracina, que los gatos que no habían sido entrenados. Al observar estos efectos protectores, durante los años 70 la técnica pasó a emplearse en la clínica en casos de epilepsia en humanos (Sterman & Friar, 1972; Lubar & Bahler, 1976), y gracias a la aparición de bases de datos normativos en los años 70 y los 80, con las que se podían comparar diferentes patrones EEG, y los sistemas computarizados comerciales multibanda, las aplicaciones del NFB fueron aumentando. En 1976 se aplicó por primera vez un protocolo de incremento del ritmo SMR y disminución de la banda θ en niños con hiperactividad (Lubar & Shouse, 1976).

Durante los años 80, continuó aplicándose en casos de hiperactividad (Tansey & Bruner, 1983) y problemas de aprendizaje (Omizo & Michael, 1982; Lubar et al., 1985), epilepsia (Tansey, 1985), síndrome de estrés postraumático (Peniston & Kulkosky, 1989) y en individuos alcohólicos (Hickling et al., 1986). Asimismo, se comenzaron a realizar estudios sobre la utilización en trastornos de hiperactividad y déficit de atención en niños (TDAH), donde se obtuvieron resultados prometedores que convirtieron esta aplicación en la más estudiada durante los años 90, y sigue siéndolo en la actualidad por sus demostrados efectos beneficiosos (Lubar & Lubar, 1984; Rossiter & La Vaque, 1995; Monastra et al., 1999; Gruzelier & Egner, 2005; Budzynski, 2007).

Durante estos años y los siguientes se fueron describiendo nuevas aplicaciones en diferentes trastornos psicológicos y enfermedades neurológicas: depresión y ansiedad (Moore, 2000; Hammond, 2005), insomnio y trastornos del sueño (Cortos et al., 2006), abuso de drogas (Trudeau, 2005), autismo (Coben et al., 2010), esquizofrenia (Hirshberg et al., 2005), daño cerebral (Nelson, 2007), migrañas (Kropp et al., 2002), dolor crónico (Kubik & Biedroń, 2013), etc. Todos estos trastornos y patologías tienen en común la existencia de anomalías en el patrón EEG, ya sea en la potencia y distribución de las bandas o en medidas de conectividad y sincronización cerebral.

Además de las aplicaciones en diferentes trastornos y enfermedades, durante las últimas décadas ha aumentado considerablemente el interés por su utilización en personas sanas como método de entrenamiento para el desarrollo del potencial del cerebro (“*peak performance*”). Se busca la mejora de funciones concretas, como la memoria o la concentración, o aumentando la resistencia al estrés, lo cual a su vez tiene aplicación por ejemplo en el aumento del rendimiento

deportivo o cualquier otra actividad profesional o extraprofesional (Gruzelier, 2014a; Vernon, 2005).

Esta ampliación de los campos en los que el NFB puede resultar útil, también fuera del ámbito clínico, se debe en gran parte a la evolución de la tecnología sobre todo a partir de los años 90, con la popularización y abaratamiento de los ordenadores personales y a la aparición nuevos sistemas de registro más económicos, y a la vez más cómodos y precisos, así como el incremento de la oferta de software más asequible. De este modo, se ha solventado la falta de accesibilidad que presentó en sus inicios, facilitando la búsqueda de nuevas aplicaciones y la continuación de la investigación en las ya existentes. La mejora tecnológica, unido al hecho de ser una técnica no invasiva y no presentar efectos adversos, ha convertido al NFB en una técnica emergente. Podría considerarse que aún se encuentra en un estadio inicial, con un largo camino por recorrer en el que mejorar aspectos técnicos y protocolarios, así como una descripción precisa y exhaustiva de los procesos neurofisiológicos de aprendizaje y plasticidad cerebral que ocurren durante la retroalimentación y que dan pie a la autorregulación, y donde aún hay mucho por estudiar, lo que es necesario y primordial para poder validar la técnica.

En los últimos años está aumentando considerablemente el número de publicaciones de estudios en los que se utilizan técnicas de neuroimagen para aportar nuevos datos sobre los procesos neurales que ocurren durante el NFB, importantes a la hora de obtener una visión global de lo que ocurre en el cerebro, no solo en la corteza. Hay estudios en los que la retroalimentación se realizó directamente mediante la señal recogida por sistemas de resonancia magnética funcional en tiempo real (rtfMRI), basados en la conectividad funcional entre varias áreas (Stoeckel et al., 2014; Lee, Kim & Yoo, 2012; Koush et al., 2013; Megumi et al., 2015; Marins et al., 2015) y mediante tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) (Liechti et al., 2012; Koberda, 2014). Estas técnicas, presentan ciertas ventajas sobre la electroencefalografía, como una mayor resolución espacial, aunque también ciertas desventajas, como una menor resolución temporal y un mayor coste y dificultades técnicas, pero que, sin embargo, aportan nuevos datos para la comprensión de los procesos que ocurren a nivel cerebral durante este tipo de aprendizaje.

1.5.5 Aplicación del NFB en la clínica

Las aplicaciones más comunes de la técnica de NFB han sido desde sus inicios dentro de la clínica, como tratamiento o terapia de afecciones neurológicas y psiquiátricas, a través del diseño de protocolos con diferentes características técnicas y con dianas específicas y adaptadas a cada tipo de intervención. Hay que tener en cuenta la enorme variabilidad de los patrones EEG en las personas, y considerar que aun existiendo un mismo diagnóstico pueden presentarse alteraciones muy diferentes del EEG. Los protocolos expuestos a continuación son los más comunes y han sido elaborados y aplicados en función del contexto clínico particular y más habitual en cada patología.

1.5.5.1 Déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El TDAH, es un síndrome conductual o trastorno del comportamiento caracterizado por distracción, periodos breves de atención, inquietud, inestabilidad emocional y conducta impulsiva. Es el trastorno más diagnosticado en niños, habitualmente tratado mediante

psicoestimulantes y terapia conductual, y es la aplicación más generalizada del NFB, y también sobre la que hay mayor evidencia de eficacia.

A nivel neurofisiológico, se caracteriza por una disminución del arousal, concretamente valores altos de la banda θ y bajos de la banda β en la corteza frontal. Por esta razón el principal protocolo de NFB utilizado es el de incremento de la ratio β/θ en zonas frontales con el fin de incrementar el arousal general. Son muchos los estudios que apoyan la eficacia de este protocolo, obteniendo beneficios a nivel conductual, con aumento de la capacidad de atención y concentración, disminución de la inquietud e hiperactividad y consecuentemente con beneficios a nivel de aprendizaje y habilidades sociales (Gevensleven et al., 2009; Bluschke et al., 2016; Liechti et al., 2012; Micolaud-Franchi et al., 2015). Es importante el número de sesiones que se realizan, en algunas publicaciones se estiman unas 40 sesiones para que el efecto se mantenga en el tiempo y sea aplicable al día a día de estos pacientes (Arns et al., 2014).

Se han aplicado otros protocolos, como los dirigidos al control de los potenciales lentos corticales ("*slow cortical potentials*", SCP), al aumento de la ratio α/θ , e incremento de SMR, relacionado con la imaginación de movimiento y también con la mejora del sueño. Se ha descrito que la potenciación del ritmo SMR se traduce en un aumento de las espigas de sueño y por tanto de la calidad de éste (Arns & Kenemans, 2014). Este protocolo de incremento de SMR también ha sido utilizado en casos de insomnio crónico, obteniéndose mejoras en la calidad del sueño y también en la memoria (Schabus et al., 2014).

1.5.5.2 Trastornos del espectro autista

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado neurofisiológicamente por conexiones aberrantes en la corteza cerebral (considerado por algunos autores como un síndrome de desconexión) que afectan a la conectividad cerebral y por tanto a varios aspectos del comportamiento. En estos pacientes han sido aplicados con éxito protocolos de NFB, algunos de ellos similares a los aplicados en TDAH, dirigidos al incremento de la atención, con resultados positivos y mejoras comportamentales en estos pacientes (Zivoder et al., 2015; Wang et al., 2016; Pineda et al., 2012).

1.5.5.3 Epilepsia

La epilepsia, como ya se comentó en el apartado anterior, fue la primera patología que se trató mediante NFB, con prometedores resultados. En la actualidad, se han diseñado protocolos de NFB dirigidos a aquellos pacientes en los que los tratamientos farmacológicos no tienen efectividad con el fin de reducir la aparición de crisis epilépticas. Estos pacientes presentan habitualmente una disminución de la activación general o arousal, por lo que los protocolos más comunes son los dirigidos a una disminución de la banda θ junto con un aumento de la banda β , el protocolo más común en TDAH. También hay estudios en los que se ha aplicado NFB dirigido al control de los SCP (Micolaud-Franchi et al., 2015). Igualmente, se han obtenido buenos resultados con otros tipos de *biofeedback*, como el dirigido a regular la conductancia de la piel (Nagai et al., 2004).

1.5.5.4 Depresión

En pacientes con depresión mayor hay descritas aberraciones neurofisiológicas concretas, como una disminución de la amplitud de frecuencia β en la zona prefrontal, así como asimetría de la banda de frecuencia α entre los hemisferios cerebrales, comúnmente mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho.

El protocolo más común en depresión mayor es el de incremento de la ratio β/θ y de α/θ en zona prefrontal, junto con el de reducción de la asimetría de la banda de frecuencia α . Algunos estudios han descrito mejoras del estado de ánimo y disminución de los síntomas, como por ejemplo en los niveles de ansiedad tras la aplicación de los protocolos de NFB (Cheon et al., 2016; Ramirez et al., 2015), así como mejoras cognitivas (Escolano et al., 2014). En otro estudio, consiguieron modificar la asimetría de α entre ambos hemisferios en una sola sesión, sin embargo, no tuvo impacto alguno en el estado de ánimo (Peeters et al., 2014).

Estudios recientes buscan modular la actividad de una red concreta, como la disminución de la activación de la “red saliente” (*salience network*) ante estímulos negativos, disminuyendo así la respuesta emocional de estos pacientes (Hamilton et al., 2016). Otros protocolos van dirigidos al aprendizaje del aumento de la activación de aquellas redes relacionadas con las emociones positivas, como la corteza prefrontal ventrolateral o la ínsula, mediante rtfMRI (Linden et al., 2012).

1.5.5.5 Trastornos de ansiedad

Tanto en el trastorno de ansiedad generalizada, como en el trastorno obsesivo-compulsivo y en estrés post-traumático, a nivel neurofisiológico hay una hiperactivación o hiperarousal, acompañado en el caso de la ansiedad de una hiperreactividad vegetativa. Por lo tanto, los protocolos de NFB están dirigidos en estos casos a que se produzca relajación, lo cual estaría ligado con un incremento de la banda de frecuencia α (Micolaud-Franchi et al., 2015; Radua et al., 2016; Wang et al., 2013).

Protocolos similares de NFB han sido aplicados en casos de trastornos de adicción a diferentes sustancias, a los que además del incremento de la banda de frecuencia α se suma también el de la banda de frecuencia θ (Micolaud-Franchi et al., 2015; Peniston & Kulkosky, 1991; Sokhadze et al., 2008).

1.5.5.6 Migrañas

Los protocolos en migraña están dirigidos a disminuir la gravedad y duración de los episodios migrañosos, y suelen centrarse en los SCP (Siniatchkin et al., 2000). Las mayores evidencias de efectividad se han encontrado en protocolos de *biofeedback* dirigidos a la autorregulación de la temperatura y conductancia de la piel y en electromiografía. También la denominada hemoencefalografía, enfocada a controlar el flujo de sangre en el cerebro, con prometedores resultados (Toomin et al., 2005; Kropp et al., 2002).

1.5.5.7 Otras aplicaciones

Hay otras patologías en las que se han aplicado protocolos de NFB, como en el síndrome de fatiga crónica, con el fin de mejorar alguno de sus síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos (James & Folen, 1996; Hammond, 2001), en fibromialgia (Caro & Winter, 2011) o en dolor

crónico (Jensen et al., 2013), aunque tienen resultados prometedores se trata de estudios piloto y estudios de caso único.

Otra aplicación con bastante proyección es la utilización de protocolos de NFB basados en el control del ritmo SMR mediante la imaginación de movimiento con el fin de controlar dispositivos BCI ("*Brain computer interface*"), de gran utilidad para pacientes con movilidad reducida o nula, como en la esclerosis lateral amiotrófica (Grosse-Wentrup & Schölkopf, 2014) o pacientes que hayan sufrido un infarto cerebral con daños en la habilidad motora (Dobkin, 2007; Cho et al., 2016), en estos pacientes el NFB se utiliza en ocasiones como parte de la rehabilitación motriz (Zich et al., 2015).

También ha sido aplicado en otras enfermedades psiquiátricas como en esquizofrenia con el fin de mejorar ciertos síntomas, como las alucinaciones (Surmeli et al., 2012; Dyck et al., 2016). En estos casos el cuadro clínico y los síntomas son tan diversos de unos pacientes a otros que la necesidad de individualización de los protocolos se hace aún más necesaria.

Por último, una de las recientes aplicaciones del NFB es como terapia de estimulación dirigida a mejorar la función cognitiva o bien frenar el avance de su deterioro en pacientes con DCL o en las primeras fases de ciertas demencias neurodegenerativas. De este campo se hablará en un apartado posterior.

1.5.6 Aplicación del NFB en individuos sanos

Algunos protocolos de NFB han sido aplicados en individuos sanos con el fin de obtener mejoras cognitivas o afectivas, en algunos casos dirigidos a la optimización de rendimiento durante tareas artísticas, como la música o el baile, en el deporte, o en la ejecución de otras tareas a nivel profesional. Muchos de estos protocolos son iguales a los aplicados en la clínica, y otros son derivados de estudios del campo de la neurociencia cognitiva.

Las bases fisiológicas de este campo de aplicación son las mismas que en la clínica, los individuos son capaces de aprender a autorregular cierta parte de su actividad cerebral mediante el sistema de refuerzo que emplea la técnica de NFB. En este caso se estimularán o se inhibirán ciertas frecuencias y tendrá una repercusión sobre una o varias partes de la función cognitiva asociada a esa actividad eléctrica, ya que se estarán neuromodulando los circuitos o redes sobre las que se sustentan dichas funciones hacia un funcionamiento óptimo.

1.5.6.1 Jóvenes y adultos sanos

Son diversos los estudios publicados en los que aplican el NFB en el campo de la mejora cognitiva y de rendimiento. En ellos, se han obtenido mejoras cognitivas y/o afectivas en mayor o menor grado tras la aplicación de diferentes protocolos de NFB, los cuales se detallarán a continuación según el protocolo empleado. Estudios en participantes sanos han servido también para evaluar la especificidad de los protocolos en cuanto a sus efectos neurofisiológicos y en las mejoras obtenidas a nivel cognitivo y afectivo, así como para comparar aspectos de diferentes protocolos.

1.5.6.1.1 Protocolos en ritmo SMR y banda β

El protocolo más utilizado es el de incremento de la parte baja de la banda β o SMR (12-15 Hz), ya sea de manera absoluta o en relación a otras bandas, normalmente junto con la disminución

de la banda θ . Este protocolo se ha comparado y realizado en paralelo con el de incremento de β_1 (15-18 Hz), y se observó que tenían un efecto común, el incremento de la amplitud del potencial P300, pero a nivel cognitivo los cambios eran específicos de protocolo. El entrenamiento de SMR se relacionó con aumento general de la atención y control del impulso, y el entrenamiento de las frecuencias β_1 con un aumento del arousal, la atención focalizada y la velocidad de procesamiento, obteniéndose respuestas más rápidas, aunque no necesariamente más precisas (Abarbanel, 1995; Egner & Gruzelier 2001, 2004a). La franja entre los 12 y los 15 Hz también se ha relacionado con la memoria semántica (Vernon, 2003) y se ha descrito un incremento de la coherencia en el intervalo de los 10-14 Hz entre zonas frontales y posteriores en tareas que involucran a esta función (Haarmann & Cameron, 2005), con mejoras en la sensibilidad perceptual, reducción de errores, aumento de precisión y velocidad en tareas de atención sostenida (Egner & Gruzelier, 2001). El protocolo de incremento de SMR se ha relacionado también con un aumento de los husos de sueño durante la fase no-REM del sueño, y mejora de la consolidación de la memoria durante el sueño (Hoedlmoser et al., 2008; Berner et al., 2006).

En ocasiones se añade al protocolo la disminución de la banda de frecuencia θ , ya que el incremento de la ratio SMR/ θ y β/θ se corresponde con una buena capacidad atencional, con incremento de la quietud y disminución de la somnolencia, efectos demostrados en su aplicación en TDAH (Abarbanel, 1995; Barnea et al., 2004). Un estudio comparó el protocolo de incremento de SMR con el protocolo de incremento de β/θ , y observaron mejores resultados con el protocolo de SMR en tareas de rotación visuo-espacial (Doppelmayr & Neber, 2011).

En otros estudios aplican el protocolo de incremento de la ratio β/θ (Rasey et al., 1996; Studer et al., 2014), y describen diferencias entre el grupo NFB y el grupo control, pero no observan aprendizaje, atribuyéndolo a la gran diferencia de rendimiento dentro del propio grupo, por lo que proponen establecer dos subgrupos, en uno de ellos hay aprendizaje ("*good performers*" o "*learners*") y en el otro no ("*poor performers*" o "*no-learners*"). Estas diferencias de efectividad dentro de un mismo grupo con un mismo protocolo pueden ser debidas a aspectos del diseño del protocolo, o la variabilidad de los participantes, por ejemplo, en la motivación, la cual influiría en gran medida en el aprendizaje mediante NFB, al activar el procesamiento de la recompensa ciertas áreas dopaminérgicas (Sulzer et al., 2013). Por otro lado, el número de sesiones dependerá también de cada individuo, aunque hay estudios que han observado aprendizaje de la banda SMR en 8 sesiones (Vernon, 2003; Egner & Gruzelier, 2001).

En cuanto al seguimiento posterior para observar los efectos a largo plazo, existen pocos estudios, en uno de ellos, Engelbregt y colaboradores (2016), realizaron 15 sesiones de NFB para incrementar la banda β en la zona prefrontal. Los participantes del grupo activo obtuvieron un aumento de la banda de frecuencia β frente al grupo control, y tras un seguimiento a tres años, el efecto se mantuvo en el grupo que realizó las sesiones de NFB. Estos cambios a largo plazo en la actividad eléctrica y la consecuente optimización en los circuitos y redes neuronales pueden consolidarse gracias a la plasticidad cerebral y a los procesos de potenciación a largo plazo (Abarbanel, 1995).

1.5.6.1.2 Protocolos banda de frecuencia γ

Los protocolos de incremento de frecuencias dentro de la considerada banda γ se han relacionado con el procesamiento visual e integración de las características de un estímulo. En los estudios de Salari y colaboradores (2012 y 2014) tras la estimulación de la frecuencia de 40 Hz en zonas parietales de ambos hemisferios, el grupo que realizó el protocolo mejoró en la tarea de percepción visual frente a los controles, no presentando diferencias en la tarea de atención espacial.

El protocolo en la banda γ también ha resultado específico en cuanto a los efectos neurofisiológicos. Un estudio en el que realizaron dos protocolos diferentes aplicados a dos grupos, uno de incremento de la coherencia de la banda γ y otro de la banda β , el grupo con el protocolo en la banda γ aumentó la coherencia en esta banda en zonas occipitales y frontales, y el grupo del protocolo en la banda β tuvo el mismo efecto, pero además incrementaron la coherencia frontal y fronto-occipital de la banda γ . Estos autores relacionaron la coherencia en la banda γ con mecanismos *top-down* y de recuerdo, así como con la organización y control de las partes de la memoria y la información relacionada. Asimismo, ligaron el incremento de su potencia con una disminución de los costes de integración, una optimización del procesamiento de las múltiples características de un único estímulo y con el control ejecutivo en zonas frontales (Keizer et al., 2010a y 2010b).

1.5.6.1.3 Protocolos en la banda α , banda θ y ratio α/θ

El protocolo sobre la ratio α/θ se ha aplicado principalmente en el campo de la mejora de rendimiento, concretamente en actividades artísticas, como la música o la danza. El incremento de la ratio α/θ en la zona occipital se asocia con la creatividad, concretamente con el denominado estado de “hipnagogia”, un estado entre la vigilia y las primeras fases del sueño en el que parece haber un incremento de las ideas creativas. El protocolo se realiza con ojos cerrados, donde los individuos no deben dormirse, lo cual es bastante común (Schütze & Junghanns, 2015), mientras reciben *feedback* auditivo. Hay varios estudios con resultados positivos, con mejoras tanto en la creatividad como en la técnica, tanto en músicos novatos como de elite, así como en bailarines (Gruzelier, 2014b). También se ha ligado el protocolo a una mejora en la memoria de trabajo (Xiong et al., 2014), y parece que el incremento de la ratio α/θ durante las sesiones va ligado a una disminución en amplitud en ambas bandas (Egner & Gruzelier, 2004b). También fue aplicado en un estudio sobre un grupo de cirujanos, donde obtuvieron mejoras generales de eficacia y disminución de ansiedad en el quirófano (Ros et al., 2009).

Otros protocolos utilizados han ido dirigidos a la potenciación de las frecuencias altas de la banda α y su desincronización (Zoefel et al., 2011; Escolano et al., 2014), que podría estar relacionado con efectos positivos sobre la memoria de trabajo (Nan et al., 2012) y un buen rendimiento cognitivo (Hanslmayr et al., 2006).

En cuanto a la banda de frecuencia θ , su función depende mucho de la localización cortical que elijamos. Por ello, aunque su predominancia se asocia con disminución del arousal y somnolencia, también se la ha relacionado con el aprendizaje, procesos de memoria y atención, potenciación a largo plazo y consolidación de la memoria durante el sueño. También hay estudios dirigidos a potenciar la banda θ en zonas frontales medias (Wang & Hsieh, 2012;

Enriquez-Geppert et al., 2014ab), zonas centrales (Vernon, 2003) y en la corteza posterior (Reiner et al., 2014).

1.5.6.1.4 Otros protocolos

En los últimos años aumentan los estudios cuyos protocolos de regulación de la actividad cerebral se realizan con rtfMRI, estimulando la conectividad entre zonas de la corteza cerebral, con el objetivo de mejorar la atención visuo-espacial (Koush et al., 2013), las redes de atención (Lee et al., 2012), u otras redes funcionales (Megumi et al., 2015; Scharnowski & Weiskopf, 2015).

Otro grupo de investigación ha realizado un protocolo de NFB con EEG y rtfMRI simultáneamente, dirigido a incrementar la banda α con el fin de provocar bienestar y mejora de ánimo (Zotef et al., 2014).

1.5.6.2 Personas mayores sanas

La estimulación de la función cognitiva mediante la técnica de NFB en personas mayores con un envejecimiento fisiológico es en la actualidad una aplicación en auge y que genera un gran interés, ya que el envejecimiento de la población es un problema actual que se va agravando con los años y una buena función cognitiva en las personas mayores preserva su autonomía y además supone una mejora de la calidad de vida.

Aún hay pocos estudios sobre el campo, aunque los resultados existentes son prometedores y puede extraerse una primera conclusión: la edad no es un factor excluyente para que se produzca un aprendizaje mediante NFB (Gruzelier, 2014a), por lo que es necesaria más investigación para encontrar los protocolos y la forma de aplicación más adecuada.

Un estudio pionero en el campo fue el realizado por el grupo de Angelakis (2007), se centraron en el incremento del pico de la frecuencia α , el cual se ve disminuido de manera natural con la edad. Tras 30 sesiones de entrenamiento en zonas frontales y parietales observaron que el aumento del pico de la banda de frecuencia α iba acompañado de mejoras en la velocidad de procesamiento cognitivo y en la función ejecutiva en comparación con el grupo control, al que sometieron a un entrenamiento de aumento de la amplitud de la banda α . En el grupo control observaron pequeñas mejoras en la memoria de trabajo, verbal y visual. Determinaron que los efectos de este protocolo podrían ser similares a los del protocolo de incremento de la ratio SMR/ θ , aunque la muestra era pequeña y los resultados deben interpretarse con precaución (Angelakis et al., 2007).

En un estudio posterior, igualmente dirigido al incremento de α en zonas centrales de la corteza y con una muestra mayor, observaron que tras 4 sesiones de NFB el grupo era capaz de incrementar la potencia de la banda α y también la ratio α/θ , cosa que no conseguían ni el grupo control, ni otro grupo que realizó ejercicios de relajación. No obtuvieron diferencias en cuanto a niveles de estrés y ansiedad, y no observaron mejoras en la memoria en el grupo que realizó NFB, lo cual achacaron al número reducido de sesiones realizadas (Lecomte & Juhel, 2011).

Otro estudio interesante es el que realizó Becerra y colaboradores (2012), donde seleccionaron a un grupo de mayores con función cognitiva normal, aunque con valores de potencia absoluta de la banda θ por encima de los datos normativos para su edad, lo cual relacionaron con riesgo

de deterioro cognitivo en personas mayores. Formaron dos grupos, uno realizó 30 sesiones de NFB con refuerzo auditivo tras la disminución de la potencia absoluta de la banda θ en los electrodos elegidos, mientras que el grupo control recibió el refuerzo de manera aleatoria, un falso *feedback*. Los resultados mostraron una disminución de la potencia absoluta y relativa de la banda θ en las zonas elegidas y un incremento en la potencia de la banda α , unido a una mejora en la atención y la memoria en el grupo que realizó el NFB. El grupo control mostró también una disminución en la potencia relativa de la banda θ y un aumento de la potencia relativa de la banda α , junto con mejoras cognitivas en atención y memoria, lo cual relacionaron con un efecto placebo del falso NFB.

Respecto a la banda de frecuencia θ , en otro estudio cuya finalidad fue incrementar su amplitud en la zona frontal media, aplicaron 12 sesiones en el electrodo Fz en dos grupos, uno de jóvenes y otro de mayores. Ambos grupos consiguieron autorregular esta banda en situación basal, pero en el grupo de mayores hubo mejoras en la orientación, atención y memoria de trabajo, mientras que los jóvenes únicamente consiguieron ligeras mejoras en función ejecutiva (Wang & Hsieh, 2013).

En relación con las bandas de frecuencias más rápidas, Staufenbiel y colaboradores (2014) realizaron un estudio comparativo en el que aplicaron un protocolo de incremento de la banda γ y otro de incremento de la banda β en dos grupos de mayores. Realizaron 8 sesiones con *feedback* de tipo auditivo sobre el electrodo Fz, con unos resultados que mostraron incrementos en la potencia de ambas bandas de frecuencia, aumento de la banda β en el protocolo sobre la banda β , y de la banda γ y banda β en el protocolo sobre la banda γ , aunque no consiguieron relacionar estos aumentos con ninguna mejora cognitiva. Sin embargo, otro grupo de investigadores realizó un protocolo de incremento de 3 frecuencias concretas dentro de la banda β (12, 18 y 21 Hz) sobre los electrodos centrales C3, Cz y C4 mediante *feedback* visual basado en un sistema BCI de imaginación de movimiento. En solo 5 sesiones de dificultad creciente, observaron que el grupo que realizó la terapia presentó mejoras cognitivas en el área visuo-espacial, en lenguaje oral y en la memoria respecto al grupo control (Gómez-Pilar et al., 2016).

Otros tipos de *feedback* han sido efectivos en personas mayores, como el dirigido a aumentar la estabilidad y reducir el riesgo de caídas (Kang, 2013), y el campo está comenzando a ampliarse a las nuevas tecnologías, con protocolos aplicados mediante fMRI en tiempo real (Rana et al., 2016).

1.5.7 Aplicación del NFB en personas mayores con deterioro cognitivo asociado principalmente a demencias neurodegenerativas

Una de las consecuencias directas del envejecimiento de la población es el aumento de incidencia de las enfermedades en las que la edad supone un factor de riesgo importante, como es el caso de las demencias neurodegenerativas, especialmente la EA. En las demencias, el deterioro funcional y estructural es progresivo, en las primeras fases de la enfermedad solo se ven afectadas algunas funciones cognitivas, principalmente la memoria, pero el paciente sigue teniendo facultades para realizar casi cualquier actividad física y cognitiva, por lo que es posible que su cerebro, a pesar de comenzar a presentar fallos cognitivos y cambios estructurales siga conservando cierta plasticidad. Las terapias no farmacológicas están dirigidas a la estimulación

cognitiva de estos pacientes en las primeras fases de demencia y también en aquellos diagnosticados de DCL (los cuales presentan una alta probabilidad de progresar a demencia), y han demostrado efectividad a la hora de retrasar el avance del deterioro cognitivo y social. Es aquí donde tiene cabida el NFB, con una diana más específica, como son las modificaciones en la actividad eléctrica cerebral, principalmente la disminución de la potencia de las ondas de baja frecuencia y el incremento de la potencia de la banda β , con el fin de estimular los circuitos neuronales participantes en diversas tareas cognitivas y frenar o atenuar los síntomas que ocasionan la neurodegeneración y la pérdida de funcionalidad (Mirmiran et al., 1996).

Hay muy pocos estudios publicados sobre este campo y los resultados no son aún concluyentes, pero es una prometedora aplicación de la técnica de NFB que supondría grandes ventajas para la calidad de vida de estos pacientes, para la de sus familias y para otros aspectos socio-económicos asociados a esta nueva “gran epidemia” del Siglo XXI que es la EA, junto el resto de demencias neurodegenerativas.

Un pequeño e incompleto estudio fue pionero en este campo, un poster presentado por Berman y Frederick (2010), donde aplicaron sobre 16 pacientes un protocolo dirigido a incrementar las frecuencias de β entre los 10-18 Hz, y disminuir las frecuencias lentas entre los 0 y los 8 Hz y la franja entre los 22 y los 35 Hz. El *feedback* se aplicó sobre aquellos electrodos que en cada paciente mostraban valores de amplitud de estas frecuencias desviadas de los establecidos como normales en una base de datos. La eficacia del protocolo la evaluaron en base a los resultados de una batería de test cognitivos realizados antes y después del protocolo, donde observaron mejoras significativas en la memoria y función ejecutiva del grupo que realizó el protocolo. No analizaron los datos neurofisiológicos sobre los posibles cambios en los valores de amplitud de las frecuencias estimuladas o inhibidas.

En otro estudio en pacientes con demencia, aplicaron un protocolo de NFB en 9 pacientes con la EA y 11 pacientes con demencia vascular. La elección de las bandas de frecuencia y la localización del entrenamiento fue individualizada, es decir que tras un análisis cuantitativo del EEG de cada uno de los pacientes ajustaron el protocolo de manera individualizada, aunque de forma general estaban dirigidos a la inhibición de las bandas θ , δ y α , junto con el incremento de la banda β . Las localizaciones elegidas fueron principalmente en zonas frontales, centrales y occipitales. Los pacientes realizaron una media de 35 sesiones y tras ello evaluaron los resultados mediante la aplicación del test MMSE. Todos los sujetos mostraron mejoras en su puntuación, tanto los pacientes con la EA como los que presentaban demencia vascular, con resultados estadísticamente significativos y achacables a la intervención mediante NFB, aunque el estudio no contó con un grupo control. Los autores defienden que el NFB podría ejercer un efecto modulador de las principales redes funcionales, la red por defecto, la red saliente y la red central ejecutiva (Sitaram et al., 2017), regulando la conectividad entre ellas y consecuentemente generando mejoras de los síntomas de multitud de patologías, entre ellas la demencia (Surmeli et al., 2016).

Otro estudio realizado en pacientes con la EA comparó la efectividad del NFB frente a la obtenida mediante el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa, la opción farmacológica más común. El protocolo estaba diseñado de manera individualizada para cada paciente, al igual que en el anterior estudio, y realizaron un total de 20 sesiones a cada paciente. Analizaron la eficacia mediante una batería de test neuropsicológicos, donde determinaron que el grupo que realizó

las sesiones de NFB obtuvo mejoras en la memoria, manteniéndose el resto de funciones cognitivas estables, mientras que el grupo tratado farmacológicamente empeoró en todas las funciones evaluadas excepto en orientación temporal. No analizaron los resultados a nivel electrofisiológico ni afectivo, lo cual queda pendiente, aunque los resultados preliminares resultan muy prometedores (Luijmes et al., 2016).

Por último, un estudio reciente, en este caso con 127 pacientes diagnosticados de DCL, emplearon un programa de entrenamiento cerebral de 12 semanas de duración en el que aplicaron varias intervenciones simultáneas: entrenamiento cognitivo, mejora de los hábitos diarios respecto a actividad física y dieta y también NFB. Al final de la intervención observaron una mejora significativa en al menos 3 áreas cognitivas (de las 10 que evaluaron) en el 84% de los pacientes, de los cuales, aquellos con menos edad y mejores puntuaciones cognitivas al inicio mostraron una mayor mejora. El estudio se complementa con un análisis a posteriori mediante resonancia magnética de 17 de los pacientes, y en 9 de ellos observaron un incremento de al menos un 1% en el volumen del hipocampo, y 3 más no presentaron progresión en la atrofia esperada (Fotuhi et al., 2016).

Los estudios existentes en este campo coinciden en que hay mejoras cognitivas en ciertas funciones tras la aplicación de diferentes protocolos de NFB, protocolos en todos los casos individualizados en función de las características electrofisiológicas de cada paciente. No hay datos sobre lo que ocurre electrofisiológicamente en estos pacientes al aplicar la técnica NFB.

2. JUSTIFICACIÓN

La atención es un complejo proceso de discriminación que acompaña todo el procesamiento cognitivo, filtrando información en función del interés y asignando recursos para facilitar la adaptación interna del organismo en función de las demandas externas (Reategui, 1999). La mejora de las capacidades atencionales puede suponer un beneficio a la hora de realizar otras tareas, tanto motoras como cognitivas. La función atencional se sustenta sobre una serie de redes neuronales de la corteza cerebral, y por tanto su efectividad depende de la eficacia de estas redes, que a su vez condicionan la óptima conectividad entre los diferentes puntos de la red. La función cerebral puede ser estudiada y medida en términos electrofisiológicos, como a través de la potencia de las bandas de frecuencia, la relación y distribución de ellas o la coherencia. Estas variables fisiológicas son medibles mediante el EEG, y constituyen dianas de actuación de la técnica de estimulación mediante retroalimentación, el NFB. Por tanto, podría entrenarse y optimizarse la función atencional mediante un protocolo de NFB dirigido a tal fin.

Las redes funcionales de la corteza cambian desde la juventud a la vejez, ya que se modifican los recursos de los que disponen y deben adaptarse para tratar de conseguir un rendimiento óptimo. En ocasiones deben enfrentarse a procesos patológicos ligados al envejecimiento, como en el caso de las demencias neurodegenerativas. La aplicación de la terapia de NFB dirigida a mejora atencional podría tener efectos beneficiosos en personas sanas, en jóvenes y en mayores, mejorando el rendimiento gracias a la optimización de las redes funcionales, pero podrían obtenerse resultados positivos en personas con deterioro cognitivo patológico, ayudando a las redes a recuperar parte de la funcionalidad perdida a través de la optimización de los recursos de los que disponen, y a pesar del proceso neurodegenerativo presente.

Los estudios existentes sobre el efecto producido en la función cerebral por la técnica de retroalimentación mediante NFB presentan resultados con una gran variabilidad, en muchos casos reflejados únicamente en términos de mejoras en la puntuación en los test neurocognitivos tras la intervención mediante NFB. Consideramos necesarios más estudios que evalúen la efectividad de la terapia en términos electrofisiológicos, a nivel general, no solo en los puntos o electrodos retroalimentados, y que aporten más datos sobre en qué situaciones se obtiene una mejora cognitiva y cuáles son las características idóneas de los protocolos aplicados.

Es probable que el cerebro, en diferente situación y con diferentes recursos, responda de manera diferente ante una misma tarea, y por tanto, los cambios que pueda producir la aplicación de la terapia de NFB sean diferentes, así como los procesos neuronales, en este caso reflejados en variables neurofisiológicas, que se ponen en funcionamiento o intervienen durante la realización de dicha tarea. Por ello, proponemos la aplicación de un mismo protocolo de NFB, dirigido al incremento de los procesos atencionales en tres grupos de intervención diferentes, dos grupos de personas sanas, uno de jóvenes y otro de mayores, y un grupo de personas mayores con deterioro cognitivo. Nuestra hipótesis es que los cambios a nivel electrofisiológico podrían ser más pronunciados o relevantes cuando el objetivo de la intervención es el restablecimiento de la función, es decir en personas mayores con deterioro cognitivo, que en el caso de buscar una mejora de rendimiento, como en personas sanas, tanto jóvenes como mayores.

En cualquier caso, el análisis electrofisiológico de los cambios producidos en cada uno de los grupos tras la aplicación de un mismo protocolo de NFB, en este caso de incremento de los procesos atencionales, podría aportar datos muy interesantes tanto del efecto de la

intervención, como de las diferencias mostradas entre los grupos a la hora de realizar una misma tarea mientras reciben retroalimentación, condicionadas en este caso por la edad y por la existencia de un deterioro cognitivo asociado a un proceso neurodegenerativo.

De obtenerse resultados positivos, es decir cambios observables a nivel de actividad eléctrica cerebral, la elaboración de protocolos dirigidos a una mejora de la función cognitiva podría aplicarse a varios niveles: mejora de rendimiento cognitivo en general o como actividad preventiva en personas mayores en lo que podría considerarse una gimnasia cerebral cuyo fin es mantener “en forma” el cerebro y retrasar la posible aparición de deterioro cognitivo o procesos de demencia. Por último, su aplicación como terapia no farmacológica en pacientes en estados iniciales de demencia, con el fin de retrasar el desarrollo de la enfermedad, ralentizar el declive cognitivo y consecuentemente mejorar la calidad de vida del paciente durante el mayor tiempo posible.

Los resultados previos son esperanzadores, además se trata de una técnica no invasiva, económica a medio y largo plazo, y existe la posibilidad de individualizarla y adaptarla a las necesidades de cada persona, aspecto de gran utilidad considerando la gran variabilidad existente entre los casos de deterioro cognitivo, e incluso del mismo paciente en días diferentes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

Estudiar a nivel electrofisiológico los mecanismos que participan o pueden participar en el incremento de la actividad cerebral y relacionados con la estimulación y mejora, mediante NFB, de la eficacia y capacidad de los recursos atencionales.

Valorar la eficacia y aplicabilidad estandarizada de los protocolos de entrenamiento mediante NFB dirigidos a una mejora atencional, a nivel de mejora de rendimiento en personas sanas, pero principalmente en personas mayores con un deterioro cognitivo leve (DCL) y en personas en las primeras fases de demencias neurodegenerativas.

En base a los resultados obtenidos se podrá evaluar cómo de entrenable es un cerebro joven, uno envejecido y uno afectado por deterioro cognitivo, y por tanto su capacidad plástica y de aprendizaje. Los resultados también podrían aportar datos sobre el efecto que ejerce la retroalimentación mediante NFB tanto a nivel local como general en el funcionamiento del cerebro, si es posible la normalización de los parámetros EEG diana de la actuación y las consecuencias en otros puntos de la corteza cerebral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las diferencias electrofisiológicas en el EEG en estado de reposo entre los 3 grupos a través de varios tipos de variables para obtener así una información más amplia y detallada de éstas.
2. Cuantificar los cambios que provoca la realización del protocolo de NFB de incremento de los niveles de atención focalizada en el EEG basal durante una única sesión, es decir el aprendizaje intra-sesión en cada uno de los 3 grupos.
3. Comparar las variables electrofisiológicas estudiadas registradas durante la fase de retroalimentación de una sesión de NFB entre los 3 grupos.
4. Estudiar los cambios electrofisiológicos en el EEG derivados de la realización de 10 sesiones del protocolo de NFB, tanto en situación de reposo como durante la ejecución de la tarea atencional retroalimentada mediante NFB entre la sesión inicial y la sesión final, es decir, el aprendizaje inter-sesión.
5. Comparar los posibles cambios inter-sesión, tanto tónicos como fásicos, entre el grupo de jóvenes, donde el entrenamiento iba dirigido a una mejora del rendimiento, respecto a los posibles cambios en el grupo de mayores con deterioro cognitivo, donde el objetivo es restablecer, en la medida de lo posible, la funcionalidad óptima de los procesos atencionales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Este trabajo consiste en un estudio electrofisiológico de la actividad cortical y las posibles modificaciones que sobre ella pueda generar una intervención mediante NFB. El estudio consiste en la realización de un número determinado de sesiones compuestas por un protocolo de NFB y dos registros basales, uno previo y otro posterior a la intervención con dicho protocolo. La terapia de NFB se aplicó a 3 poblaciones diferentes, consistentes en un grupo de jóvenes, otro grupo de mayores sanos y un tercer grupo de personas con DCL. Todos los individuos de los tres grupos recibieron el mismo protocolo de intervención y en las mismas condiciones experimentales. Para evaluar los efectos de la intervención mediante este protocolo de NFB sobre la actividad eléctrica cerebral, se analizó la situación previa (PRE) de cada grupo, que será comparado con la situación posterior (POST) propio grupo, por lo que cada grupo será su propio grupo control. El estudio de la situación posterior a la intervención respecto a la situación previa se aplicó tanto al estudio de una única sesión (intra-sesión), como al posible efecto o cambio resultante de la realización de un número concreto de sesiones (inter-sesión).

Se compararon entre los 3 grupos ciertos aspectos, como el EEG basal en situación de reposo previo a la intervención y el EEG durante la ejecución, para observar el rendimiento y cambios producidos durante una sesión concreta y las posibles diferencias entre ellos.

4.2 Participantes

El número total de participantes en el estudio fue de 109, que fueron divididos en función de unos criterios concretos en 3 grupos, el grupo de Jóvenes (J), el grupo de Mayores (M) y el grupo de Mayores con deterioro cognitivo (MD).

El grupo J estuvo formado por un total de 30 individuos, de los cuales 20 eran mujeres y 10 hombres, con una media de edad de $23,9 \pm 4,7$ años. Los criterios de inclusión del grupo J fueron que tuvieran edades comprendidas entre los 18 y los 35 años, no presentar diagnóstico de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, no estar en tratamiento con fármacos psicoestimulantes o psicótropos, ni ser consumidores de sustancias estupefacientes. Del grupo J, un total de 25 individuos completaron al menos 10 sesiones del protocolo de NFB. Los individuos que componen este grupo fueron universitarios de la Universidad de Salamanca.

El grupo M estaba constituido por un total de 36 individuos, 28 mujeres y 8 hombres, con edades comprendidas entre los 66 y los 91 años, y una media de edad de $77,4 \pm 5,7$ años. Los criterios de inclusión del grupo M fueron que tuvieran una edad superior a los 65 años, no padecer de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, entre ellas depresión o trastorno de ansiedad, ni haber sufrido accidentes cardiovasculares previos, así como no haber sido diagnosticados o haber sospecha de sufrir deterioro cognitivo. Fueron excluidos 8 individuos de este grupo, 5 mujeres y 3 hombres, por no cumplir alguno de los criterios de inclusión. Del grupo M, únicamente 8 individuos completaron al menos 10 sesiones del protocolo de NFB, por lo que este grupo no fue incluido en el análisis correspondiente a la observación de los efectos y cambios electrofisiológicos tras la realización de 10 sesiones, aunque los datos si fueron considerados en el análisis del EEG basal, y en el análisis de una única sesión y así como en la comparación entre los grupos.

Por último, el grupo MD estuvo compuesto por un total de 41 individuos, 11 hombres y 30 mujeres, con edades comprendidas entre los 75 y los 94 años, y una media de edad de $81,8 \pm 5,6$ años. Los criterios de inclusión de este grupo fueron que presentarán una edad superior a los 65 años y un diagnóstico de deterioro cognitivo, fueron incluidos individuos con diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) y también aquellos en fase leve y moderada de demencia neurodegenerativa tipo EA. El medio y criterio de evaluación del deterioro cognitivo fue la adaptación en castellano del test *Mini Mental State Examination* (MMSE), el Mini Examen Cognoscitivo o MEC, en su versión de 30 puntos como máxima puntuación, en el cual se considera como deterioro cognitivo o demencia leve a moderada una puntuación entre los 24 y los 10 puntos. El grupo presentó una media de puntuación en el MEC de $19,2 \pm 4,2$ puntos. Los individuos no debían tener antecedentes de accidentes cardiovasculares u otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Del grupo MD, un total de 30 individuos completaron al menos 10 sesiones del protocolo de NFB.

Todos los participantes, y en el caso de aquellos con deterioro cognitivo algún familiar, fueron informados sobre todos los aspectos del estudio, los objetivos y el procedimiento, así como de la posibilidad de abandonarlo en cualquier momento, y todos ellos firmaron el consentimiento informado correspondiente (Anexo I). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Salamanca y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Los registros fueron realizados en diversas localizaciones, todas ellas debían presentar unas características, concretamente que fueran espacios reducidos y aislados, sin elementos distractores ni ruidos ambientales, o aparatos que pudieran provocar cualquier tipo de interferencia en el registro. El grupo J realizó los registros en el laboratorio de neurofisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca entre octubre de 2014 y octubre de 2016. Los individuos pertenecientes al grupo M fueron seleccionados en varios centros de Salamanca, como el Centro de día San Juan de Mata (noviembre de 2012 a diciembre de 2013), la Residencia Jesán (mayo a junio de 2015) y en la Residencia Usera (septiembre a noviembre de 2015). Los registros fueron realizados en diferentes salas habilitadas para ello en cada uno de los centros. Por último, los participantes del grupo MD pertenecían o acudían a diferentes centros de día y centros de mayores, entre ellos el Centro de Referencia Estatal de Alzheimer en Salamanca (CREA) entre enero y abril de 2013, el Centro de día de AFA Segovia (Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer), durante mayo de 2013, la Residencia Jesán, entre mayo y junio de 2015 y 2016, la Residencia Usera, entre septiembre y noviembre de 2015, y la Residencia y Centro de día de AFA Salamanca, entre febrero y marzo de 2016.

4.3 Diseño del protocolo de NFB

El protocolo de NFB fue diseñado con el objetivo de incrementar los niveles de atención focalizada de los participantes a través de la estimulación de las redes involucradas en los procesos atencionales, buscando su optimización y aumento de eficacia. Para ello nos basamos en el protocolo más habitual y de eficacia demostrada en TDAH, el incremento de la ratio entre las bandas de frecuencia β y θ , con aumento de la banda de frecuencia β (15-25 Hz) y disminución de la banda de frecuencia θ (4-8 Hz). Dado que el deterioro cognitivo patológico, asociado a procesos patológicos neurodegenerativos, como en DCL y demencias, ha sido

relacionado con una ralentización del EEG, con incremento de la potencia de bandas lentas respecto a las bandas rápidas, concretamente de la banda β , nuestro protocolo también tuvo como diana la disminución de la banda de frecuencia δ (0,5-4 Hz). Por tanto, el objetivo de nuestro protocolo de NFB fue el incremento de la banda de frecuencia β respecto a las bandas de frecuencia más lentas, θ y δ .

El electrodo elegido para realizar la retroalimentación fue el frontal derecho F4, ya que a pesar de que las redes atencionales se extienden prácticamente por toda la corteza, sobre todo en zonas fronto-parietales, donde se han observado mayores incrementos de las bandas lentas es en zonas prefrontales y frontales. Seleccionamos finalmente F4 con el objetivo de evitar posibles artefactos musculares de electromiografía o del movimiento de los ojos, más presentes en zonas prefrontales más anteriores.

La intervención consistió en la realización de un número concreto de sesiones por parte de cada uno de los individuos. Las sesiones, con una duración de 15 minutos, consistieron en un primer registro de la actividad basal de 3 minutos de duración, con ojos cerrados (OC) y ojos abiertos (OA). Tras el registro basal se inició el protocolo de NFB de 9 minutos de duración, consistente en 30 ciclos activos durante los que el participante recibía la señal de *feedback* al llegar al objetivo electrofisiológico buscado, intercaladas con fases no activas en las que independientemente de la actividad EEG del participante, éste no recibía ningún tipo de *feedback*. Finalmente, tras la finalización del protocolo de NFB, otro registro basal de 3 minutos de duración, al igual que el inicial, con ojos abiertos y cerrados.

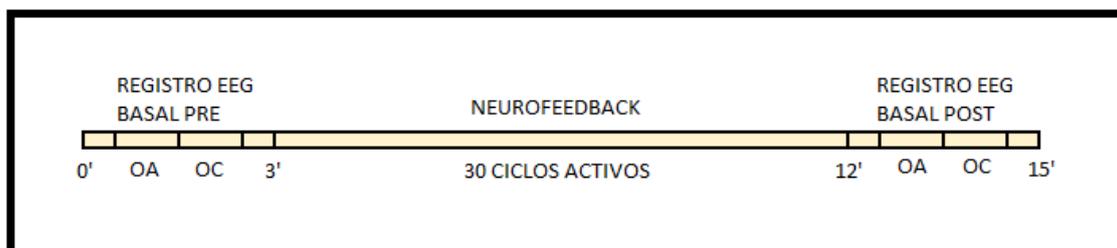


Fig. 12. Diagrama de tiempo de una sesión. Minuto 0' a 3' registro EEG basal pre (30''-1'30'' OA; 1'30''-2'30'' OC), minuto 3' a 12' NFB consistente en 30 ciclos activos en los que el individuo recibe el *feedback*, y del minuto 12' a 15' registro basal post (12'30''-13'30'' OA; 13'30''-14'30'' OC).

Durante toda la sesión el sujeto estaba sentado delante de una pantalla en la que se visualizaba el sistema diseñado para devolver al participante información sobre cierta parte de su actividad eléctrica cerebral, una esfera sólida girando en el interior de otra esfera de mayor tamaño y hueca, ambas sobre un fondo fijo con diversos colores y formas abstractas. Durante la sesión, aparecían algunos mensajes en la proyección, indicando el inicio de la sesión, cuando debía cerrar los ojos el participante durante el registro basal, y el final del periodo de NFB, así como un mensaje de la necesidad de permanecer inmóvil, en silencio y relajado durante los 15 minutos de sesión.

El medio elegido para que el individuo recibiera el *feedback* fue visual, mediante un código de colores en ambas esferas. Durante los periodos de registro basal y las fases inactivas del NFB ambas esferas presentan color azul. Durante los 30 ciclos activos del NFB las esferas pueden presentar 3 colores diferentes, el rojo, que indica que el participante no está superando el umbral establecido como objetivo, el color amarillo que indica que está en torno al umbral, y

por último el color verde, el cual representa la consecución del objetivo establecido y constituye la señal de *feedback* positivo y por tanto informa al participante que ha superado el umbral. Al llegar al umbral o sobrepasarlo, la esfera no solo cambia de color, si no que se desplaza hacia el centro de la esfera hueca, girando en un radio muy pequeño al ser amarilla, y completamente inmóvil en el centro de la esfera hueca al conseguir llegar al objetivo, es decir al color verde. Los ciclos tienen una duración aproximada de 13 segundos, tras los cuales el protocolo pasa a la fase inactiva representada por las esferas de color azul, las fases inactivas tienen una duración aproximada de 5 segundos. La señal de *feedback* o retroalimentación positiva es prácticamente instantánea, ya que el umbral, determinado por la ratio entre la banda β y las bandas lentas θ y δ se actualiza cada segundo. El participante no recibe en ningún momento ningún tipo de *feedback* o señal auditiva.

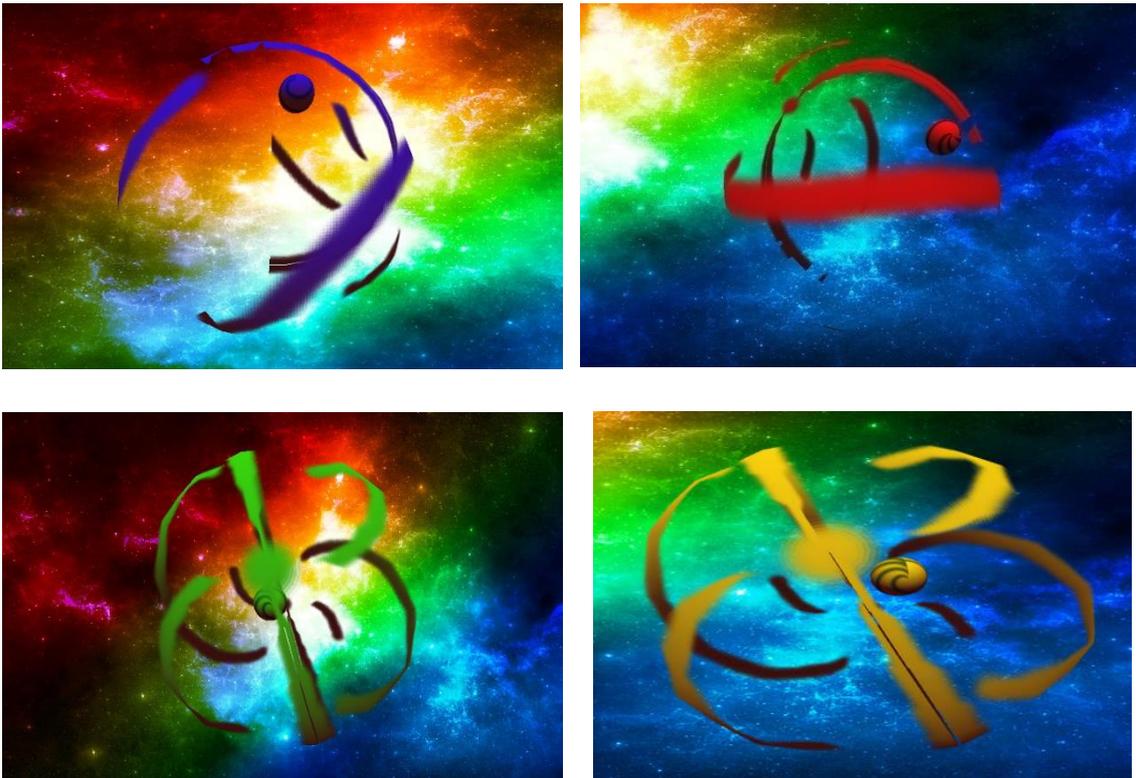


Fig. 13. Proyección diseñada para el protocolo de NFB, con el código de colores mediante el cual el participante en la sesión conoce cuando hay ciclos activos, y recibe el *feedback* positivo que indica que ha alcanzado el umbral objetivo.

El desarrollo de la sesión y el protocolo fue el mismo independientemente del número de sesión del que se tratara, pero el protocolo presenta la opción de ajustar la dificultad, es decir el valor umbral para recibir retroalimentación. La dificultad era ajustada en cada sesión e individuo en función de su actividad EEG con el fin de que éste reciba suficiente *feedback* positivo como para que se produjera aprendizaje y mantuvieran la motivación. Se realizó una única sesión al día y se trató de que no pasaran más de 3 días entre la realización de una sesión y la siguiente por parte de los participantes.

4.4 Material y procedimiento

Los lugares o salas que fueron habilitados para realizar las sesiones estaban aislados, para evitar cualquier tipo de distracción o ruido. Para la proyección del *feedback* se utilizó una pantalla de proyección, delante de la cual se sentaba el participante, en una silla cómoda y con respaldo.

En primer lugar, era colocado el sistema de registro EEG, en este caso un casco Emotiv EPOC® de 16 electrodos, 14 canales de registro EEG (AF3, AF4, F3, F4, F7, F8, FC5, FC6, P7, P8, T7, T8, O1 y O2) y 2 electrodos de referencia (P3 y P4), todos ellos situados según el Sistema Internacional 10-20. Los electrodos de este sistema son de contacto y de tipo salino, por lo que no fue necesario la utilización de ningún gel, tan solo una pequeña aplicación de solución salina para lograr el correcto contacto de los electrodos con el cuero cabelludo. Es posible visualizar si el contacto es correcto mediante un software específico y corroborar que hay una impedancia menor a 5Ω para obtener así una señal de buena calidad. La señal EEG registrada, con una frecuencia de muestro de 128 Hz, es enviada inalámbricamente a un receptor Bluetooth colocado en el ordenador. El Emotiv EPOC® cuenta con un sistema de cancelación de ruido en sus electrodos referenciales y un filtro para las frecuencias de 50 y 60 Hz.

Las únicas indicaciones dadas a los participantes fueron el significado de cada uno de los colores que podían presentar las esferas y los tiempos de cada fase de la sesión, así como la necesidad de permanecer en silencio, con una expresión facial y una posición relajada, erguido y sin moverse. Respecto a las estrategias para la consecución de los objetivos, solo se les dio la indicación de permanecer atentos a la esfera y evitar todo tipo de distracciones externas o internas. Antes de comenzar las sesiones los participantes firmaron el consentimiento informado y se les comunicó la necesidad de no tomar bebidas estimulantes con cafeína dos horas antes de la sesión, y no aplicarse laca, gomina u otros productos en el pelo que pudieran dificultar el registro correcto de los datos.



Fig. 14. Sistema de registro Emotiv EPOC® y localización de los 14 electrodos de registro y los dos electrodos referenciales. Tomado de la Web de Emotiv.

Tras comenzar el registro EEG, la señal amplificada y digitalizada era procesada, visualizada y grabada en el ordenador en tiempo real mediante el programa *BioExplorer* (versión 1.6 v1 1.6.3.650), de la compañía *CyberEvolution, Inc.* El diseño de *BioExplorer* para el protocolo permitía observar la señal de cada uno de los electrodos, y el valor de la ratio que definía el umbral de *feedback*, así como de ajustar la dificultad adecuada para cada participante y en cada sesión. El programa *BioExplorer* estaba conectado con el software mediante el cual el

participante recibía el *feedback*, es decir, la visualización de las esferas, el cual devolvía la información correspondiente al electrodo que estaba recibiendo el *feedback*, F4, a dicho participante. Al finalizar los 15 minutos de sesión se comprobaba que todos los electrodos siguieran estando correctamente conectados.

Todos los datos referentes a la sesión, como las interferencias o artefactos en la señal de alguno de los electrodos, las interrupciones durante la sesión, el movimiento del participante (tos, estornudos, etc.), o cualquier otra incidencia, fueron debidamente documentados para tenerlos en cuenta en la posterior extracción de los datos electrofisiológicos del registro.

4.5 Extracción y tratamiento de datos

La extracción de datos obtenidos durante las sesiones se realizó mediante el software *BioReview* (versión 1.6 v1 1.6.3.650), también de *CyberEvolution*, Inc. Se diseñaron dos protocolos de extracción de datos, el primero de ellos dirigido al análisis espectral de los datos, donde se consideraron variables como la amplitud de bandas de frecuencia, las ratios o relación entre potencia ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) de bandas de frecuencia, y frecuencias medias y dominantes de ciertos intervalos concretos. Estas variables fueron extraídas para los 8 electrodos frontales (AF3, AF4, F3, F4, F7, F8, FC5, FC6), se utilizó un filtro *Butterworth*. Para evitar perder datos debido al filtro se solaparon ligeramente los intervalos de frecuencias. Fueron las siguientes, con las correspondientes abreviaturas utilizadas posteriormente en la exposición de resultados:

- Amplitud de las bandas de frecuencia (μV):
 - Delta (δ): 1,5-4,5 Hz
 - Theta (θ): 3,5-8,5 Hz
 - Alfa (α): 7,5-12,5 Hz
 - Beta 1 (β_1): 11,5-18 Hz
 - Beta 2 (β_2): 17,5-25,5 Hz
 - Gamma (γ): 24-47 Hz
- Ratios de potencia entre bandas:
 - Ratio D1 (RD1): 7,5-15,5 Hz/1,5-4,5 Hz
 - Ratio D2 (RD2): 14,5-25,5/1,5-4,5 Hz
 - Ratio D3 (RD3): 24,5-47 Hz/1,5-4,5 Hz
 - Ratio T1 (RT1): 7,5-15,5/3,5-8,5 Hz
 - Ratio T2 (RT2): 14,5-25,5/3,5-8,5 Hz
 - Ratio T3 (RT3): 24,5-47 Hz/3,5-8,5 Hz
 - Ratio β/α (RBA): 12-25 Hz/8-12 Hz
 - Ratio γ/α (RGA): 25-47 Hz/8-12 Hz
 - Ratio γ/β (RGB): 25-47 Hz/12-25 Hz
- Frecuencia media y frecuencia dominante (Hz):
 - Frec. M1 (FM1) y Frec. D1 (FD1): Intervalo 7,5-15,5 Hz
 - Frec. M2 (FM2) y Frec. D2 (FD2): Intervalo 14,5-25,5 Hz
 - Frec. M3 (FM3) y Frec. D3 (FD3): Intervalo 24,5-47 Hz

Se extrajeron los datos en forma de valores medios y su desviación estándar para cada periodo considerado de la sesión: PRE OA, PRE OC, NFB, POST OA y POST OC. Se seleccionaron mediante inspección visual 30 segundos de cada fase con el fin de eliminar posibles artefactos o

interferencias de la señal. De la fase activa de NFB se tomó el total del tiempo (3'-12'), excepto en aquellos casos en los que se observara algún artefacto, en cuyo caso se tomó solo el periodo libre de interferencias.

En segundo lugar, se complementó el análisis espectral con un análisis de la coherencia EEG. El análisis espectral ofrece una valiosa información sobre la configuración topográfica de la energía del EEG en cada intervalo de frecuencias elegido, pero no aporta datos sobre las relaciones funcionales existentes entre las regiones de la corteza cerebral implicadas en la generación de esta actividad eléctrica oscilatoria. Mediante el parámetro de coherencia, puede estudiarse el grado de sincronización cortical entre la actividad registrada en dos localizaciones diferentes en los distintos intervalos de frecuencia, una medida cuantitativa del patrón de relaciones funcionales entre las distintas regiones corticales, las cuales se sustentan a nivel anatómico en la red de fibras que unen las diferentes áreas de la corteza. Un elevado grado de sincronización entre dos regiones, apuntaría, con un alto grado de probabilidad, a una relación funcional entre ambas regiones.

La coherencia se calcula a partir de la aplicación de la transformada rápida de Fourier, con la que se extrae la matriz de densidad espectral cruzada del periodo del EEG que estemos interesados en analizar. Dicha matriz contiene información cuantitativa sobre la relación existente entre los componentes de frecuencias elementales de la actividad eléctrica registrada de manera simultánea en las localizaciones elegidas en el cuero cabelludo, y a partir de ella puede calcularse la coherencia entre los pares de electrodos deseados a través de la siguiente fórmula:

$$C_{xy} = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{(P_{xx}(f) \cdot P_{yy}(f))}$$

La coherencia (C_{xy}) representa el cuadrado de la correlación entre la actividad eléctrica cerebral registrada desde dos derivaciones EEG cualesquiera ("x" e "y"), en un determinado intervalo de frecuencias (f). P_{xy} representa el valor de densidad espectral cruzada para ese par de señales, mientras que P_{xx} y P_{yy} son los valores de densidad autoespectral que muestran cada una de las señales consideradas. La coherencia no informa sobre la dirección de la relación sino sobre la consistencia de fase o sincronización en las dos señales EEG en el dominio de la frecuencia. Los valores de coherencia varían entre 0 y 1, donde el 0 indicaría total independencia entre las señales y el 1 una relación lineal perfecta entre las dos localizaciones. (Cantero et al., 2000).

Se extrajeron los datos correspondientes a la coherencia en las 5 bandas de frecuencia de la actividad eléctrica registrada en 4 pares de electrodos, dos interhemisféricos fronto-parietales (AF3-P7 y AF4-P8), y dos intrahemisféricos prefrontales y frontales (AF4-AF3 y F3-F4). Los intervalos de frecuencia tomados en este caso fueron los siguientes:

- Coherencia Delta (δ): 0,5-4 Hz
- Coherencia Theta (θ): 4-8 Hz
- Coherencia Alfa (α): 8-12 Hz
- Coherencia Beta (β): 12-25 Hz
- Coherencia Gamma (γ): 25-45 Hz

Se extrajeron los datos correspondientes a los valores medios de coherencia para las 5 bandas de frecuencia en cada periodo de la sesión, dividiendo en este caso el NFB en 3 periodos: PRE OA, PRE OC, NFB1 (3'-6'), NFB2 (6'-9'), NFB3 (9'-12'), POST OA y POST OC. Al igual que en el caso de las anteriores variables, se seleccionaron mediante inspección visual 30 segundos de cada fase con el fin de eliminar posibles artefactos o interferencias de la señal, y el total del tiempo de los 3 periodos considerados dentro del NFB (desechando artefactos e interferencias).

4.6 Análisis descriptivo y estadístico de resultados

Para el análisis descriptivo y estadístico se utilizó el programa Microsoft Excel 2013 y el software estadístico de datos R con la interfaz gráfica RKward, junto con el *plugin* RKTeaching de éste (Sánchez-Alberca, 2014).

Las pruebas estadísticas de comparación de valores medios utilizadas, fueron las pruebas paramétricas T de Student (2 grupos a comparar) y ANOVA (3 grupos), cuando las variables presentaban una distribución normal, y las pruebas no paramétricas test de Wilcoxon (2 grupos) y el test de Kruskal-Wallis (3 grupos), en caso de que alguno de los conjuntos de datos a comparar no presentara distribución normal. El test utilizado para comprobar la normalidad de los datos fue Shapiro-Wilk ($p > 0,05$ distribución normal).

Se consideraron 3 apartados de análisis independientes, el primero de ellos la comparación del registro EEG basal con ojos abiertos de los 3 grupos de individuos (J, M y MD), con el fin de definir diferencias entre ellos durante una misma situación, nueva para todos ellos. Se analizaron los datos del electrodo F4 y también se consideraron los valores medios de todos los electrodos frontales en conjunto.

En el segundo apartado se procedió al análisis de una sesión completa, de cada una de sus fases, en cada grupo por separado (J, M y MD). Se compararon los valores medios de las distintas variables en el PRE OA respecto al POST OA, mediante prueba T o test de Wilcoxon para muestras pareadas. También se compararon los valores medios entre los grupos para la fase NFB mediante ANOVA o test de Kruskal-Wallis.

Tanto el análisis del EEG basal, como de la sesión completa, fue sobre los datos recogidos durante la sesión número 2, al considerarse que la número 1 podría mostrar resultados modificados debido a la novedad y al proceso de familiarización con el protocolo y el sistema de *feedback*.

Por último, se analizó el cambio tras la realización de 10 sesiones, en el grupo J y en el grupo MD. En el grupo M completaron las 10 sesiones un número muy bajo de participantes por lo que no se consideró el análisis. En este apartado se comparó mediante prueba T o test de Wilcoxon para medidas repetidas el PRE OA de la sesión 2 con el de la sesión 10, y el NFB de la sesión 2 con el de la sesión 10 para observar posibles cambios en alguna de las variables o la acentuación de ciertos cambios en la sesión 10 en comparación con la sesión 2.

Los datos de coherencia se analizaron del mismo modo, en este caso para los 4 pares de electrodos seleccionados y considerando las 3 fases dentro del NFB.

Se consideraron cambios estadísticamente significativos aquellos cuya prueba de comparación estadística presentó un valor $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Tras el análisis de los registros EEG realizados a los participantes durante las sesiones de NFB exponemos a continuación los resultados obtenidos.

Este análisis consta de 3 apartados principales, en el primero de ellos presentamos las diferencias encontradas entre los 3 grupos de estudio en el EEG basal de la sesión 2 (la primera fue excluida debido a que la novedad y los procesos de familiarización pueden influir en los datos obtenidos). En el segundo apartado se expondrán los resultados del análisis de una sesión completa de NFB (concretamente la sesión número 2, considerada como la inicial) en cada uno de los grupos y se compararán los datos de los 3 grupos para observar el aprendizaje intra-sesión y las posibles diferencias entre grupos. Por último, se estudiará el posible aprendizaje inter-sesión mediante los resultados obtenidos de la comparación de la sesión número 2 frente a la sesión número 10 en el grupo de jóvenes, y también en el grupo de mayores con deterioro cognitivo.

En cada uno de los tres apartados del análisis, se expondrán primero los datos correspondientes al análisis espectral, definidos en el apartado de material y métodos. Se analizará la actividad registrada por el electrodo F4, la cual se seleccionó para la retroalimentación o *feedback* durante el NFB. En el apartado de resultados del análisis del EEG basal, se incluirán además los resultados de la comparación de los valores medios de las variables de todos los canales frontales en conjunto (AF3, AF4, F3, F4, F7, F8, FC5, FC6) entre los 3 grupos. Después se expondrán los resultados obtenidos en el análisis de la coherencia en las 5 bandas de frecuencia entre la actividad registrada en 4 pares de electrodos, dos fronto-parietales intrahemisféricos (AF4-P8 y AF3-P7) y dos pares interhemisféricos, uno prefrontal y otro frontal (AF4-AF3 y F4-F3).

La amplitud de las bandas de frecuencia aparece reflejada en microvoltios (μV) y los datos de frecuencia media y frecuencia dominante en Hertzios (Hz). Las ratios representan la relación entre las potencias, medidas como $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$, de dos intervalos de frecuencia.

Dada la gran variabilidad interindividual que presentan las variables estudiadas, y el hecho de que los conjuntos de datos no presentan en ocasiones una distribución normal, se ha procedido a utilizar los diagramas de cajas y bigotes para su representación. Estos diagramas aportan información sobre el valor mínimo y el máximo (representados por los bigotes), los percentiles 25 y 75 (límite inferior y superior de la caja), la mediana (representada en el interior de la caja), los valores atípicos y la simetría de la distribución. Dado que no se ha utilizado ningún método de transformación o normalización de los datos, los diagramas de cajas ayudan a observar los cambios en la distribución de los datos y las diferencias entre los grupos de estudio.

5.1 Análisis del registro EEG basal

En el presente apartado se analizaron los datos obtenidos del registro de la actividad EEG basal de un total de 86 participantes, 26 del grupo J ($24,3 \pm 4,8$ años), 22 del grupo M ($76,7 \pm 5,7$ años) y 35 del grupo MD ($80,6 \pm 6,7$ años). Se compararon los valores medios de las variables estudiadas durante el registro basal previo a la segunda sesión de NFB realizada. Los participantes se encontraban en situación de ojos abiertos y mientras contemplaban la misma pantalla que durante el NFB, visionando la aplicación diseñada para el protocolo, pero sin recibir ningún tipo de retroalimentación, de lo cual eran conscientes. Otra parte del registro basal se realizó en situación de ojos cerrados.

5.1.1 Análisis espectral

Se analizaron los datos del registro EEG previo a la intervención mediante NFB del canal F4, tanto en condición de ojos cerrados como ojos abiertos.

No se encontraron diferencias significativas en los valores medios de amplitud entre los 3 grupos para ninguna de las bandas de frecuencia. Sí que se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las ratios de potencia entre bandas mediante la aplicación del test de Kruskal Wallis. Con ojos abiertos las diferencias fueron en la ratio RD1 ($p=0,006$), RD2 ($p=0,001$) y RT1 ($p=0,002$) entre J-M y M-MD, y en RT2 ($p=0,005$) entre J-M. En estado de ojos cerrados, hubo diferencias en RD2 ($p=0,001$) y RT2 ($p=0,007$) entre J-M, en RT1 ($p=0,023$) entre M-MD, y en RBA ($p=0,002$) entre J-M y J-MD.

El grupo M presenta mayor potencia relativa de ondas rápidas respecto a la de las ondas lentas que los grupos J y MD. Por otro lado, el grupo J presenta mayor potencia relativa de la banda α respecto a la banda β que los dos grupos de mayores. Además, en la figura 15 podemos observar que el grupo J presenta menor dispersión en las ratios entre la potencia de bandas que los grupos de mayores, sobre todo con ojos abiertos, y en las ratios que relacionan la parte alta de las frecuencias de la banda β con las bandas de frecuencia lentas con ojos cerrados.

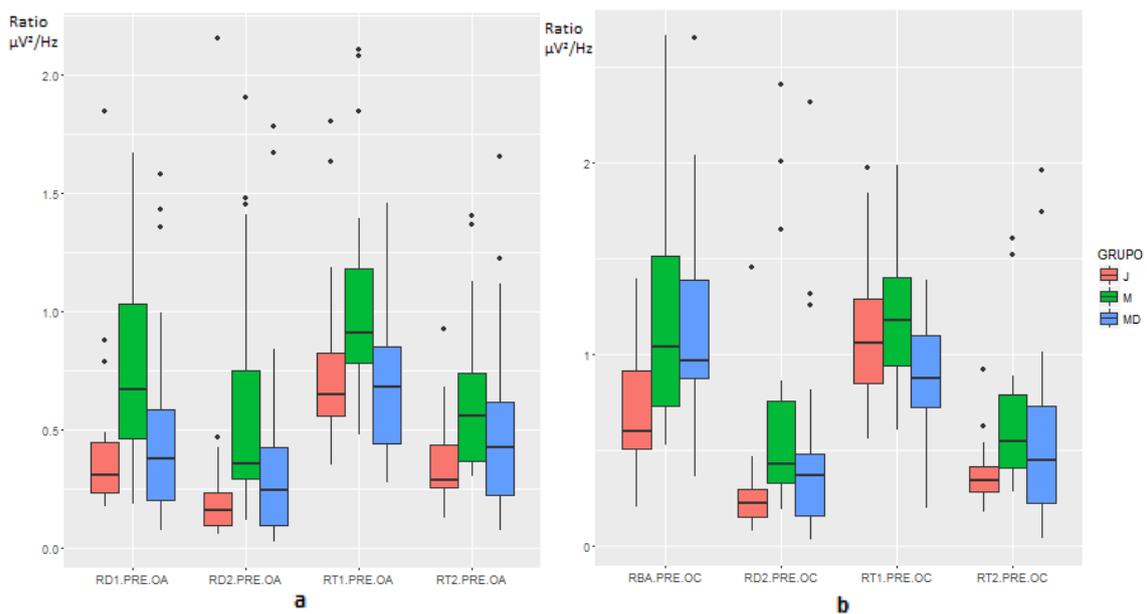


Fig. 15. Diagramas de cajas de las ratios de potencia entre bandas de frecuencia que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre alguno de los grupos. En la gráfica a, las representativas con ojos abiertos y en la gráfica b las que lo hicieron con ojos cerrados. Las cajas de mayor tamaño del grupo M y MD representan una mayor dispersión y por tanto mayor variabilidad interindividual en los grupos de mayores

Respecto a las frecuencias medias y dominantes, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas mediante ANOVA, en FD1 ($p=0,005$) entre MD-J ($p=0,05$) y entre MD-M ($p=0,006$), y en FM3 ($p=0,013$) entre MD-J ($p=0,009$) con ojos abiertos. En situación de ojos cerrados también hubo diferencias significativas en FD1 ($p=0,008$) entre MD-M ($p=0,006$). Los grupos J y M presentaron valores medios de frecuencia dominante en el intervalo de las bandas α y β mayores a los del grupo MD, mientras que este grupo presentó valores medios superiores de frecuencia media de las frecuencias más rápidas, dentro de la banda γ , aunque con mayor dispersión, como puede observarse en la figura 16.

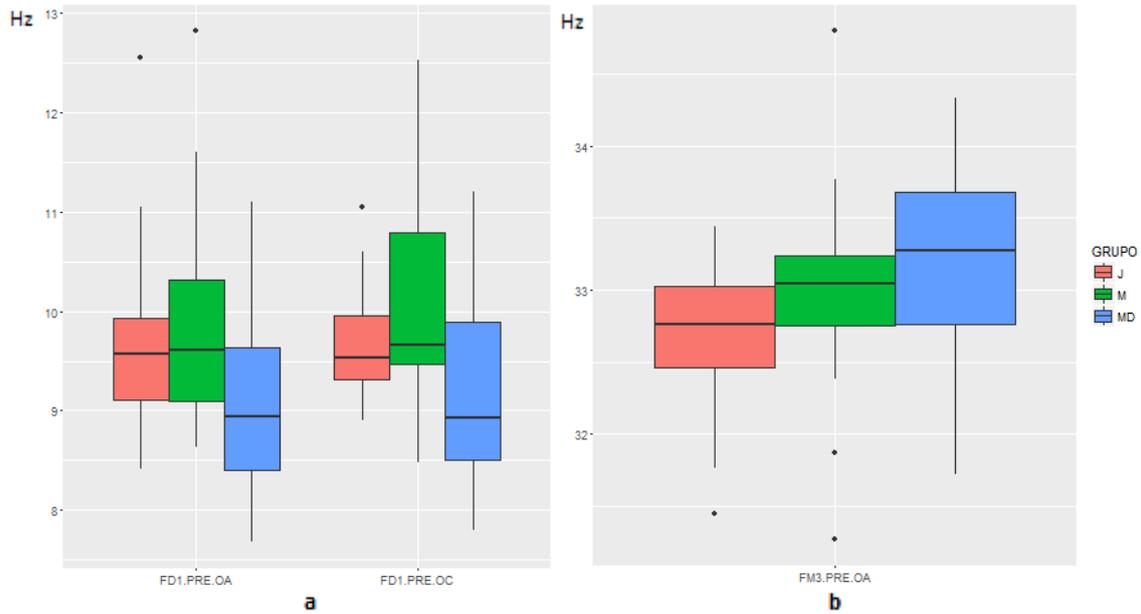


Fig. 16. Diagramas de cajas de los valores de (a) frecuencia dominante 1 con ojos abiertos y cerrados y (b) frecuencia media 3 con ojos abiertos, los cuales mostraron diferencias significativas entre los grupos. En la gráfica de la FD1, podemos observar que el percentil 75 del grupo MD se encuentra aproximadamente en el percentil 50 (mediana) de los otros dos grupos, poniendo de manifiesto una gran diferencia entre los grupos, en torno a 0,5 Hz.

5.1.2 Análisis espectral de los canales frontales en conjunto

Con el fin de obtener una visión más general sobre las principales diferencias en situación basal entre los 3 grupos, se consideraron los 8 canales frontales de registro en conjunto y se compararon los datos de los 3 grupos mediante el test de Kruskal Wallis. Prácticamente todas las variables mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en situación de ojos cerrados y abiertos.

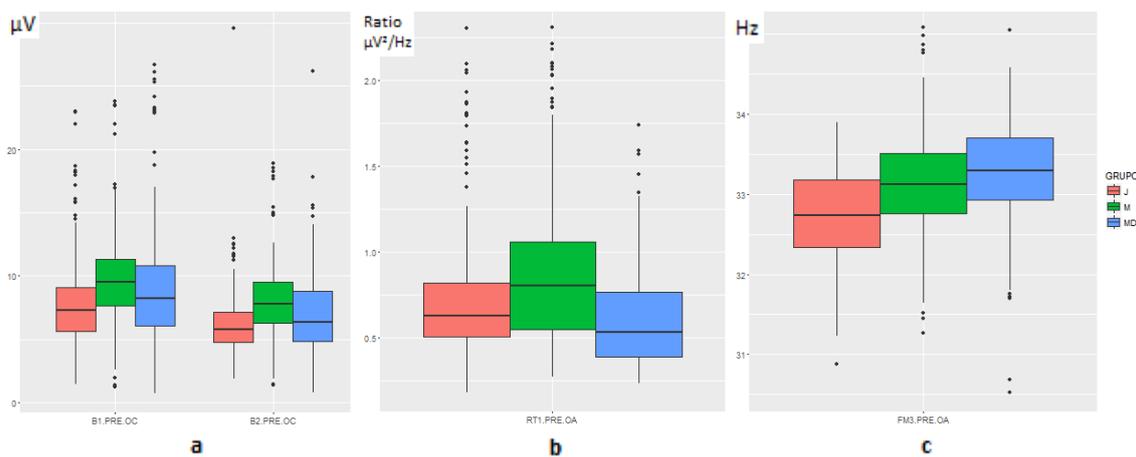


Fig. 17. Diagramas de cajas de las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos, (a) amplitud de β_1 y β_2 con ojos cerrados, (b) RT1 y (c) FM3 con ojos abiertos. Al considerar la actividad registrada en todos los canales frontales en conjunto observamos distribuciones similares en los 3 grupos y mayor simetría.

Los 3 grupos se diferenciaron en la ratio RT1 y en la FM3 con ojos abiertos, y en la amplitud de las bandas β_1 y β_2 con ojos cerrados. Por otro lado, el grupo J se diferenció de los dos grupos de mayores en la amplitud de β_2 y FD3 con ojos abiertos, y en la amplitud de la banda θ , las ratios RBA y RGA, y en FD3, FM2 y FM3 en situación de ojos cerrados. Por último, los grupos J y M se diferenciaron del grupo MD en la FD1 con ojos abiertos y en la amplitud de la banda α , la ratio RT1 y FD1 con ojos cerrados.

El análisis conjunto de la actividad eléctrica registrada en los 8 canales de localización frontal, de nuevo nos muestra que el grupo M presenta mayor potencia relativa del intervalo entre los 8 y los 15 Hz respecto a las bandas lentas θ y δ , seguido del grupo J y del grupo MD que parece mostrar valores inferiores, es decir mayor potencia relativa de ondas lentas. Al igual que al analizar la actividad del canal F4, el grupo MD mostró menor frecuencia dominante en este mismo intervalo de frecuencias. Además, al considerar toda la zona frontal en conjunto, y en ausencia de estimulación visual, con ojos cerrados, se observaron diferencias en la amplitud de la banda β a nivel frontal entre los grupos, con valores medios superiores en el grupo M, en concordancia con los resultados obtenidos al analizar las ratios.

Hubo más diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que pueden consultarse en la tabla correspondiente en el anexo junto con los resultados estadísticos ya comentados.

5.1.3 Análisis de coherencia

En el análisis de coherencia se compararon los valores medios de coherencia, para las 5 bandas de frecuencia, calculados a partir del registro de la actividad EEG basal de la 2ª sesión de NFB, en situación de ojos abiertos, en los 3 grupos y en los pares de electrodos: AF4-P8, AF3-P7, AF4-AF3 y F4-F3.

De todos los valores medios de coherencia de las 5 bandas de frecuencia y en los 4 pares de electrodos, únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas en el valor medio de coherencia en θ en el par AF3-P7 entre J y MD ($p=0,022$), donde el valor medio fue mayor en el grupo J que en MD (el grupo M presentó un valor intermedio entre ambos grupos).

5.2 Análisis de una única sesión de NFB

En el presente apartado se muestran los resultados correspondientes al análisis de la 2ª sesión completa, por tanto, los participantes son los mismos que en el apartado anterior donde se analizó únicamente la actividad registrada en el EEG en reposo previo a esta sesión. Para analizar los posibles efectos de la sesión de NFB sobre la actividad EEG, se comparó en cada uno de los grupos los datos de la actividad basal inicial con los del registro posterior a la sesión. Después, con objetivo de observar posibles diferencias en la ejecución de la sesión reflejadas en algunas de las variables de estudio, se compararon los valores medios de dichas variables de los 3 grupos durante el NFB. Los datos del análisis espectral corresponden a los registrados por el electrodo F4 y fueron extraídos como un único valor medio de toda la fase NFB, los 9 minutos correspondientes (descartados los periodos con artefactos e interferencias). Respecto a las variables de la coherencia calculada para las 5 bandas de frecuencia, se dividió la fase NFB en 3 partes iguales de 3 minutos cada una (NFB 1, NFB 2, NFB 3) que fueron comparadas por separado entre los 3 grupos, en los 4 pares de electrodos estudiados (AF4-P8, AF3-P7, AF4-AF3 y F4-F3).

5.2.1 Análisis espectral

5.2.1.1. Grupo Jóvenes

En el grupo J, únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias del registro EEG post respecto al valor medio en el registro EEG pre en las ratios de potencia entre bandas, RD1 ($p=0,013$) y RD2 ($p=0,049$). Ambas variables pueden verse representadas en la figura 18, donde además se observa una mayor dispersión de los datos en el registro posterior respecto al previo. Se produjo por tanto un incremento de la potencia relativa de las bandas α , β_1 y β_2 respecto a la potencia de la banda δ tras la realización de la sesión de NFB.

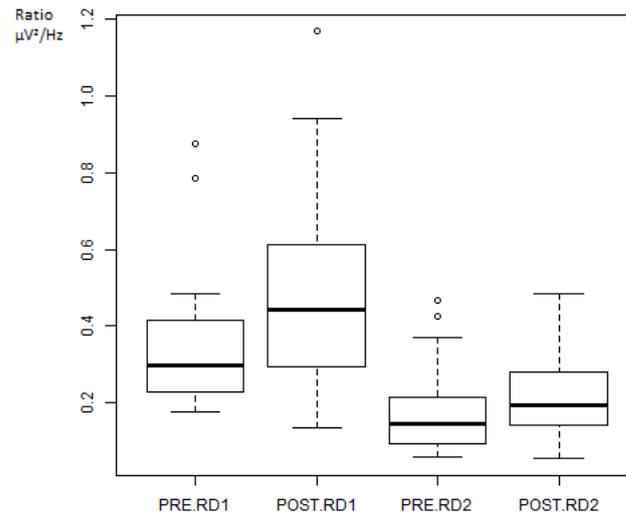


Fig. 18. Diagrama de cajas de las ratios RD1 y RD2 en el registro EEG pre y en el registro EEG post en el grupo J. Ambos incrementan su valor medio tras la sesión de NFB, la ratio RD1 alrededor de un 55% de media y la ratio RD2 alrededor de un 54%. En el caso de la ratio RD1, se observa el aumento de mediana, y también de la dispersión de los datos respecto en el registro posterior respecto al previo.

5.2.1.2 Grupo Mayores

En el grupo M, se observó un incremento significativo en la amplitud de la banda γ ($p=0,012$). También disminución en las ratios RD2 ($p=0,042$), RT1 ($p=0,026$), RT2 ($p=0,014$), en FD1 ($p=0,004$) y en FM1 ($p=0,002$).

En los diagramas de cajas representados en la figura 19 puede observarse el cambio de distribución en algunas de las variables. Las variables amplitud de γ , y las ratios RT1 y RT2, además de mostrar cambios estadísticamente significativos en sus medias, también pasaron a presentar una distribución normal en el registro posterior, al igual que las ratios RD3, RT3, RBA, RGA y RGB, a pesar de no presentar estas últimas cambios significativos en sus medias. El diagrama de cajas de FD1 y FM1 también muestra una menor dispersión de los datos, es decir una mayor tendencia a la centralidad. Aunque los cambios no van en la dirección buscada con la retroalimentación, parece que se produce una especie de ajuste en la actividad que este grupo parecía tener incrementada en el registro en situación de reposo.

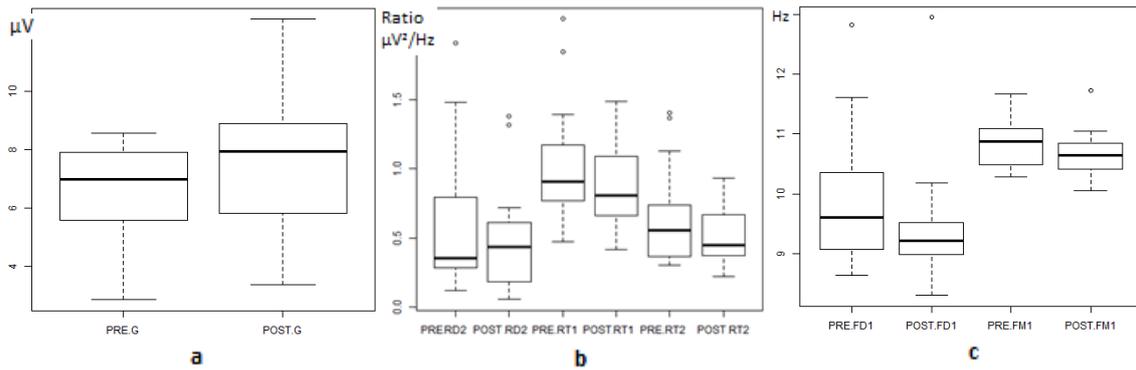


Fig. 19. Diagramas de cajas de las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo M (registro post vs. registro pre): (a) amplitud de la banda γ (μV), (b) ratio RD2, RT1 y RT2, (c) frecuencia dominante FD1 y frecuencia media FM1 (Hz). En el caso de la variable RD2, a pesar de que en la caja se aprecia un incremento de la mediana, el valor de diferencia media entre el registro post y el registro pre es negativo (-0,141), al igual que el porcentaje de incremento medio (-7,7%), en ella se observa como hay menos desviación hacia los valores superiores de la variable. También se puede observar la disminución de la desviación de los datos en la gráfica de la frecuencia media y dominante, con un incremento de la centralidad de los valores.

5.2.1.3 Grupo Mayores con deterioro cognitivo

En el grupo MD, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el registro post respecto al registro pre en la amplitud de la banda β_1 ($p=0,056$), y las ratios RD1 ($p=0,019$), RD2 ($p=0,041$) y RT1 ($p=0,013$). En todas ellas se produjo un incremento del valor medio en el registro EEG post respecto al registro EEG pre, es decir un incremento de la potencia relativa de α y β respecto a las bandas de frecuencia lentas.

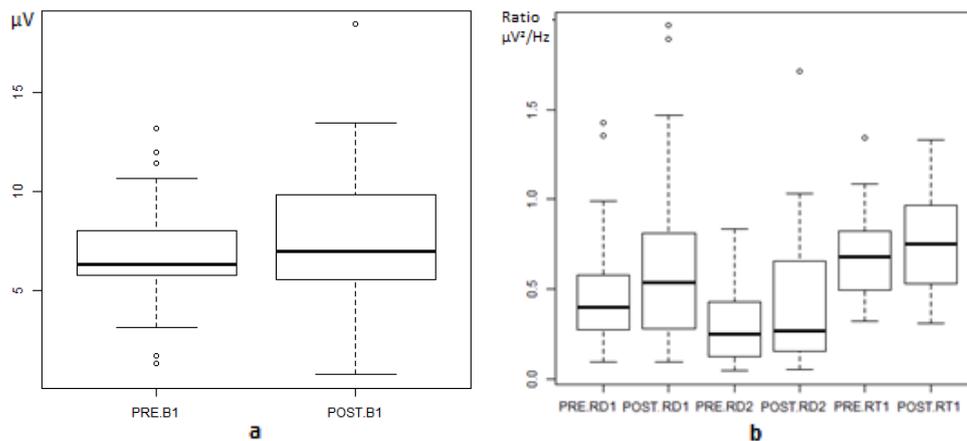


Fig. 20. Diagramas de cajas de las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas en sus valores medios en el registro EEG post respecto al registro EEG pre, (a) amplitud de β_1 (μV), y (b) las ratios RD1, RD2 y RT1. En todas ellas se produjo un incremento de su valor medio en el EEG post respecto al pre. En las cajas se observa que hay un incremento de la dispersión de los datos en el registro posterior que podría ser debido a la variabilidad de los cambios dentro del propio grupo.

5.2.1.4 Comparación de la fase NFB de la 2ª sesión en los 3 grupos

Se compararon los valores medios de cada una de las variables durante el registro de la fase NFB de cada uno de los grupos, y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las ratios RD2 ($p=0,011$) y RT2 ($p=0,003$). En la figura 21 puede observarse que la mayor diferencia es entre el grupo M y el grupo J, y que ambos grupos de mayores presenta mayor dispersión de los datos mientras que en el grupo J están más centralizados.

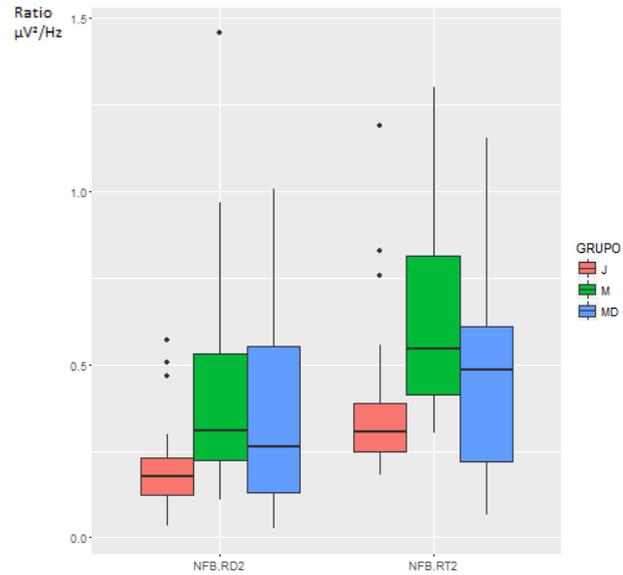


Fig. 21. Diagrama de cajas de los valores medios de los 3 grupos de las ratios RD2 y RT2 durante el registro de la fase de NFB. Ambos mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo J y el grupo M.

5.2.2 Análisis de coherencia

5.2.2.1 Grupo Jóvenes

En el grupo J se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el registro EEG post respecto al registro EEG pre en la coherencia calculada para la actividad del par de electrodos AF4-P8, donde hubo una reducción significativa de la coherencia en la banda β ($p=0,007$) y en la coherencia en la banda γ ($p=0,038$). También hubo cambios estadísticamente significativos en el par prefrontal AF4-AF3, donde hubo una reducción significativa de la coherencia en la banda θ ($p=0,04$), de la coherencia en la banda β ($p=0,002$) y de la coherencia en la banda γ ($p=0,003$). En la figura 22 se observan los datos de coherencia con cambios estadísticamente significativos, en el par AF4-P8 se observa que disminuye la desviación de los datos, sin cambiar prácticamente el valor de la mediana, mientras que el par prefrontal además la dispersión de los datos es similar, pero se observa una disminución clara de la mediana.

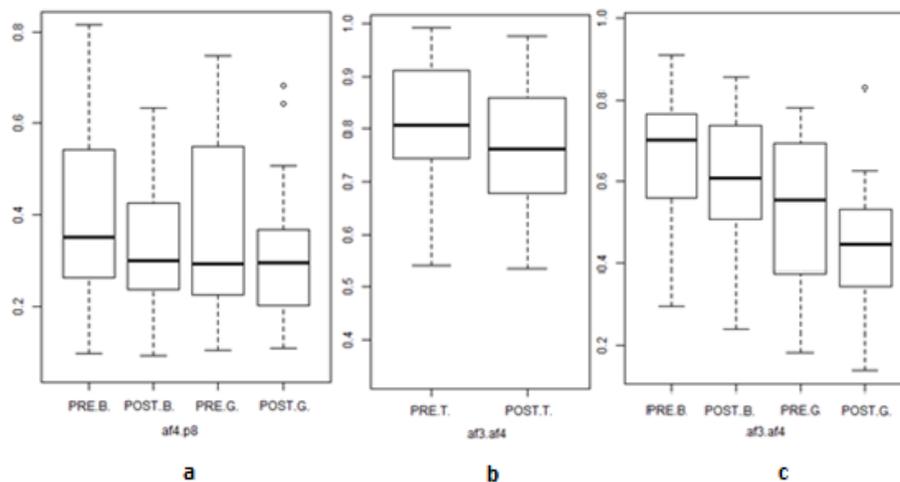


Fig. 22. Diagramas de cajas de los valores de coherencia que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el registro EEG post respecto al registro EEG pre en el grupo J. (a) En AF4-P8 coherencia β y γ ; y en AF4-AF3 (b) coherencia θ , (c) β y γ .

5.2.2.2 Grupo Mayores

No hubo ningún cambio estadísticamente significativo en el registro posterior frente al previo en los valores medios de coherencia calculada para ninguna de las bandas de frecuencia, en ninguno de los 4 pares de electrodos.

5.2.2.3 Grupo Mayores con deterioro cognitivo

En el grupo MD, únicamente resultó significativo el incremento de la coherencia en la banda α para el par de electrodos frontales F4-F3 ($p=0,021$).

5.2.2.4 Comparación de los 3 grupos

En la comparación de los valores de coherencia del registro durante la fase NFB, en este caso considerando 3 partes dentro de la fase NFB, se obtuvieron resultados significativos en la fase NFB 2 y en NFB 3.

Las diferencias fueron principalmente en la coherencia en la banda γ entre los jóvenes y las personas con deterioro cognitivo entre las localizaciones fronto-parietales y prefrontales interhemisféricas, con un valor medio superior en el grupo J. También hubo diferencias en la coherencia en la banda θ , mostrando el grupo J valores superiores en los pares fronto-parietales y valores inferiores en los pares interhemisféricos frontales y prefrontales que ambos grupos de personas mayores. Respecto a la coherencia en la banda α en el par frontal F4-F3, el grupo J mostró valores medios inferiores a los grupos de personas mayores. Los datos pueden observarse en la siguiente tabla:

| Par | Fase | Coherencia | p valor | Comparación por pares |
|--------|---------|------------|----------|-----------------------|
| AF4-P8 | NFB 2 | γ | 0,026 | J-MD |
| | NFB 3 | γ | 0,022 | J-MD |
| AF3-P7 | NFB 2 | θ | 0,007 | J-M; J-MD |
| | | γ | 0,039 | J-MD |
| | NFB 3 | δ | 0,024 | M-MD |
| | | θ | 0,011 | J-M; J-MD |
| | | γ | 0,010 | J-MD |
| | AF4-AF3 | NFB 2 | γ | 0,049 |
| NFB 3 | | θ | 0,042 | J-MD |
| F4-F3 | NFB 2 | α | 0,042 | J-M |
| | | θ | 0,012 | J-MD |
| | NFB 3 | α | 0,008 | J-M |

Tabla 2. Datos cuya significación estadística es significativa al comparar los valores medios de coherencia en las distintas bandas durante la fase NFB.

En los diagramas de cajas de la figura 23, que representan los valores de coherencia fronto-parietal en la banda γ , θ y δ durante los periodos NFB 2 y 3, se observa que hay bastante dispersión, con multitud de *outliers* o valores aberrantes. En la zona fronto-parietal derecha, el grupo J presenta claramente valores superiores de la coherencia en γ , mientras que en zona contralateral ocurre lo mismo pero en la banda θ . Dado que los procesos atencionales en condiciones fisiológicas están lateralizados hacia el hemisferio derecho, estos resultados podrían ser un reflejo de ello.

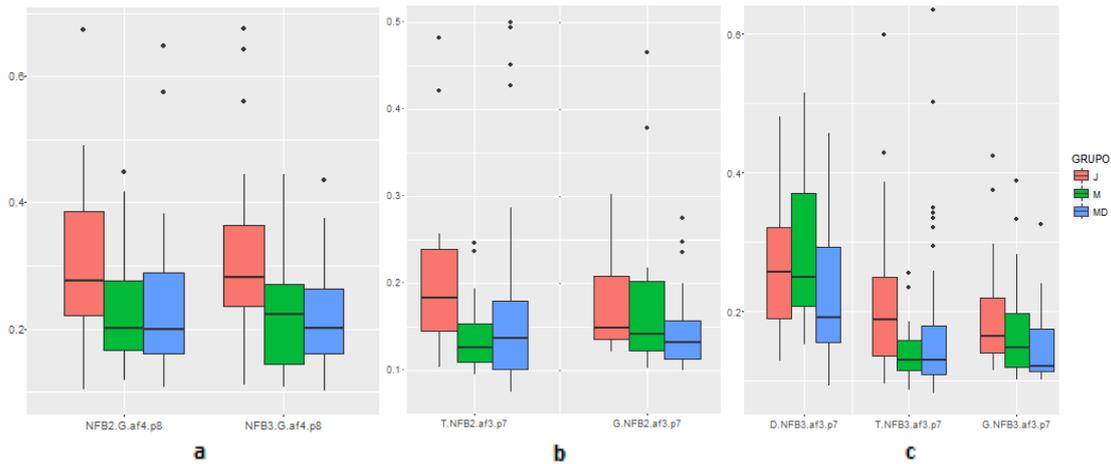


Fig. 23. Diagrama de cajas de los valores de coherencia medios con diferencias estadísticamente significativas entre alguno de los grupos. (a) En el par AF4-P8 la coherencia γ en NFB 2 y NFB 3; y en el par AF3-P7 (b) la coherencia θ y γ en NFB 2 y (c) la coherencia en δ , θ y γ en NFB 3.

Una situación similar puede observarse en el par de electrodos prefrontal, representado en la figura 24, donde los jóvenes presentan un valor medio superior de coherencia en γ e inferior de coherencia en θ respecto a los dos grupos de personas mayores. En este caso, aunque la dispersión de los datos también es grande, es similar en los 3 grupos de individuos, y además parecen tener una distribución más centralizada, ya que la mediana se encuentra aproximadamente en el centro de la caja.

Por último, también en la gráfica de la izquierda de la figura 24, se representan los datos de coherencia calculados a partir del registro del par de electrodos frontales, F4-F3. En este caso puede observarse, tanto en la coherencia en la banda α como en θ , que el grupo J presenta mayor dispersión de los datos, con valores en conjunto menores que los grupos de mayores. Este resultado podría ser debido a que existiera mayor variabilidad interindividual en la sincronización en α y θ en la zona frontal durante la realización de una tarea, en este caso de tipo atencional, la cual parece reducirse en el caso de los grupos de personas mayores.

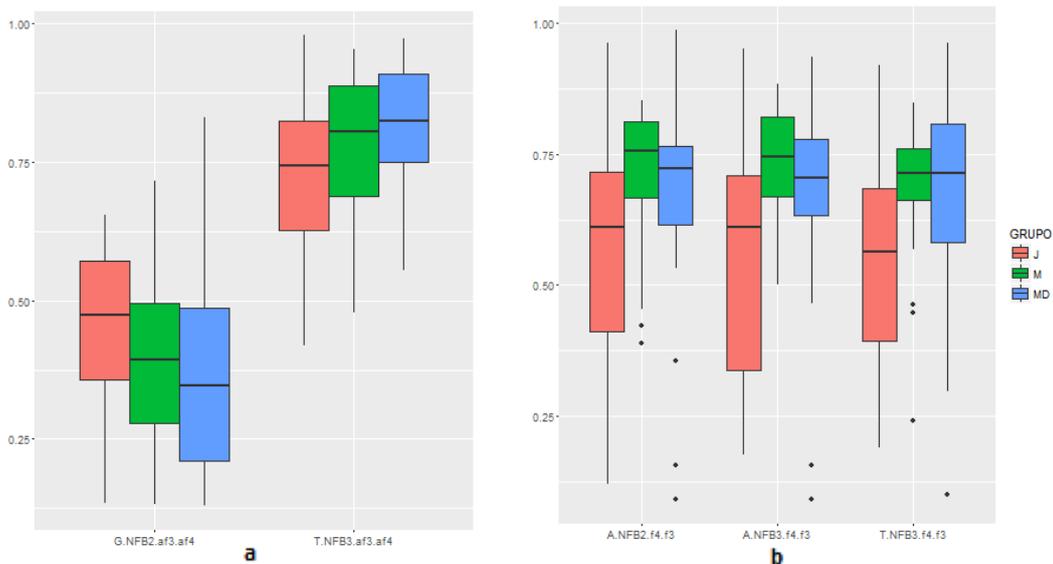


Fig. 24. Diagrama de cajas de los valores de coherencia medios con diferencias estadísticamente significativas entre alguno de los grupos, (a) en el par AF4-AF3 la coherencia γ en NFB 2 y en θ en NFB 3; (b) y en el par F4-F3 la coherencia α en NFB 2 y α y θ en NFB 3.

En la figura 25 se representan los valores medios de coherencia calculada para la actividad registrada en los electrodos fronto-parietales derechos en la banda β y en la banda θ . Aunque las diferencias en los valores medios no resultan estadísticamente significativos entre los grupos, puede observarse que el grupo de mayores con deterioro cognitivo, al contrario que los otros dos grupos, presenta valores superiores de coherencia en la banda θ que de la banda β , tanto en situación de reposo como durante la realización del NFB.

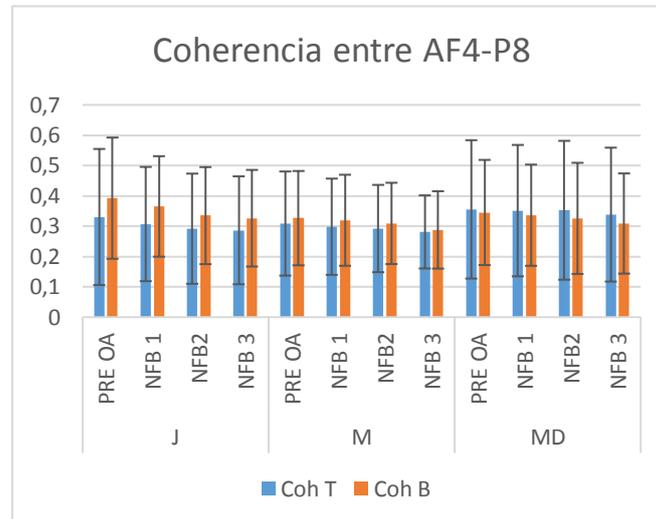


Fig. 25. Diagrama de barras que representa los valores medios y su desviación estándar de la coherencia en la banda θ y en la banda β en el registro previo y durante el NFB para los 3 grupos.

5.3 Análisis comparativo de 10 sesiones de NFB

En este último apartado se comparará la sesión inicial (la número 2, ya analizada en el apartado anterior) con la sesión número 10, en el grupo J y en el grupo MD. Del grupo J un total de 25 individuos ($24,4 \pm 4,9$ años) completó al menos 10 sesiones, mientras que el grupo MD las personas que completaron al menos 10 sesiones fueron 30 ($81,1 \pm 6,6$ años).

Primero se analizó la sesión 10 en ambos grupos, comparando el registro EEG posterior a la sesión con el registro previo, con el fin de observar los cambios producidos tras la sesión 10, y si estos cambios eran diferentes a los observados en la sesión 2. Después se procedió a la comparación de la sesión 10 con la sesión 2, en primer lugar, los registros EEG previos de ambas sesiones con el fin de buscar posibles cambios en el EEG durante el periodo de registro basal que pudieran estar derivados de la realización de las sesiones de NFB. Posteriormente, se comparó el registro durante la fase NFB de ambas sesiones. En el caso del análisis de coherencia fueron 3 las comparaciones, una por cada parte en la que se subdividió el registro durante el protocolo de NFB.

5.3.1 Análisis espectral

5.3.1.1 Grupo Jóvenes

- Sesión 10

Tras la comparación de todos los valores medios del registro post respecto al registro pre, la única variable que mostró cambios estadísticamente significativos fue la ratio RD3 ($p=0,048$),

con un incremento de su valor medio en la fase de registro post. En el diagrama de cajas de la izquierda de la figura 26 se observa que además de aumentar la mediana, ésta se sitúa en la parte central de la caja.

Los cambios no son los mismos que se observaron en la sesión 2, donde resultaron estadísticamente significativos los incrementos en las ratios RD1 y RD2 en la fase de registro post respecto a la fase de registro pre.

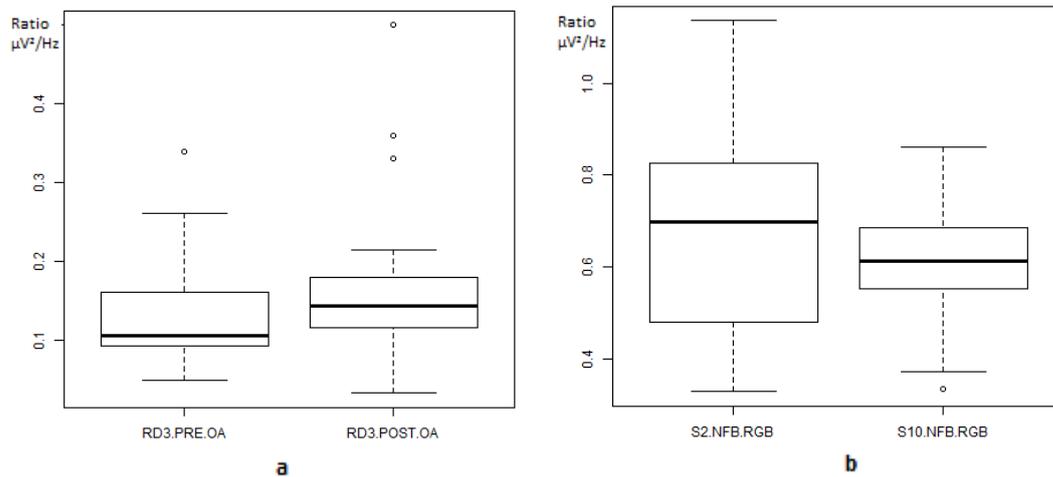


Fig. 26. Diagramas de cajas del grupo J, (a) la ratio RD3 en el registro pre y el post de la sesión 10 ($p=0,048$). Se produce un incremento medio de un 44,5%, y la diferencia media de sus medias (post – pre) es de 0,038; (b) ratio RGB durante el registro de la fase NFB en la sesión y en la sesión 10 ($t= -2,179$; $p=0,04$).

- Comparación de los registros basales

Ninguna de las variables mostró diferencias estadísticamente significativas entre el registro previo de la sesión 2 y el de la sesión 10 en el grupo J.

- Comparación de los registros durante el NFB

En la comparación de los valores medios de las variables durante el registro de la fase de NFB de la sesión 10 frente a la sesión 2, únicamente resultó estadísticamente significativa una pequeña reducción de la ratio RGB que relaciona las bandas rápidas γ y β ($p=0,04$). En el diagrama de cajas de la derecha de la figura 26 puede observarse que además de disminuir la mediana ligeramente, se reduce mucho la dispersión en la sesión 10 respecto a la sesión 2, concentrándose la mayor parte de los datos entre un rango de valores más pequeño que en la sesión 2.

5.3.1.2 Grupo Mayores con deterioro cognitivo

- Sesión 10

Tras la comparación del registro basal posterior respecto al previo de la sesión 10, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en varias variables, en todas ellas se produjo un incremento después de realizar la sesión de NFB. Aumentó la amplitud de la banda de frecuencia θ ($p=0,004$), de la banda α ($p=0,002$) y de la banda β_1 ($p= 0,010$). También se incrementó significativamente la ratio RD1 ($p=0,030$) y RT1 ($p=0,015$). Se observó igualmente un incremento significativo en la FD3 ($p=0,008$). Los datos de estas variables se encuentran representados en

los diagramas de cajas de la figura 27, donde se observa, que el caso de los valores de amplitud y de las ratios, no cambia demasiado la mediana, sin embargo, la caja parece desplazarse hacia valores superiores, igualando los bigotes superiores e inferiores, y por tanto los datos tienden hacia valores centrales del rango.

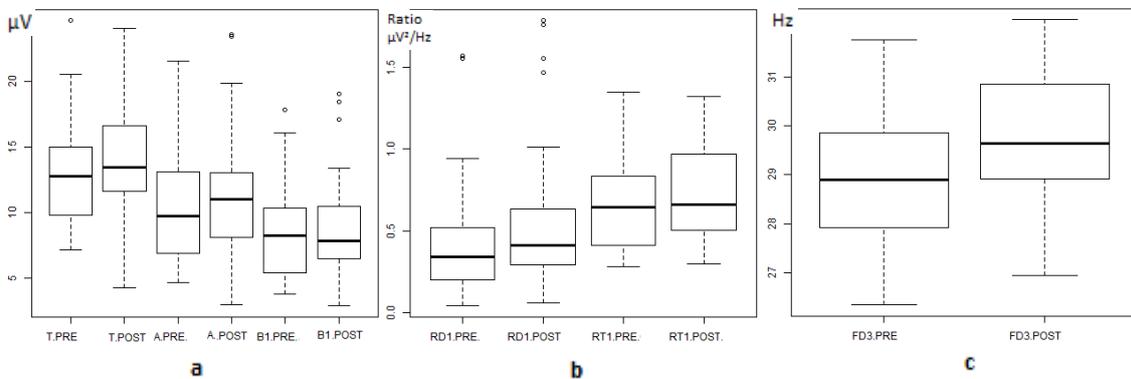


Fig. 27. Diagramas de cajas de las variables con cambios estadísticamente significativos en la sesión 10 (post vs. pre). (a) Amplitud de bandas; (b) ratios y (c) frecuencia dominante. Todas ellas mostraron diferencias estadísticamente significativas en el registro basal posterior respecto al previo de la sesión 10.

- Comparación de los registros basales

Ninguna de las variables mostró diferencias estadísticamente significativas entre el registro basal inicial de la sesión 2 y el registro basal final de la sesión 10 en el grupo MD.

- Comparación de los registros durante el NFB

Ninguna de las variables mostró diferencias estadísticamente significativas durante el NFB de la sesión 2 y el de la sesión 10 en el grupo MD.

5.3.2 Análisis de coherencia

5.3.2.1 Grupo Jóvenes

- Sesión 10

Al comparar los valores de coherencia del registro posterior a la sesión respecto al previo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en varias de las medidas de coherencia. En el par AF4-P8 se redujo la coherencia en la banda β ($p=0,005$), y en el par AF3-P7 hubo también reducciones de la coherencia en la banda δ ($p=0,039$), en la banda θ ($p=0,024$) y en la banda γ ($p=0,042$). Respecto al par prefrontal, AF4-AF3, disminuyó el valor medio de la coherencia en la banda β ($p=0,027$) y en la banda γ ($p=0,007$). Por último, en el par frontal F4-F3 se produjo un incremento significativo de la coherencia en la banda α ($p=0,048$). En los diagramas de cajas de la figura 28, puede observarse por ejemplo en la coherencia en β fronto-parietal derecha el cambio en la distribución de los datos, con una disminución considerable de la desviación de los mismos. Esto podría ser un efecto de los reajustes de la red fronto-parietal, directamente relacionada con los procesos atencionales, fruto del feedback, dirigido precisamente a la estimulación de estos procesos.

En la sesión 2, los cambios del registro posterior respecto al previo fueron similares, con una disminución de la coherencia en las bandas β y γ en el par AF4-P8 y de la coherencia en las bandas θ , β y γ en el par AF4-AF3.

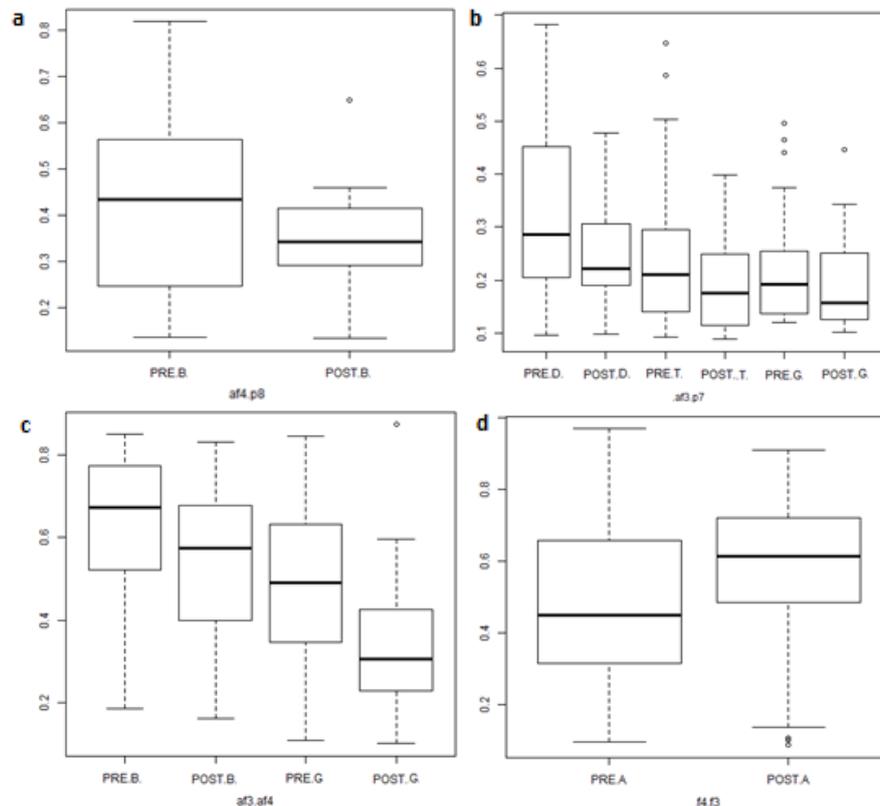


Fig. 28. Diagramas de cajas de los valores de coherencia en las bandas de frecuencia con diferencias estadísticamente significativas entre la media del registro de la fase post y la media del registro de la fase pre de la sesión 10. (a) par AF4-P8 coherencia β ; (b) par AF3-P7 coherencia δ , θ , γ ; (c) par AF4-AF3 coherencia β , γ ; (d) par F4-F3 coherencia α .

- Comparación de los registros basales

Ninguna de las medias de los valores de coherencia en las 5 bandas de frecuencia mostró diferencias estadísticamente significativas entre el registro inicial el registro previo a la sesión final en el grupo J.

- Comparación de los registros durante el NFB

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la coherencia en ninguna de las bandas de frecuencia calculada a partir del registro durante en NFB de la sesión 10 y el de la sesión 2.

5.3.2.2 Grupo Mayores con deterioro cognitivo

- Sesión 10

Al comparar el registro final con el previo de la sesión 10, únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas en la coherencia en la banda δ en el par AF4-AF3, donde se produjo un incremento ($p=0,046$), el cual puede observarse en el diagrama de la figura 29, así como la disminución de la dispersión. En la sesión 2, se observó igualmente un único cambio, el incremento de la coherencia de la banda α en el par F4-F3.

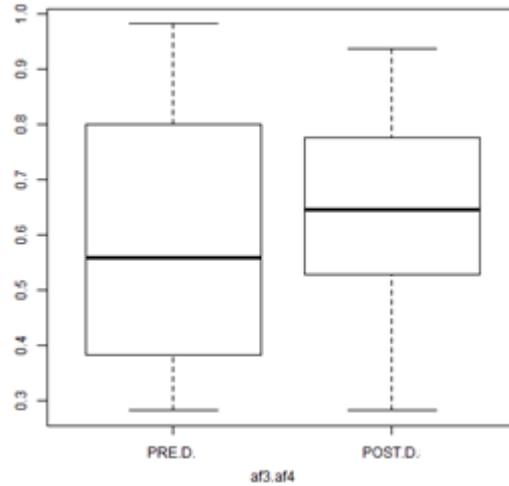


Fig. 29. Diagrama de cajas de la coherencia en δ en el par interhemisférico prefrontal AF4-AF3 en la fase pre y la fase post de la sesión 10 en el grupo MD.

- Comparación de los registros basales

Al comparar el registro basal final con el inicial, se observó una disminución estadísticamente significativa de la coherencia en la banda θ en el par de electrodos prefrontales AF4-AF3 ($p=0,014$). En la figura 30 se observa la disminución de la mediana en la sesión 10 frente a la 2, aunque hay un incremento de la desviación de los datos, sobre todo hacia valores inferiores de coherencia. Esto podría significar diferente grado de cambio dentro del propio grupo, donde una parte del grupo podría experimentar mayor disminución de la coherencia en θ .

- Comparación de los registros durante el NFB

Por último, al comparar las 3 fases en las que se subdividió el NFB en el análisis de los valores de coherencia, el resultado fue una disminución significativa en el par prefrontal AF4-AF3 de la coherencia en la banda θ ($p=0,011$) y en la banda α ($p=0,024$) durante el NFB 1, y también durante el NFB 3 disminuyó la coherencia en la banda θ ($p=0,015$) y en la banda α ($p=0,001$).

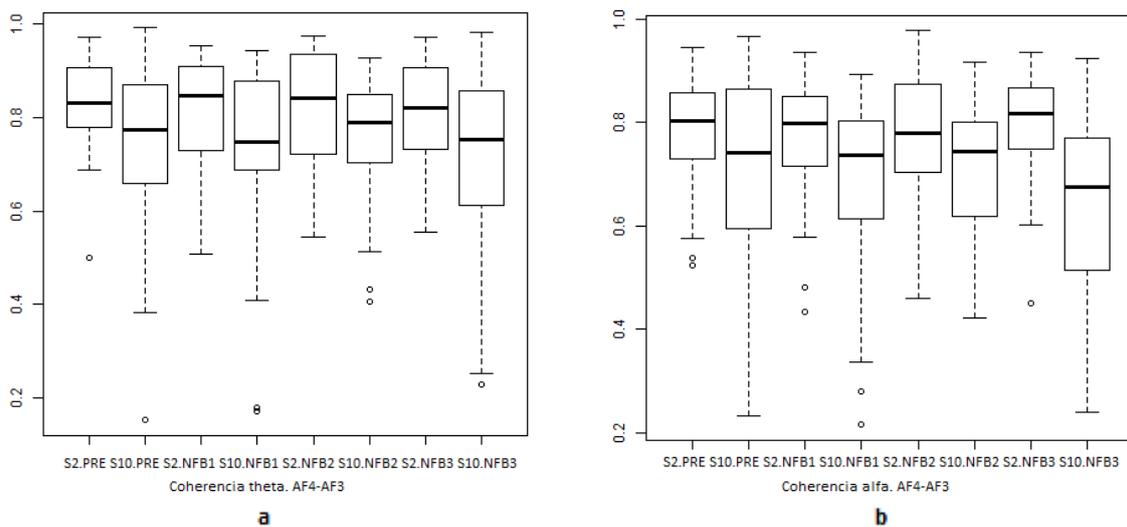


Fig. 30. Diagramas de cajas de (a) la coherencia en la banda θ y (b) en la banda α en el par AF4-AF3 durante el registro basal pre y en las fases NFB de la sesión 2 y la sesión 10. Se puede observar la disminución de la mediana en todos los casos en la sesión 10 respecto a la 2. El cambio es significativo en el pre, NFB 1 y NFB 3 en la coherencia en la banda θ , y en NFB 1 y NFB 3 para la coherencia en la banda α .

En la figura 30 puede observarse, que al igual que en la fase basal previa, durante el NFB parece disminuir la coherencia en estas bandas, al menos su mediana, pero hay un incremento de la desviación, sobre todo hacia valores inferiores, que de nuevo podría ser reflejo de la variabilidad del efecto dentro del propio grupo. En la coherencia en la banda α este efecto parece estar más acentuado que en la banda θ . En la figura 31 puede observarse la disminución progresiva de los valores de coherencia en θ y en α a lo largo de las sesiones.

Durante NFB 2 resultó significativo el incremento de la coherencia en γ en el par de electrodos AF3-P7 ($p=0,006$), los datos se encuentran representados en el diagrama de la figura 31, al igual que en la coherencia en θ y α no solo incrementa la mediana, también la dispersión de los datos, aunque en este caso parecen distribuirse hacia valores superiores.

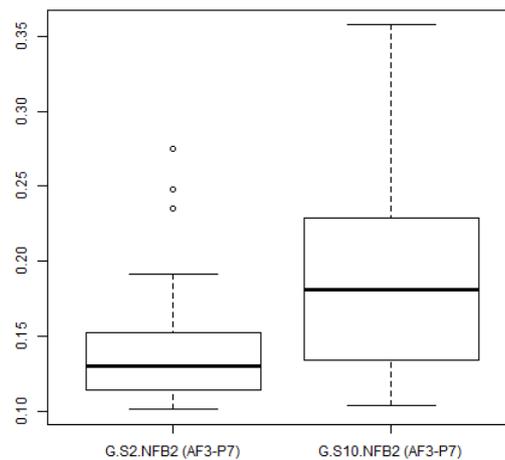


Fig. 31. Diagrama de cajas de la coherencia en la banda γ durante el periodo NFB 2 del registro en el par AF3-P7, mostrando un incremento estadísticamente significativo en la sesión 10 respecto a la sesión 2 ($p=0,006$). Se observa un incremento considerable de la desviación o dispersión de los datos hacia valores superiores de coherencia.

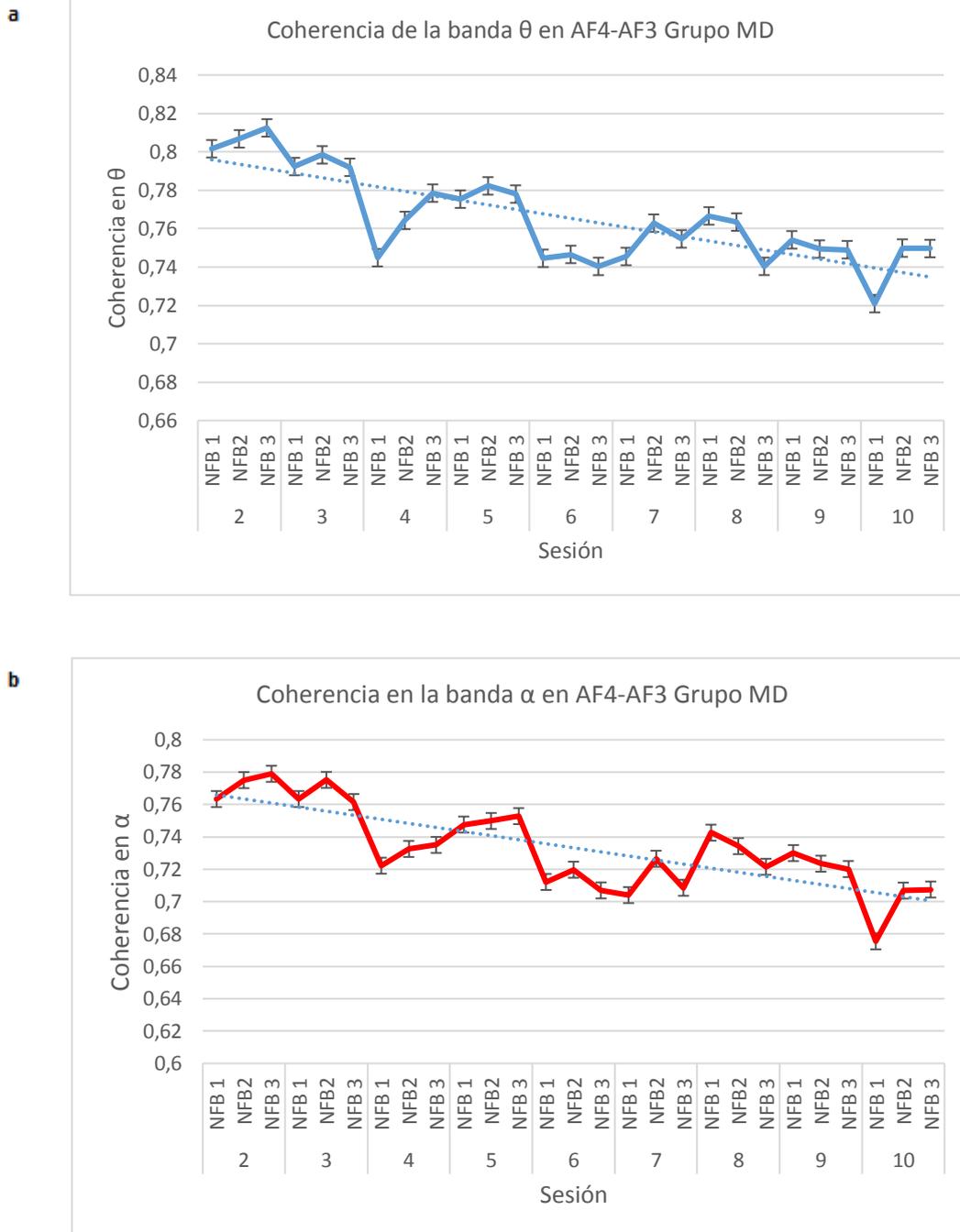


Fig. 32. Gráficas que muestran la progresión del promedio (\pm error típico) de (a) coherencia en la banda θ y (b) en la banda α calculada a partir de la actividad registrada durante el NFB en el par de electrodos AF4-AF3, desde la sesión inicial hasta la final. La disminución es estadísticamente significativa en la sesión 10 respecto a la sesión 2 en las fases NFB 1 y NFB 3 para la coherencia en ambas bandas, y en general puede observarse la tendencia a través de las sesiones realizadas.

5.4 Resumen esquemático de resultados encontrados estadísticamente significativos

- Análisis del registro EEG basal canal F4 (OA):
 - grupo M > grupo MD y grupo J: RD1, RD2, RT1
 - grupo M > grupo J: RT2
 - grupo J y M > grupo MD: FD1
 - grupo MD > grupo J: FM3
 - grupo J > grupo MD: Coherencia θ (AF3-P7)
- Análisis del registro EEG basal canal F4 (OC):
 - grupo M > grupo J: RD2 y RT2
 - grupo M > grupo MD: RT1
 - grupo J < grupo M y MD: RBA
 - grupo M > grupo MD: FD1
- Análisis del registro EEG basal de todos los canales frontales en conjunto ($p < 1 \times 10^{-8}$):
 - grupo J \neq grupo M \neq grupo MD: (OA) RD1, RT1, FM3; (OC) β_1 , β_2
 - grupo J \neq grupo M y MD: (OA) β_2 ; (OC) RBA, FM3
 - grupo MD \neq grupo J y M: (OA) FD1; (OC) RT1, FD1
 - grupo M \neq grupo J y MD: (OA) RD2, RT2; (OC) RT2
- Análisis de una única sesión de NFB Canal F4:
 - Grupo J (Post vs. Pre):
 - \uparrow RD1 y \uparrow RD2
 - Coherencia AF4-P8: $\downarrow\beta$, $\downarrow\gamma$
 - Coherencia AF4-AF3: $\downarrow\beta$, $\downarrow\gamma$, $\downarrow\theta$
 - Grupo M (Post vs. Pre):
 - $\uparrow\gamma$, \downarrow RD2, \downarrow RT1, \downarrow RT2, \downarrow FM1, \downarrow FD1
 - Grupo MD (Post vs. Pre):
 - $\uparrow\beta_1$, \uparrow RD1, \uparrow RD2, \uparrow RT1
 - Coherencia F4-F3: $\uparrow\alpha$
 - Comparación del registro durante el NFB de los 3 grupos:
 - grupo M > grupo J: RD2, RT2
 - Coherencia NFB2:
 - Coherencia AF4-P8: γ (J-MD)
 - Coherencia AF3-P7: θ (J-M; J-MD); γ (J-MD)
 - Coherencia AF4-AF3: γ (J-MD)
 - Coherencia F4-F3: α (J-M)
 - Coherencia NFB3:
 - Coherencia AF4-P8: γ (J-MD)
 - Coherencia AF3-P7: δ (M-MD); θ (J-M; J-MD); γ (J-MD)
 - Coherencia AF4-AF3: θ (J-MD)
 - Coherencia F4-F3: θ (J-MD); α (J-M)

- Análisis de 10 sesiones de NFB grupo J:
 - Post S10 vs. Pre S10:
 - \uparrow RD3
 - Coherencia AF4-P8: $\downarrow\beta$
 - Coherencia AF3-P7: $\downarrow\delta, \downarrow\theta, \downarrow\gamma$
 - Coherencia AF4-AF3: $\downarrow\beta, \downarrow\gamma$
 - Coherencia F4-F3: $\uparrow\alpha$
 - PRE S10 vs. PRE S2: Sin cambios
 - NFB S10 vs. NFB S2:
 - \downarrow RGB

- Análisis de 10 sesiones del grupo MD:
 - Post S10 vs. Pre S10:
 - $\uparrow\theta, \uparrow\alpha, \uparrow\beta, \uparrow$ RD1, \uparrow RT1, \uparrow FD3
 - Coherencia AF4-AF3: $\uparrow\delta$
 - PRE S10 vs. PRE S2:
 - Coherencia AF4-AF3: $\downarrow\theta$
 - NFB S10 vs. NFB S2:
 - NFB1 S10 vs. NFB1 S2:
 - Coherencia AF4-AF3: $\downarrow\theta, \downarrow\alpha$
 - NFB2 S10 vs. NFB2 S2:
 - Coherencia AF3-P7: $\uparrow\gamma$
 - NFB3 S10 vs. NFB3 S2
 - Coherencia AF4-AF3: $\downarrow\theta, \downarrow\alpha$

6. DISCUSIÓN

Tras la intervención mediante la técnica de NFB con el objetivo de estimular los procesos atencionales, en los tres grupos poblacionales elegidos, los resultados arrojan una serie de datos interesantes. La actividad electrofisiológica fue estudiada desde 3 puntos de vista diferentes, inicialmente se analizaron los registros basales previos a la intervención en estado de reposo, después los posibles cambios provocados por la realización de una única sesión de NFB o aprendizaje intra-sesión, y por último los posibles cambios provocados tras la realización de un total de 10 sesiones de NFB, o aprendizaje inter-sesión.

6.1 Actividad electroencefalográfica en situación de reposo

Del análisis de los registros iniciales de la actividad basal en el electrodo frontal derecho F4, con el objetivo de conocer las posibles diferencias entre los 3 grupos de estudio, obtuvimos como resultado principal una diferencia en la relación de potencia de las bandas rápidas respecto a las bandas lentas, presentando el grupo M mayor potencia del intervalo de frecuencias de la banda β respecto a la potencia de las bandas de frecuencia lentas θ y δ que los grupos J y MD.

El incremento de potencia de la banda β en el grupo de personas mayores sin deterioro cognitivo puede ser debido a varios procesos que ocurren durante el envejecimiento fisiológico. Con la edad se produce un enlentecimiento del procesamiento neural debido a la disminución de las velocidades de conducción nerviosa, este hecho provocaría una aceleración compensatoria de las tasas de disparo neuronal que a su vez tendría como consecuencia una distribución más amplia y plana de la potencia en el espectro de frecuencias, aumentando por tanto la potencia de las bandas rápidas y disminuyendo la de las bandas más lentas (Hong & Rebec, 2012; Emek-Savaş et al., 2015; van de Vijver et al., 2014). Además, la disminución de la velocidad de conducción nerviosa, sobre todo a larga distancia, causaría cambios en la conectividad funcional y una pérdida de la especificidad de la activación durante la ejecución de todo tipo de tareas, un mecanismo conocido como desdiferenciación. Este mecanismo, considerado compensatorio, y que podría a la vez ser un proceso de plasticidad, activaría zonas de la corteza complementarias o adicionales con el fin de obtener un rendimiento óptimo, incrementando de manera general la activación o arousal cerebral (Park et al., 2011; Goh, 2011). Una de las zonas de la corteza donde se ha descrito mayor hiperactivación con la edad es en el área prefrontal (Bishop et al., 2010; Rossiter et al., 2014).

Tanto el incremento compensatorio de la activación cerebral, reflejado en el aumento de potencia de la banda de frecuencia β (Lithfous et al., 2015), como el descenso marcado y lineal de la potencia de las bandas lentas δ y θ (0,5- 6,5 Hz) en estado de reposo, se han relacionado de manera directa con un envejecimiento sano y una buena función cognitiva en personas mayores (Vlahou et al., 2014; Cummings & Finnigan, 2007). Por el contrario, los cambios en la dirección opuesta, es decir, una disminución de la potencia relativa de la banda de frecuencia β y el incremento de la potencia absoluta y relativa de las bandas δ y sobre todo θ , se asociaría a procesos patológicos de deterioro cognitivo o al incremento de la probabilidad de sufrirlos en un periodo corto de tiempo (Prichep et al., 2006).

Llama la atención el hecho de que las variables que representan la relación entre la potencia de las bandas lentas y la de las bandas rápidas, las ratios, en el grupo MD presentan unos valores similares a los del grupo J, los cuales son considerablemente menores a los que presenta el grupo M. Este resultado podría explicarse considerando que los procesos patológicos neurodegenerativos, presentes en el grupo de personas con deterioro cognitivo, impedirían o bloquearían de alguna manera el mecanismo fisiológico compensatorio de hiperactivación cerebral observado en el envejecimiento. Hay que tener en cuenta que una mayor activación

neuronal requiere mayor gasto energético, y por lo tanto estaría limitada por los recursos metabólicos existentes, los cuales parecen estar dañados en procesos neurodegenerativos (Hong & Rebec, 2012; Bishop et al., 2010). Por ello, el grupo de personas mayores sanas a través de la hiperactivación compensatoria mantienen la función cognitiva a pesar del deterioro estructural debido al envejecimiento, mientras que el grupo de personas mayores con deterioro cognitivo, con una activación similar a la de los jóvenes, pero con daños estructurales y anatómicos, no pueden alcanzar un rendimiento óptimo, causando el deterioro progresivo de alguna o varias de las funciones cognitivas.

Por otro lado, el grupo de personas jóvenes se diferenció de ambos grupos de mayores, M y MD, en la relación de potencia de las bandas α y β , presentando el grupo J mayor potencia de la banda α respecto a la potencia de la banda β que los grupos M y MD, en situación de ojos cerrados. La disminución de la amplitud de la banda de frecuencia α , de su sincronización al cerrar los ojos, así como de su pico de frecuencia, ha sido ampliamente descrito en la literatura tanto en envejecimiento sano como patológico. En envejecimiento fisiológico podría estar justificado por el mismo mecanismo compensatorio por el que se incrementan las frecuencias más rápidas, que provocaría la disminución de la potencia, no solo de las bandas más lentas, también de la banda de frecuencia α . Sin embargo, cambios en la distribución topográfica de esta banda, como asimetrías o el desplazamiento marcado hacia zonas anteriores de la corteza, se han correlacionado directamente con procesos patológicos y con deterioro cognitivo (Berenguer-Sánchez et al., 2012). Respecto al pico de frecuencia de la banda α , parece disminuir de manera fisiológica con la edad, y valores superiores parecen corresponderse con un mejor rendimiento cognitivo en personas mayores (Babiloni et al., 2006; Angelakis et al., 2007).

Dada la estrecha relación que se le asigna a la banda de frecuencia α con los procesos atencionales, tanto en la ejecución de una tarea como anticipándose a la propia tarea (Klimesch, 2012), la disminución de su potencia, independientemente de si es provocada por un mecanismo compensatorio o por un proceso patológico, tendría consecuencias en el correcto funcionamiento de los procesos atencionales en las personas mayores, tanto si existe deterioro cognitivo patológico como si no.

Por último, los grupos sin deterioro cognitivo, independientemente de la edad, presentaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia dominante (FD1: 7,5-15,5 Hz) respecto al grupo de personas con deterioro cognitivo, presentando este último un valor inferior a las personas sin deterioro cognitivo. Esta disminución en la frecuencia dominante del intervalo correspondiente a la banda α y a la parte baja de la banda β refleja el enlentecimiento general del EEG asociado al deterioro cognitivo, más condicionado según nuestros resultados por la disminución de la banda de frecuencia α que por el incremento de las bandas de frecuencia lentas. Además, el incremento de la frecuencia media de las frecuencias más rápidas (24,5-47 Hz) en el grupo MD, podría deberse al desplazamiento de las frecuencias dentro de la banda β hacia frecuencias dentro de la banda γ , lo que contribuiría a su vez con la disminución de la frecuencia dominante dentro del intervalo de las bandas α y β 1.

El incremento de la frecuencia media de la banda γ podría ser provocado por el intento del sistema de compensar a nivel local la pérdida de conectividad funcional a larga distancia (van Deursen et al., 2008), aunque este mecanismo no sería igual de eficiente que el que se produce en envejecimiento fisiológico mediante el incremento de la banda de frecuencia β . La sincronización en la banda γ está asociada a procesos locales, ya que a larga distancia su funcionalidad es mucho menor a la de la banda β , por lo tanto, las grandes redes funcionales, que conectan zonas separadas en la corteza, perderían eficacia y esto se vería reflejado en la

función cognitiva. El incremento de la amplitud de la banda γ y de su coherencia entre distintas áreas en pacientes con DCL y primeras fases de EA, tanto en estado de reposo como durante la ejecución de tareas cognitivas diversas, ha sido descrito en varias publicaciones (van Deursen et al., 2008; Başar et al., 2017), aunque es cierto que también se ha publicado lo contrario, tanto en DCL (Missonnier et al., 2010; Park et al., 2012), como en la EA (Stam et al., 2002). Esta diversidad de resultados podría explicarse por el gran rango de frecuencias que se consideran dentro de la banda γ , dentro de la cual podría haber subgrupos con diferente función y que sufrieran procesos o variaciones diferentes durante el deterioro cognitivo patológico.

Respecto a los resultados obtenidos al considerar todos los canales prefrontales y frontales registrados en conjunto, con el fin de comparar de una manera más global la actividad eléctrica cerebral de los 3 grupos de participantes en el estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en casi todas las variables, tanto en situación de ojos abiertos y cerrados. Las diferencias observadas en los resultados con un nivel de significancia estadística mayor ($p < 1 \times 10^{-8}$), fueron en concordancia con las identificadas en el electrodo F4.

El único resultado novedoso, que no se observó al mirar de manera individual el canal F4, pero si al considerar todos los canales frontales, fueron las diferencias entre los grupos en la amplitud de la banda β , tanto β_1 como β_2 . Los tres grupos de estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 1 \times 10^{-8}$) en la amplitud de β_1 y β_2 en situación de ojos cerrados, y el grupo de jóvenes también mostró diferencias respecto a los grupos de mayores en situación de ojos abiertos para la amplitud de la banda β_2 . Este resultado pondría de nuevo de manifiesto los mecanismos compensatorios de hiperactivación de la zona prefrontal y frontal en el grupo de personas mayores sanas a través del incremento de potencia de la banda β .

Respecto a las bandas lentas, el grupo de personas con deterioro cognitivo muestra valores mayores de amplitud que los grupos de personas sanas. Este hecho concuerda con las publicaciones que asocian el incremento de las bandas lentas en zonas frontales con procesos patológicos y deterioro cognitivo (Emek-Savaş et al., 2015; Başar et al., 2013), y estas diferencias, sumadas a la disminución progresiva de la banda de frecuencia β , se agravarían con el avance del proceso neurodegenerativo, enlenteciendo aún más el EEG y disminuyendo el grado de activación y conectividad cerebral, provocando el deterioro progresivo de la función cognitiva (Vlahou et al., 2014; Dauwels et al., 2010).

Respecto a los resultados obtenidos en el análisis de coherencia calculada a partir de la actividad registrada entre los 4 pares de electrodos elegidos, dos intrahemisféricos y dos interhemisféricos, en estado de reposo con los ojos abiertos, no encontramos prácticamente ninguna diferencia entre los grupos. Únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo J y el grupo MD en el par de electrodos AF3-P7, donde el grupo J presentó un valor medio de coherencia en la banda θ mayor que el grupo MD, el grupo M tuvo un valor medio intermedio entre ambos grupos. La coherencia es un parámetro útil a la hora de valorar la conectividad funcional entre dos regiones cerebrales, y los cambios que se produzcan en sus valores pueden reflejar los procesos fisiopatológicos que conlleva el envejecimiento humano (Vysata et al., 2014), por ello hay un interés creciente en la literatura por explorar las diferencias y comparar las medidas de coherencia entre diferentes puntos de la corteza cerebral entre grupos de diferentes edades o condiciones neurológicas, tanto durante la realización de cualquier tipo de tarea como en estado de reposo.

Al revisar las publicaciones centradas en la coherencia en estado de reposo, los resultados encontrados corresponden a registros realizados con los ojos cerrados, en contraposición de los

nuestros, analizados únicamente en situación de reposo, pero con estimulación visual al realizarse con los ojos abiertos. En situación de ojos cerrados, los resultados publicados sobre datos de coherencia son principalmente una disminución de la coherencia de la banda α , que estaría ligada al envejecimiento sano, y se acentuaría en procesos patológicos, como en DCL y en la EA, y sería un reflejo de la disminución de la conectividad funcional con la edad, y de la desconexión entre regiones corticales en procesos neurodegenerativos (Vecchio et al., 2013). La disminución de la coherencia en la banda α parece ser característica en zonas fronto-parietales (Babiloni et al., 2006), aunque parece disminuir entre zonas frontales y temporales, y en general entre zonas frontales y zonas posteriores sobre todo en el hemisferio derecho (Bian et al., 2014; Duvovik et al., 2013).

Respecto a la coherencia en las bandas de frecuencia lentas, se ha descrito la disminución en la coherencia en la banda θ con la edad, y también en personas con DCL, concretamente la coherencia interhemisférica en zonas centrales y posteriores (Vysata et al., 2014). En la coherencia de la banda δ , en mayores con DCL y EA, se ha observado tanto el un incremento de la coherencia en esta banda a nivel interhemisférico en regiones temporales (Bian et al., 2014; Moretti et al., 2008), e intrahemisférico en localizaciones fronto-parietales (Babiloni et al., 2006), como su disminución entre regiones frontales de la corteza (Anghinah et al., 2011; Başar et al., 2010; Kurt et al., 2014). La disminución de la coherencia en α es probable que no la observemos en nuestros resultados debido a que nuestros participantes se encontraban con los ojos abiertos, pero nuestros resultados si muestran la disminución significativa de la coherencia en θ en el grupo de mayores con deterioro cognitivo respecto al grupo de jóvenes.

En general, con la edad se producen cambios estructurales que tienen como consecuencia una pérdida de la conectividad funcional, sobre todo a larga distancia. Las bandas de potencia que son más susceptibles de sufrir cambios a nivel de coherencia entre localizaciones más alejadas son aquellas encargadas de esa comunicación, es decir las que presentan menor frecuencia, las bandas δ , θ y α . En envejecimiento fisiológico, la compensación mediante el incremento de la potencia de las bandas rápidas, concretamente β , también puede verse reflejado en un incremento de la coherencia en esta banda (Vysata et al., 2014), pero en personas que sufren un deterioro cognitivo patológico, ligado a procesos neurodegenerativos, donde estos mecanismos compensatorios parecen fallar, la disminución de la conectividad funcional, incluso en las redes en reposo, puede verse reflejada en la disminución general de los valores de coherencia (Bian et al., 2014).

6.2 Aprendizaje intra-sesión

En el presente estudio, se puso en práctica un protocolo de retroalimentación visual mediante NFB dirigido al incremento del arousal o activación cerebral a través de la estimulación de los procesos de atención focalizada. Para ello, se establecieron unos objetivos a nivel electrofisiológico que han sido ampliamente relacionados con la eficacia en los procesos atencionales. Éstos objetivos fueron el incremento de la potencia de la banda de frecuencia β y la disminución de la potencia de las bandas de frecuencia más lentas, δ y θ , o el incremento de la ratio de potencia β/δ y β/θ . La actividad eléctrica cerebral registrada por el electrodo F4 del área frontal derecha fue la elegida para la retroalimentación. Con el objetivo de evaluar un posible aprendizaje durante la sesión, se procedió a la comparación, en cada uno de los grupos por separado, de la actividad registrada en estado basal por el electrodo F4 posterior al NFB respecto al registro previo, ambos en situación de reposo con ojos abiertos, contemplando la misma proyección que durante el NFB, pero sin que ésta devolviera al participante ningún tipo

de información o *feedback*. La sesión elegida para este análisis fue la segunda realizada por los grupos, descartando la primera sesión ya que la actividad cerebral podría estar condicionada por la novedad y otros procesos de habituación.

La evaluación de un posible aprendizaje, o un efecto sobre la actividad eléctrica cerebral, a través de la observación de los cambios en el EEG basal, está justificada por el hecho de que a pesar de que estamos estimulando una actividad concreta durante la ejecución de una tarea cognitiva, el entrenamiento en esta tarea provocará cambios no solo en las redes funcionales que la sustentan, también tendrá un efecto en estas redes en ausencia de tarea, así como en otras redes de gran importancia en estado de reposo, como la red de activación por defecto o en la red saliente (Sitaram et al., 2017; Surmeli et al., 2016). Ros y colaboradores (2013), en un estudio consistente en una única sesión de NFB dirigida a la disminución de la potencia de la banda α , observaron que su aplicación tenía un efecto directo sobre la red saliente, involucrada en la alerta intrínseca, y estos efectos eran detectables hasta 30 minutos después de la finalización del entrenamiento.

El análisis espectral mostró cambios directamente relacionados con la actividad en estado de reposo de cada uno de los grupos, analizada y discutida en el apartado previo. Al estudiar los cambios en el registro posterior al NFB respecto al previo, el grupo de jóvenes mostró un incremento significativo de la relación entre la potencia de α y β y la de la banda δ , en torno a un 50% de incremento medio, al igual que el grupo de mayores con deterioro cognitivo, que no solo incrementó las ratios con la banda δ (en mayor proporción que el grupo J, en torno a un 70%), también fue significativo el incremento de la ratio con la banda θ , RT1, probablemente debido a un incremento de la potencia relativa de la banda β 1 (11,5-18 Hz). Sin embargo, el grupo de personas mayores sanas, con valores medios en situación de reposo en estas variables muy por encima de los grupos J y MD, mostró un descenso significativo en el registro posterior al NFB en las ratios RD2, RT1 y RT2 (menos representativo que el incremento en los otros grupos, en torno a un 9%).

En general, tanto el grupo de jóvenes como en el grupo de personas con deterioro cognitivo incrementaron la potencia relativa de las bandas α y β respecto la banda δ , y también respecto a θ en el caso del grupo MD, es decir, el objetivo buscado por nuestro protocolo de NFB. El incremento de esta relación de potencias puede traducirse como un aumento de la actividad cerebral en la zona frontal, lo cual ha sido relacionado con incremento del arousal, mejora en la atención focalizada y en general mejor rendimiento a nivel atencional y en la velocidad de procesamiento (Howells et al., 2010; Morillas-Romero et al., 2015; Abarbanel, 1997; Egner & Gruzelier 2001, 2004a; Barnea et al., 2004).

Sin embargo, en el grupo de mayores sanos ocurre lo contrario, hay una disminución de la activación cortical, que podría ser debido a una reducción o ajuste del mecanismo compensatorio de hiperactivación observado en este grupo, y podría explicarse como una mejora de la eficacia de los recursos disponibles traducida en una menor necesidad de activación de recursos adicionales. En un estudio de Rosenfeld y colaboradores (1997), observaron tras una única sesión de NFB, con retroalimentación auditiva con el objetivo de incrementar la banda β , que la actividad en situación basal de los participantes, concretamente los valores de potencia de las bandas α y β , podían predecir el posterior desempeño y los efectos de la retroalimentación. En otros estudios publicados en los que aplicaron un protocolo de incremento de la banda de frecuencia β en personas mayores sanas, sí que obtuvieron resultados favorables y observaron como los mayores incrementaban la amplitud de esta banda de frecuencia, e incluso se relacionó con mejoras a nivel cognitivo, aunque el número de

sesiones fue superior (Gómez-Pilar et al., 2016; Staufenbiel et al., 2014). Sería necesario un número mayor de sesiones en personas mayores sanas con el fin de estudiar si los efectos provocados por la retroalimentación, tras la aparente disminución inicial de la potencia relativa de β según nuestros resultados, pudieran cambiar, o, en cualquier caso, el efecto de estos cambios a nivel de función cognitiva.

Son varios los estudios publicados consistentes en una única sesión de NFB, en los que observan un aprendizaje o modificación electrofisiológica en dirección al objetivo buscado, y además se han correlacionado con mejoras a nivel cognitivo o afectivo en personas jóvenes y sanas (Gruzerlier, 2014c). En la mayoría de los estudios donde se ha observado aprendizaje, el protocolo iba dirigido a la modificación de la banda α , en ocasiones al incremento de las frecuencias altas de la banda (Hanslmayr et al., 2006; Bazanova et al., 2007; Escolano et al., 2012, 2014), y en otras a la supresión de esta banda, en los cuales se observó que el entrenamiento tenía un efecto sobre la red por defecto y en la red saliente (Ros et al., 2010, 2013, 2014; Kluetsch et al., 2014). También se ha observado aprendizaje en protocolos dirigidos al entrenamiento de la banda SMR (dentro de la banda β) (Berner et al., 2006; Ros et al., 2010) y al entrenamiento de la banda θ de la zona posterior (Reiner et al., 2014).

En cuanto a los cambios en la coherencia en el registro posterior a la sesión respecto previo en situación de reposo, en el grupo de jóvenes los resultados muestran cambios significativos en la coherencia en las bandas de frecuencia rápidas, β y γ , en el par de electrodos fronto-parietales derechos (AF4-P8), donde se observa un cambio en la distribución de los datos, reduciéndose la dispersión de éstos. Por otro lado, en el par interhemisférico prefrontal (AF4-AF3), también hay una disminución significativa de la coherencia en las bandas β y γ , y en la coherencia en la banda θ . La disminución de la coherencia en las bandas rápidas, tanto a nivel fronto-parietal (red relacionada directamente con la red ejecutiva y los procesos atencionales), como a nivel prefrontal entre ambos hemisferios, podría ser reflejo del aprendizaje desarrollado a lo largo del entrenamiento mediante retroalimentación, al final del protocolo los jóvenes habrían aprendido a autorregular parcialmente la actividad cerebral buscada, requiriendo al final menos atención, y por tanto disminuyendo la sincronización en las bandas β y γ , o quizás ajustando esta sincronización hacia un nivel óptimo. A nivel prefrontal, ocurre lo mismo, pero además hay una disminución significativa de la coherencia en la banda θ , que podría suponer un incremento del arousal o activación cerebral a nivel prefrontal provocado por la estimulación de las redes de atención durante el NFB.

En el grupo de personas con deterioro cognitivo el único resultado estadísticamente significativo es el incremento de la coherencia en la banda α en el par interhemisférico frontal (F4-F3) tras la realización del protocolo de NFB. Este resultado, que se traduce en un aumento de la sincronización en la banda α entre los dos hemisferios en la zona frontal, podría deberse a modificaciones causadas por la estimulación de los procesos atencionales en las redes activas en estado de reposo, como en la red por defecto y la red saliente, donde la sincronización en la banda α estaría correlacionada con la activación de otras redes durante el desempeño de una tarea cognitiva o motora, y con el rendimiento durante la realización de dichas tareas (Mottaz et al., 2015). Además, aunque únicamente es significativo el incremento de la coherencia de la banda α , hay un incremento en la media de los valores de coherencia en todas las bandas entre los electrodos F4-F3. El artículo de Fonseca y colaboradores (2011a), habla específicamente de las reducciones en la coherencia de las bandas α y β entre los electrodos F4-F3 y también en F7-F8 en pacientes con la EA. A pesar de todo, hay que tener precaución a la hora de interpretar

cambios en la coherencia en la banda α , ya que se ha visto que en este intervalo de frecuencia es donde parece haber más variabilidad inter e intraindividual (Cantero et al., 2000).

En el grupo de mayores sanos no hay ningún cambio estadísticamente significativo en los valores de coherencia tras la realización del protocolo de NFB. Únicamente se observa que tanto en los pares fronto-parietales como en el par prefrontal los valores medios de coherencia en casi todas las bandas disminuyen tras la sesión de NFB (o se incrementan de una manera ínfima), mientras que en el par frontal F4-F3, hay un incremento de estos valores medios de coherencia para todas las bandas de frecuencia, excepto para la banda γ , que disminuye ligeramente. Al igual que ocurrió en el análisis espectral, una única sesión de NFB es insuficiente para poder estudiar los posibles efectos de nuestro protocolo en personas mayores sanas.

El análisis comparativo entre los grupos de la actividad registrada durante la realización del protocolo de NFB, mostró diferencias de nuevo relacionadas con las observadas en el registro en estado de reposo. El grupo de mayores sanos mostró mayor relación de potencias β/δ y θ , en este caso en las frecuencias rápidas de β (17,5 – 25,5 Hz), que el grupo de jóvenes. Los mayores con deterioro cognitivo mostraron valores más cercanos a las personas mayores sanas, aunque ligeramente inferiores. De nuevo puede explicarse por el mecanismo compensatorio de incremento de la activación cerebral en personas mayores sanas, mecanismo que en el grupo de mayores con deterioro cognitivo parece estar reducido o afectado. En el caso del grupo de jóvenes, la activación es mucho menor ante una misma tarea, lo que podría ser reflejo de la necesidad de un menor número de recursos.

En el análisis de coherencia durante el NFB se observan diferencias interesantes entre los grupos, que aportan más datos sobre la conectividad funcional y el funcionamiento de las redes. En los 3 primeros minutos de NFB, no hay diferencias significativas entre los 3 grupos participantes, sin embargo, en la parte intermedia y final del entrenamiento, observando la coherencia en las 5 bandas de frecuencia en los 4 pares de electrodos, saltan a la vista diferencias claras entre los jóvenes y los dos grupos de mayores.

En los electrodos fronto-parietales del lado derecho, los jóvenes muestran menor coherencia en la banda α y mayor en las bandas β y γ que los grupos de mayores, especialmente representativo en el caso de la banda de frecuencia γ . Sin embargo, en los electrodos fronto-parietales izquierdos se observa que la coherencia en las bandas lentas, especialmente en la banda θ , en el grupo de jóvenes es significativamente mayor que en ambos grupos de mayores. Esto podría ser reflejo de la lateralización hacia el lado derecho tanto de los procesos atencionales, como del sistema de arousal (Posner & Petersen, 1990; Raz, 2006; Estévez-González et al., 1997) en los jóvenes, mientras que los grupos de mayores parecen emplear las redes fronto-parietales de ambos hemisferios. De nuevo podría ser debido al proceso de desdiferenciación observado en el envejecimiento que reclutaría la zona homóloga del hemisferio izquierdo con el objetivo de mantener un rendimiento óptimo. A pesar de la mayor coherencia de θ , los jóvenes presentan también en el lado izquierdo valores superiores de coherencia en la banda γ respecto a los mayores, aunque menos pronunciado que en el caso del hemisferio derecho. A la coherencia fronto-parietal en la banda γ se le ha atribuido un rol funcional a la hora de formar una red de control del foco de atención, y también en la selección de la acción (Womelsdorf & Fries, 2006), y se ha observado su incremento durante otras tareas cognitivas, por ejemplo, durante el discurso y la vocalización (Kingyon et al., 2015). También ha sido descrita la disminución de la coherencia en la banda θ en mayores, este hecho podría ser un reflejo del deterioro de las estructuras neurales y de la pérdida de especialización del sistema (Vysata et al., 2014).

En cuanto a los electrodos interhemisféricos, el grupo de jóvenes presenta valores medios de coherencia de las bandas lentas inferiores a los de los grupos de mayores, concretamente en la banda θ las diferencias son estadísticamente significativas entre el grupo de jóvenes y el grupo de mayores con deterioro cognitivo, presentando el grupo M valores intermedios entre ambos. Ocurre lo mismo con la coherencia en la banda α , el grupo de jóvenes tiene valores inferiores, y la diferencia es significativa en el par frontal F4-F3 entre el grupo J y el grupo M (el grupo MD presenta valores medios muy cercanos al grupo M). Sin embargo, en las bandas de coherencia rápidas, en los electrodos prefrontales los jóvenes presentan valores superiores, sobre todo en la banda de frecuencia γ , respecto las personas con deterioro cognitivo, situándose el grupo de mayores sanos en valores intermedios entre los otros dos grupos. Por el contrario, en el par frontal, el grupo de jóvenes presenta valores medios de coherencia inferiores en todas las bandas, también en las rápidas β y γ . De estos resultados se podría inferir que, en tareas de atención focalizada, los jóvenes activan más selectivamente la región más anterior de la corteza (y la que se encuentra en la parte superior de la jerarquía de control cognitivo), la corteza prefrontal, mientras que los mayores activarían la zona prefrontal y frontal conjuntamente, de nuevo reclutarían zonas adicionales para la realización de la tarea atencional.

6.3 Aprendizaje inter-sesión

Por último, se realizó un análisis con el fin de estudiar cambios relacionados con posibles procesos de aprendizaje y autorregulación de la actividad eléctrica cerebral tras la realización de un total de 10 sesiones de NFB iguales y consecutivas. El grupo de mayores sin deterioro cognitivo no se incluyó en este análisis ya que no había el número necesario de participantes que hubieran realizado 10 sesiones de NFB. Por un lado, se analizó la sesión final del mismo modo que se analizó anteriormente la sesión 2, comparando el registro posterior al *feedback* frente al previo, con el fin de observar si los cambios observados durante la sesión 2 eran los mismos que en la sesión 10, o, por el contrario, si debido a la repetición del entrenamiento, y por un posible efecto de la retroalimentación mediante NFB recibida por los participantes, eran diferentes.

En el grupo de jóvenes, los cambios observados en la sesión 10 fueron diferentes que en la sesión 2. En la sesión 10 únicamente fue significativo el incremento de la ratio RD3, es decir un aumento de la relación de potencias γ/δ , mientras que en la sesión 2, el incremento fue de la relación de potencias α y β/δ . Según Güntekin y colaboradores (2013), ante un estímulo novedoso la sincronización en la banda γ se desplaza hacia frecuencias de la banda β , por lo tanto, podría explicar el incremento relativo de la banda β en la sesión 2, en la que el participante se enfrenta a una tarea novedosa, frente al incremento relativo de la banda γ en la sesión 10, donde el factor de novedad ha desaparecido y el participante conoce ya la tarea, incluso ha podido aprender estrategias para llegar al objetivo requerido durante el NFB y obtener el *feedback* positivo. En los estudios realizados por Keizer y colaboradores (2010a, 2010b), aplicaron dos protocolos de NFB, uno dirigido al incremento de la amplitud de la banda β y otro al de la banda γ , y observaron que el destinado a incrementar la banda γ era específico mientras que el de incremento de la amplitud de β incrementaba también la amplitud de la banda γ .

En cuanto al análisis de coherencia, los cambios en la sesión 10 son muy similares a los observados en la sesión 2. En el par fronto-parietal derecho disminuye la coherencia en β , y en el izquierdo la coherencia en la banda γ , θ y δ . En el par prefrontal también disminuye la coherencia en las bandas rápidas β y γ , mientras que el par frontal F4-F3 hay un incremento significativo de la coherencia en α , algo que no ocurrió en la sesión 2 y que podría ser un efecto

del aprendizaje mediante NFB, ya que como se comentó anteriormente, el incremento de la coherencia en α en estado de reposo estaría relacionado con la red de activación por defecto, y podría tener una relación directa con la activación y el rendimiento de las redes funcionales durante la realización de una tarea cognitiva (Mottaz et al., 2015). A su vez, la disminución de la coherencia en las frecuencias rápidas en los pares fronto-parietales y en el par frontal, podría ser efecto de la disminución de la atención necesaria para realizar la tarea gracias al entrenamiento mediante *feedback*, ya que de alguna manera los participantes estarían “automatizando” la tarea (Jensen & Mazaheri, 2010). También podría ser debido a un “reajuste” de la sincronización en las diferentes bandas de frecuencia entre estas zonas involucradas en los procesos atencionales que se estimularon mediante el protocolo de NFB.

En el grupo de personas mayores con deterioro cognitivo, los cambios observados en la sesión 10 son similares a los observados en la sesión 2, a los que se suma alguno más. Hay un incremento significativo de la amplitud de las bandas θ , α y β_1 , y de las ratios que relacionan la potencia de las bandas α y β_1 con la de las bandas lentas θ y δ , así como de la frecuencia dominante dentro de la banda γ . En la sesión 2, los incrementos fueron en la amplitud de la banda β_1 , y en las ratios RD1, RD2 y RT1. En general estos cambios en el electrodo F4 van en la dirección esperada y fijada por el protocolo de retroalimentación, aumentar la potencia relativa de las ondas rápidas frente a la de las ondas lentas, es decir, incrementar el grado de activación cerebral mediante el incremento del arousal, directamente relacionado con los procesos atencionales.

Respecto a los resultados en la coherencia, en la sesión 10 el único cambio significativo es el incremento de la coherencia en la banda δ en los electrodos prefrontales. Aunque los cambios no son significativos, los valores medios de coherencia en todas las bandas se incrementan en los electrodos frontales y prefrontales, mientras que en los fronto-parietales todos disminuyen. Varios estudios hablan de la disminución de la coherencia en la banda δ en zonas frontales en pacientes con EA (Anghinah et al., 2011; Başar et al., 2010; Kurt et al., 2014), por lo que un cambio en la dirección contraria podría ser una señal de mejora en la conectividad funcional en zonas frontales, aunque se desconoce que significado puede tener a nivel funcional.

Por último, al estudiar la actividad en estado de reposo registrada al final de las sesiones respecto a la registrada al inicio, en el grupo de jóvenes no se encontraron cambios significativos en las variables estudiadas, y al comparar el registro de la sesión final frente a la inicial durante el NFB, el único resultado estadísticamente significativo fue la disminución de la ratio de potencia γ/β . Aunque no son cambios significativos, la única banda de frecuencia que presenta un porcentaje medio de incremento positivo, es decir que aumenta su media, es la banda δ , todas las demás disminuyen.

La ausencia de cambios tónicos en la actividad electrofisiológica cerebral en el grupo de jóvenes sanos era de esperar, ya que en principio éstos presentan una conectividad funcional óptima y una activación cerebral adecuada, más aún en ausencia de actividad. Es probable que el efecto del NFB, es decir la capacidad de autorregulación de la actividad eléctrica cerebral, sea observable a la hora de realizar cualquier tipo de tarea que requiera cierto grado de atención, pero no exista ningún tipo de manifestación en la actividad a nivel basal. Por ello, sería necesaria la evaluación mediante otras tareas de atención focalizada en las que el participante no recibiera ningún tipo de *feedback*, pudiendo comprobar así si realmente el individuo ha adquirido la habilidad de modular su actividad cerebral. Otra explicación de esta ausencia de cambios en la actividad eléctrica cerebral en estado de reposo, podría ser la existencia de subgrupos dentro

del grupo de jóvenes, como se ha descrito en estudios anteriores, donde observaron aprendizaje solo en una parte del grupo (Rasey et al., 1996; Studer et al., 2014).

En el grupo de mayores con deterioro cognitivo, tras la comparación de la sesión 10 frente a la sesión 2, tanto en situación de reposo como durante el proceso de retroalimentación, se obtuvieron una serie de resultados interesantes, estadísticamente significativos, al estudiar la coherencia entre los pares de electrodos analizados. En cambio, no hubo cambios significativos en el análisis espectral de la actividad registrada por el electrodo F4. Al contrario que en el grupo de jóvenes, las personas mayores con deterioro cognitivo si mostraron cambios en la conectividad en estado de reposo, concretamente una disminución de la coherencia en la banda θ entre los electrodos prefrontales. Esto podría significar un incremento general de la activación prefrontal al disminuir la coherencia en la banda lenta θ , relacionada con la somnolencia y en general con un mal rendimiento cognitivo. En relación a este hecho, aunque la variación de medias no es significativa, en el canal F4 hay una disminución de la media de amplitud de las bandas δ y θ . En un estudio de Fonseca y colaboradores (2011b) en el que analizaron la coherencia en estado de reposo y lo correlacionaron con resultados en diversos test neuropsicológicos, entre ellos el MMSE, observaron que la coherencia en las bandas de frecuencia lentas se correlacionaba negativamente con mejores resultados en los test cognitivos, mientras que la coherencia en las bandas α y β presentaban una correlación positiva. Por otro lado, no observaron correlación entre las puntuaciones en los test cognitivos y la potencia absoluta del EEG.

Los resultados también muestran cambios durante la realización de la tarea atencional retroalimentada mediante NFB, y al igual que en la actividad basal, fueron en la conectividad funcional estudiada a través de la coherencia entre los pares de electrodos. En los 3 minutos iniciales del NFB y en los 3 minutos finales, en la sesión 10 se observa una disminución de la coherencia en la banda θ y en la banda α entre los electrodos prefrontales. Además, en los 3 minutos intermedios, hay un incremento de la coherencia fronto-parietal izquierda de la banda γ . Podría interpretarse la disminución de la coherencia en θ en la zona prefrontal como un incremento de su activación, tanto en estado de reposo como durante la realización de la tarea atencional, donde además parece acompañarse de una disminución de la coherencia en α . El incremento de la coherencia fronto-parietal de la banda γ , como se comentó anteriormente, está relacionado con el control del foco de atención (Womelsdorf & Fries, 2006), además, en un estudio muy reciente, se ha observado el incremento de la coherencia fronto-parietal en la banda γ en enfermos de EA tratados con fármacos anticolinesterásicos (tratamiento habitual en pacientes en las fases leves y moderadas de demencia tipo EA) frente a enfermos de EA no tratados (Başar et al., 2017).

Tras el análisis del efecto de la realización de 10 sesiones de un protocolo de NFB dirigido al incremento del arousal cerebral mediante la estimulación de los procesos atencionales, nuestros resultados muestran cambios diferentes en el grupo de jóvenes sanos frente a los observados en el grupo de personas mayores con deterioro cognitivo asociado a procesos neurodegenerativos. En la sesión inicial, los cambios a nivel electrofisiológico en el electrodo retroalimentado fueron los buscados en ambos grupos, un incremento de la relación de potencia de las ondas α y β y la de las ondas lentas θ y δ , es decir un incremento de la activación cerebral. Esta sesión inicial no tuvo demasiado impacto en los valores de coherencia en ninguno de los grupos. En la sesión final, en el grupo de personas jóvenes los cambios no fueron específicos del protocolo a nivel electrofisiológico en el electrodo F4, y el estudio de la conectividad funcional reflejó una disminución en los valores de coherencia entre los electrodos fronto-parietales y

prefrontales, que podrían ser reflejo de automatización de la tarea y por tanto una menor necesidad de activación, o de un reajuste del grado de sincronización en cada banda de frecuencia hacia niveles óptimos. Por el contrario, en el grupo de mayores con deterioro cognitivo, a nivel electrofisiológico siguieron produciéndose los efectos buscados con el protocolo de retroalimentación, es decir, el incremento de las potencias de frecuencias rápidas en relación con la de las frecuencias lentas.

En cuanto a los efectos sobre la actividad cerebral en estado de reposo, el grupo de mayores con deterioro cognitivo mostró una disminución de la coherencia en la banda θ en la zona prefrontal. Considerando que el incremento difuso de la potencia de la banda θ en zonas frontales y prefrontales es una de las características que más se ha relacionado con el deterioro cognitivo patológico, este cambio podría ser favorable y suponer una mejora del rendimiento cognitivo en personas con deterioro cognitivo patológico. Además, este cambio se observó también en la actividad registrada durante el NFB en la sesión final, al que se sumó una disminución de la coherencia en α también a nivel prefrontal y un incremento de la coherencia y a nivel fronto-parietal. En el grupo de personas jóvenes no se observaron cambios en la actividad eléctrica cerebral, ni en reposo ni durante la actividad registrada durante el NFB.

Todos estos cambios en el grupo de mayores con deterioro cognitivo muestran que, aunque el cerebro esté sufriendo un proceso neurodegenerativo, aun responde a la estimulación cognitiva, y ésta tiene un efecto directo sobre la actividad eléctrica cortical y la conectividad cerebral (Sitaram et al., 2017; Surmeli et al., 2016). Además, estos cambios no se producen únicamente en el electrodo retroalimentado, si no que tienen consecuencias sobre las redes cognitivas activas durante una tarea y también sobre las grandes redes funcionales en estado de reposo. Dados los cambios observados a pesar del número reducido de sesiones realizadas, sería muy interesante la realización de un mayor número de sesiones en personas con deterioro cognitivo, así como el estudio individualizado de cada uno de los casos dada la enorme variabilidad a nivel neurofisiológico de estos pacientes, aspecto que hemos visto que condiciona los efectos de la retroalimentación y que además complica considerablemente la evaluación de los efectos de un protocolo a nivel de grupo.

En los pocos estudios publicados en los que realizaron una intervención mediante NFB en personas mayores con DCL o con deterioro cognitivo leve asociado a la demencia tipo EA (Berman & Friederick, 2010; Luijmes et al., 2016), o en mayores sin deterioro cognitivo, pero con valores anormalmente altos de la banda de frecuencia θ (Becerra et al., 2011), aplicaron el protocolo de manera individualizada en cada paciente, seleccionando las variables electrofisiológicas y la localización donde presentaban valores fuera de los considerados fisiológicos. La evaluación de la eficacia de estos protocolos fue principalmente mediante el análisis de test neurocognitivos realizados antes y después de la intervención, con resultados favorables en todos ellos, aunque sin demasiados datos acerca de lo que ocurrió a nivel electrofisiológico.

A la hora de evaluar el posible efecto sobre la actividad eléctrica cerebral producido por la estimulación mediante NFB, es importante analizar los efectos a nivel global, desde diferentes perspectivas. La distribución relativa de la potencia espectral, en el dominio de la frecuencia, parece ser lo que condiciona la funcionalidad y el correcto ensamblaje de las oscilaciones cerebrales, no la potencia absoluta de las bandas de frecuencia, de ahí la importancia de medir la relación de potencia entre estas bandas. Junto con el análisis espectral de la actividad registrada por los electrodos en una localización concreta, la coherencia se presenta como una variable muy útil a la hora de estudiar las relaciones funcionales entre dos zonas alejadas de la

corteza cerebral, el grado de sincronización en los distintos intervalos de frecuencia, y puede aportar muchos datos sobre los efectos de la retroalimentación mediante NFB sobre la conectividad cerebral, e incluso podría ser una diana mucho más específica que la amplitud o la relación entre potencias de las bandas de frecuencia de localizaciones concretas. Aún son muy pocas las publicaciones en las que se realiza un análisis de coherencia tras la realización de un protocolo de NFB, y aún menos los que retroalimentan directamente variaciones de la coherencia en una banda de frecuencia concreta (Mosanezhad-Jeddi & Nazari, 2013; Sacchet et al., 2012; Mottaz et al., 2015).

7. CONCLUSIONES

1. Nuestros resultados muestran que la actividad eléctrica cerebral varía con la edad de la persona. En el envejecimiento sano aumenta la potencia relativa y absoluta de la banda de frecuencia β . Esto hecho no se observa en personas con deterioro cognitivo.
2. La diferencia principal en la actividad eléctrica cerebral entre el grupo de personas jóvenes y los grupos de personas mayores, con o sin deterioro cognitivo, es la disminución de la potencia relativa de la banda de frecuencia α en los grupos de mayores.
3. La característica diferencial entre los grupos de personas sanas, jóvenes y mayores, y el grupo con deterioro cognitivo es la disminución de la frecuencia dominante en el intervalo de frecuencias entre los 8 y los 15 Hz en las personas con deterioro cognitivo.
4. Tras la realización de una única sesión de NFB, en el grupo de personas jóvenes y en el grupo de personas mayores con deterioro cognitivo aumenta la relación de potencia entre las bandas α y β y las bandas lentas θ y δ en el área de registro del electrodo utilizado para la retroalimentación, cambio buscado y específico del protocolo empleado.
5. El análisis de coherencia muestra diferencias en la conectividad funcional, tanto a nivel fronto-parietal como prefrontal y frontal, entre el grupo de jóvenes y los grupos de personas mayores durante el desarrollo de la tarea de atención focalizada de la sesión de NFB. Nuestros resultados muestran que en el grupo de jóvenes se activan las zonas fronto-parietales del hemisferio derecho, y dentro del lóbulo frontal localizan la actividad en la zona prefrontal.
6. Tras la realización de un total de 10 sesiones de NFB, en la sesión final el efecto de la retroalimentación en los jóvenes cambia, se incrementa la ratio entre γ/δ y no entre β/δ . El grupo jóvenes mostró cambios en la coherencia en las bandas rápidas, interhemisférica e intrahemisférica, tanto en la sesión inicial como en la final.
7. En el grupo de jóvenes no se observaron cambios en la actividad eléctrica cerebral en la sesión final respecto a la inicial, ni en condición de reposo ni durante la ejecución de la tarea atencional.
8. En el grupo de personas mayores con deterioro cognitivo, tras la realización de un total de 10 sesiones de NFB, el efecto de la retroalimentación en la sesión final continuó siendo el buscado, un incremento de la ratio entre la potencia de α y β/θ y δ .
9. La intervención mediante NFB generó un efecto sobre las medidas de coherencia en el grupo de personas mayores con deterioro cognitivo, observándose una disminución de la coherencia en la banda θ entre áreas prefrontales en situación de reposo. Durante la ejecución de la tarea de NFB de la sesión final disminuyó la coherencia θ y α entre áreas prefrontales y aumentó la coherencia de la banda γ entre áreas fronto-parietales.

8. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La principal limitación de este estudio está en relación con la selección de participantes y la dificultad para la finalización por parte de éstos de las 10 sesiones propuestas en el protocolo, sobre todo en los grupos de mayores.

En próximos estudios, consideramos importante aumentar el número de sesiones de intervención con NFB. Dados los resultados obtenidos, un mayor número de sesiones, tanto con el fin de mejorar el rendimiento o la función cognitiva en personas jóvenes, como su aplicación como terapia no farmacológica en personas con deterioro cognitivo, permitirían estudiar los efectos de la retroalimentación continuada sobre la actividad eléctrica cerebral y la conectividad funcional.

Dado que la terapia de NFB puede ser una alternativa muy útil como método de estimulación cognitiva en personas mayores con deterioro cognitivo, en el futuro, una evaluación neuropsicológica completa de estos pacientes, antes y después de la realización de las sesiones del protocolo de NFB, aportaría numerosos e interesantes datos sobre la correlación entre ciertas características de la actividad cerebral y los cambios que en ella se generen, y el nivel de rendimiento o déficits en la función cognitiva en la realización de tareas cognitivas de distintos tipos estudiada a través de herramientas de la neuropsicología.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Abarbanel A. Gates, States, Rhythms, and Resonance. *J of Neurotherapy*. 1995;1(2)
2. Alberca-Reina E, Cantero JL, Atienza M. Impact of sleep loss before learning on cortical dynamics during memory retrieval. *Neuroimage*. 2015; 123:51-62.
3. Almenar C. Síntomas cognitivos de la demencia. *Inf psiquiátricas*. 2007; 189.
4. Amzica F, Steriade M. Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 107(2):69-83.
5. Anderson JS, Ferguson MA, Lopez-Larson M, Yurgelun-Todd D. Connectivity gradients between the default mode and attention control networks. *Brain Connect*. 2011; 1(2):147-57.
6. Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*. 2007; 56(5):924-35.
7. Angelakis E, Stathopoulou S, Frymiare JL, Green DL, Lubar JF, Kounios J. EEG neurofeedback: a brief overview and an example of peak alpha frequency training for cognitive enhancement in the elderly. *ClinNeuropsychol*. 2007; 21(1):110-29.
8. Anghinah R, Kanda PA, Lopes HF, Basile LF, Machado S, Ribeiro P, Velasques B, Sameshima K, Takahashi DY, Pinto LF, Caramelli P, Nitrini R. Alzheimer's disease qEEG: spectral analysis versus coherence. Which is the best measurement? *Arq Neuropsiquiatr*. 2011; 69(6):871-4.
9. Arnal LH, Doelling KB, Poeppel D. Delta-Beta Coupled Oscillations Underlie Temporal Prediction Accuracy. *Cereb Cortex*. 2015; 25(9):3077-85.
10. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*. 2013; 17(5):374-83.
11. Arns M, Heinrich H, Strehl U. Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road. *Biol Psychol*. 2014; 95:108-15.
12. Arns M, Kenemans JL. Neurofeedback in ADHD and insomnia: vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 44:183-94.
13. Arnsten AF, Paspalas CD, Gamo NJ, Yang Y, Wang M. Dynamic Network Connectivity: A new form of neuroplasticity. *Trends Cogn Sci*. 2010; 14(8):365-75.
14. Artieda J, Alegre M, Valencia M, Urrestarazu E, Pérez Alcázar M, Nicolás MJ, Azcárate JL, Iriarte J. Brain oscillations: pathophysiological and therapeutic role in some neurological and psychiatric diseases. *An Sist Sanit Navar*. 2009; 32 Suppl 3:45-60.
15. Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(7):3228-33.
16. Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, Buffo P, Sorpresi F, Frisoni GB, Rossini PM. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(12):2355-64.
17. Babiloni C, Del Percio C, Boccardi M, Lizio R, Lopez S, Carducci F, Marzano N, Soricelli A, Ferri R, Triggiani AI, Prestia A, Salinari S, Rasser PE, Basar E, Famà F, Nobili F, Yener G, Emek-Savaş DD, Gesualdo L, Mundi C, Thompson PM, Rossini PM, Frisoni G. Occipital sources of resting-state alpha rhythms are related to local gray matter density in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015a; 36(2):556-70.
18. Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G, Ercolani M, Ferreri F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Stam CJ, Musha T, Vecchio F, Rossini PM. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study. *Brain Res Bull*. 2006; 69(1):63-73.
19. Babiloni C, Frisoni GB, Del Percio C, Zanetti O, Bonomini C, Cassetta E, Pasqualetti P, Miniussi C, De Rosas M, Valenzano A, Cibelli G, Eusebi F, Rossini PM. Ibuprofen treatment modifies cortical sources of EEG rhythms in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120(4):709-18.
20. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, Cordone S, Gesualdo L, Del Percio C. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol*. 2015b; pii: S0167-8760(15)00038-0.
21. Bagdasaryan J, Quyen Mle V. Experiencing your brain: neurofeedback as a new bridge between neuroscience and phenomenology. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7:680.

22. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6:CD003260.
23. Barnea A, Rassis A, Raz A, Othmer S, Zaideld E. Effects of neurofeedback on hemispheric attention networks. *Brain Cogn.* 2004.
24. Barr MS, Radhu N, Guglietti CL, Zomorodi R, Rajji TK, Ritvo P, Daskalakis ZJ. Age-related differences in working memory evoked gamma oscillations. *Brain Res.* 2014; 1576:43-51.
25. Başar E, Başar-Eroğlu C, Güntekin B, Yener GG. Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2013; 62:19-54.
26. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol.* 2001; 39(2-3):241-8.
27. Başar E, Femir B, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG. Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2017; 14:580-590.
28. Başar E, Güntekin B, Tülay E, Yener GG. Evoked and event related coherence of Alzheimer patients manifest differentiation of sensory-cognitive networks. *Brain Res.* 2010; 1357:79-90.
29. Bays BC, Visscher KM, Le Dantec CC, Seitz AR. Alpha-band EEG activity in perceptual learning. *J Vis.* 2015; 15(10):7.
30. Bazanova O, Kondratenko A, Kondratenko O, Mernaya E, Zhimulev E. New computer-based technology to teach peak performance in musicians. In: *Proceedings of 29th International Conference on Information Technology Inter- faces, Croatia.* 2007; 39-44.
31. Becerra J, Fernández T, Roca-Stappung M, Díaz-Comas L, Galán L, Bosch J, Espino M, Moreno AJ, Harmony T. Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder. *J Alzheimers Dis.* 2012; 28(2):357-67.
32. Benchenane K, Tiesinga PH, Battaglia FP. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. *Curr Opin Neurobiol.* 2011; 21(3):475-85.
33. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology.* 2005; 64(5):834-41.
34. Berenguer-Sanchez MJ, Gutierrez-Manjarrez F, Senties-Madrid H, Estanol-Vidal B. Electroencephalographic normal variants or with uncertain significance. *Rev Neurol.* 2012; 54(7):435-44.
35. Berger, H. Über das elektrenkephalogramm des menschen [Translation: On the human electroencephalogram]. *Archiv Für Psychiatrie.* 1929; 87(1), 527–570.
36. Berman MH, Frederick J. Efficacy of neurofeedback for executive and memory function in dementia. *Poster Quietmind Foundation.* 2010.
37. Berner I, Schabus M, Wienerroither T, Klimesch W. The significance of sigma neurofeedback training on sleep spindles and aspects of declarative memory. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2006; 31:97-114.
38. Betzel RF, Erickson MA, Abell M, O'Donnell BF, Hetrick WP, Sporns O. Synchronization dynamics and evidence for a repertoire of network states in resting EEG. *Front Comput Neurosci.* 2012; 6:74.
39. Bhattacharya BS, Coyle D, Maguire LP. A thalamo-cortico-thalamic neural mass model to study alpha rhythms in Alzheimer's disease. *Neural Netw.* 2011; 24(6):631-45.
40. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1337:1-6.
41. Bian Z, Li Q, Wang L, Lu C, Yin S, Li X. Relative power and coherence of EEG series are related to amnesic mild cognitive impairment in diabetes. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6:11.
42. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010; 464(7288):529-35.
43. Bluschke A, Broschwitz F, Kohl S, Roessner V, Beste C. The neuronal mechanisms underlying improvement of impulsivity in ADHD by theta/beta neurofeedback. *Sci Rep.* 2016; 6:31178.

44. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofrj M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*. 2008; 131(3):690-705.
45. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci*. 2010; 14(6):277-90.
46. Brunetti M, Zappasodi F, Marzetti L, Perrucci MG, Cirillo S, Romani GL, Pizzella V, Aureli T. Do you know what I mean? Brain oscillations and the understanding of communicative intentions. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8:36.
47. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2009; 29(6):1860-73.
48. Budzynski T, Budzynski HK, Tang HY. Brain brightening: restoring the aging mind. Chapter in J. R. Evans (Ed.), *Handbook of Neurofeedback*. Binghamton, NY: Haworth Medical Press. 2007; 231-265.
49. Buschert V, Bokde AL, Hampel H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(9):508-17.
50. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents - EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(6):407-20.
51. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 2004; 304(5679):1926-9.
52. Buzsáki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35:203-25.
53. Buzsáki G. Neural syntax: cell assemblies, synapsembles, and readers. *Neuron*. 2010; 68(3):362-85.
54. Buzsáki G. *Rhythms of the brain*. Ed. Oxford University Press. 2006.
55. Cabeza R. Functional neuroimaging of cognitive aging. En: Cabeza R, Kingstone A, eds. *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*. Cambridge, Mass: MIT Press; 2001
56. Cammisuli DM, Danti S, Bosinelli F, Cipriani S. Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's Disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *Eur Geriatr Med*. 2016; 7(1):57-64.
57. Cannon RL. Editorial Perspective: Defining Neurofeedback and Its Functional Processes. *NeuroRegulation*. 2015; 2(2):60-69.
58. Cantero JL, Atienza M, Salas RM. Valor clínico de la coherencia EEG como índice electrofisiológico de conectividad cortico-cortical durante el sueño. *Rev Neurol* 2000; 31:442-54
59. Caro XJ, Winter EF. EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2011; 36(3):193-200.
60. Cavanagh JF, Frank MJ. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*. 2014; 18(8):414-421.
61. Cheon EJ, Koo BH, Choi JH. The Efficacy of Neurofeedback in Patients with Major Depressive Disorder: An Open Labeled Prospective Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2016; 41(1):103-10.
62. Cho HY, Kim KT, Jung JH. Effects of neurofeedback and computer-assisted cognitive rehabilitation on relative brain wave ratios and activities of daily living of stroke patients: a randomized control trial. *J Phys Ther Sci*. 2016; 28(7):2154-8.
63. Chu CJ, Kramer MA, Pathmanathan J, Bianchi MT, Westover MB, Wison L, Cash SS. Emergence of stable functional networks in long-term human electroencephalography. *J Neurosci*. 2012; 32(8):2703-13.
64. Clapp WC, Rubens MT, Sabharwal J, Gazzaley A. Deficit in switching between functional brain networks underlies the impact of multitasking on working memory in older adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(17):7212-7.
65. Coben R, Linden M, Myers TE. Neurofeedback for autistic spectrum disorder: a review of the literature. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010; 35(1):83-105.

66. Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL. A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron*. 1998; 21(4):761-73.
67. Cordi MJ, Hirsiger S, Mérillat S, Rasch B. Improving sleep and cognition by hypnotic suggestion in the elderly. *Neuropsychologia*. 2015; 69:176-82.
68. Cortoos A, Verstraeten E, Cluydts R. Neurophysiological aspects of primary insomnia: implications for its treatment. *Sleep Med Rev*. 2006; 10(4):255-66.
69. Crawford TJ, Devereaux A, Higham S, Kelly C. The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: a longitudinal eye-tracking study. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7:118.
70. Cummins TD, Finnigan S. Theta power is reduced in healthy cognitive aging. *Int J Psychophysiol*. 2007; 66(1):10-7
71. Custodio N, Altamirano J, Bendezú L, Montesinos R, Escobar J, Lira D, Torres H. ¿Demencias reversibles o demencias tratables? La importancia del diagnóstico precoz. *Rev Per Neurol*. 2012; 12(1):4-14.
72. Das NN, Gastaut H. Variations de l'activité électrique du cerveau, du coeur et des muscles squelettiques au cours de la méditation et de l'extase yogique. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl*. 1955; 6:211
73. Dauwels J, Vialatte F, Cichocki A. Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals: where are we standing? *Curr Alzheimer Res*. 2010; 7(6):487-505.
74. De Haan W, Mott K, van Straaten EC, Scheltens P, Stam CJ. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2012; 8(8):e1002582.
75. Deco G, Tononi G, Boly M, Kringelbach ML. Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16(7):430-9.
76. Desimone R & Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*. 1995; 18:193-222
77. Dias NS, Ferreira D, Reis J, Jacinto LR, Fernandes L, Pinho F, Festa J, Pereira M, Afonso N, Santos NC, Cerqueira JJ, Sousa N. Age effects on EEG correlates of the Wisconsin Card Sorting Test. *Physiol Rep*. 2015; 3(7). pii: e12390.
78. Diez I, Bonifazi P, Escudero I, Mateos B, Muñoz MA, Stramaglia S, Cortes JM. A novel brain partition highlights the modular skeleton shared by structure and function. *Sci Rep*. 2015; 5:10532.
79. Dobkin BH. Brain-computer interface technology as a tool to augment plasticity and outcomes for neurological rehabilitation. *J Physiol* 2007; 579:637–42.
80. Doppelmayr M, Weber E. Effects of SMR and theta/beta neurofeedback on reaction time, spatial abilities and creativity. *J of Neurotherapy*. 2011; 15:115–129.
81. Douaud G, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Rao A, Whitcer B, Zamboni G, Matthews PM, Sollberger M, Smith S. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2013; 33(5):2147-55.
82. Dringenberg HC. Alzheimer's disease: more than a 'cholinergic disorder'-evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behav Brain Res*. 2000; 115(2):235-49.
83. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
84. Dubovik S, Bouzerda-Wahlen A, Nahum L, Gold G, Schnider A, Guggisberg AG. Adaptive reorganization of cortical networks in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(1):35-43.
85. Duncan J. An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(11):820-9.
86. Dushanova J, Christov M. The effect of aging on EEG brain oscillations related to sensory and sensorimotor functions. *Adv Med Sci*. 2014; 59(1):61-7.
87. Dux PE, Marois R. The attentional blink: a review of data and theory. *Atten Percept Psychophys*. 2009; 71(8):1683-700.

88. Dyck MS, Mathiak KA, Bergert S, Sarkheil P, Koush Y, Alawi EM, Zvyagintsev M, Gaebler AJ, Shergill SS, Mathiak K. Targeting Treatment-Resistant Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia with fMRI-Based Neurofeedback: Exploring Different Cases of Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2016; 7:37.
89. Egner T, Gruzelier H. The Temporal Dynamics of Electroencephalographic Responses to Alpha/Theta Neurofeedback Training in Healthy Subjects. *Journal of Neurotherapy*. 2004b; 8(1).
90. Egner T, Gruzelier JH. EEG biofeedback of low beta band components: frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*. 2004a; 115:131-139.
91. Egner T, Gruzelier JH. Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport*. 2001; 12(18):4155-9.
92. Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG, Başar E. Decrease of delta oscillatory responses is associated with increased age in healthy elderly. *Int J Psychophysiol*. 2015; pii: S0167-8760(15)00036-7.
93. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations-signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol*. 2010; 20(2):156-65.
94. Engelbregt HJ, Keeser D, van Eijk L, Suiker EM, Eichhorn D, Karch S, Deijen JB, Pogarell O. Short and long-term effects of sham-controlled prefrontal EEG-neurofeedback training in healthy subjects. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127(4):1931-7.
95. Engels MM, Stam CJ, van der Flier WM, Scheltens P, de Waal H, van Straaten EC. Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study. *BMC Neurol*. 2015; 15:145.
96. Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Figge C, Herrmann CS. Self-regulation of frontal-midline theta facilitates memory updating and mental set shifting. *Front Behav Neurosci*. 2014b; 8:420.
97. Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Herrmann CS. Boosting brain functions: Improving executive functions with behavioral training, neurostimulation, and neurofeedback. *Int J Psychophysiol*. 2013; 88(1):1-16.
98. Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Scharfenort R, Mokom ZN, Zimmermann J, Herrmann CS. Modulation of frontal-midline theta by neurofeedback. *Biol Psychol*. 2014a; 95:59-69.
99. Escolano C, Navarro-Gil M, Garcia-Campayo J, Congedo M, De Ridder D, Minguez J. A controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder. *Front Behav Neurosci*. 2014a; 8:296.
100. Escolano C, Navarro-Gil M, Garcia-Campayo J, Minguez J. The effects of a single session of upper alpha neurofeedback for cognitive enhancement: a sham-controlled study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2014b; 39(3-4):227-36.
101. Estévez-González A, García-Sánchez C, Junqué C. Attention: a complex cerebral function. *Rev Neurol*. 1997; 25(148):1989-97.
102. Fair DA, Dosenbach NU, Church JA, Cohen AL, Brahmbhatt S, Miezin FM, Barch DM, Raichle ME, Petersen SE, Schlaggar BL. Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(33):13507-12.
103. Fell J, Fernández G, Klaver P, Elger CE, Fries P. Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention? *Brain Res Brain Res Rev*. 2003; 42(3):265-72.
104. Finke K, Myers N, Bublak P, Sorg C. A biased competition account of attention and memory in Alzheimer's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1628):20130062.
105. Finnigan S, Robertson IH. Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults. *Psychophysiology*. 2011; 48(8):1083-7.
106. Fogel S, Martin N, Lafortune M, Barakat M, Debas K, Laventure S, Latreille V, Gagnon JF, Doyon J, Carrier J. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front Neurol*. 2012; 3:176.
107. Fonseca LC, Tedrus GM, Prandi LR, Almeida AM, Furlanetto DS. Alzheimer's disease: relationship between cognitive aspects and power and coherence EEG measures. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011b; 69(6):875-81.

108. Fonseca LC, Tedrus GM, Prandi LR, Andrade AC. Quantitative electroencephalography power and coherence measurements in the diagnosis of mild and moderate Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011a; 69(2B):297-303.
109. Fotuhi M, Lubinski B, Hausterman N, Riloff T, Hadadi M, Raji CA, Trullinger M. A personalized 12-week "brain fitness program" for improving cognitive function and increasing the volume of hippocampus in elderly with mild cognitive impairment. *J Prev Alz Dis*. 2016; 3(3):133-137.
110. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(27):9673-8.
111. Freunberger R, Werkle-Bergner M, Griesmayr B, Lindenberger U, Klimesch W. Brain oscillatory correlates of working memory constraints. *Brain Res*. 2011; 1375:93-102.
112. Frey JN, Ruhnau P, Weisz N. Not so different after all: The same oscillatory processes support different types of attention. *Brain Res*. 2015; 1626:183-97.
113. Friedrich EV, Wood G, Scherer R, Neuper C. Mind over brain, brain over mind: cognitive causes and consequences of controlling brain activity. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8:348.
114. Fries P, Nikolić D, Singer W. The gamma cycle. *Trends Neurosci*. 2007; 30(7):309-16.
115. Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci*. 2009; 32:209-24.
116. Fries P. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*. 2015; 7;88(1):220-35.
117. Friston, KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human Brain Mapping*. 1994; 2:56-78.
118. Fujisawa S, Buzsáki G. A 4 Hz oscillation adaptively synchronizes prefrontal, VTA, and hippocampal activities. *Neuron*. 2011; 72(1):153-65.
119. Gaál ZA, Boha R, Stam CJ, Molnár M. Age-dependent features of EEG-reactivity--spectral, complexity, and network characteristics. *Neurosci Lett*. 2010; 479(1):79-84.
120. Gallego-Jutglà E, Solé-Casals J, Vialatte FB, Dauwels J, Cichocki A. A theta-band EEG based index for early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015; 43(4):1175-84.
121. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Schlamp D, Kratz O, Studer P, Wangler S, Rothenberger A, Moll GH, Heinrich H. Distinct EEG effects related to neurofeedback training in children with ADHD: a randomized controlled trial. *Int J Psychophysiol*. 2009; 74(2):149-57.
122. Ghaziri J, Tucholka A, Larue V, Blanchette-Sylvestre M, Reyburn G, Gilbert G, Lévesque J, Beauregard M. Neurofeedback training induces changes in white and gray matter. *Clin EEG Neurosci*. 2013; 44(4):265-72.
123. Giuli C, Fattoretti P, Gagliardi C, Mocchegiani E, Venarucci D, Baliotti M, Casoli T, Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Papa R, Lattanzio F, Postacchini D. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly-the study protocol of a prospective randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(3):353-360.
124. Goh JO. Functional Dedifferentiation and Altered Connectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging. *Aging Dis*. 2011; 2(1):30-48.
125. Gola M, Kamiński J, Brzezicka A, Wróbel A. β band oscillations as a correlate of alertness--changes in aging. *Int J Psychophysiol*. 2012; 85(1):62-7.
126. Gola M, Magnuski M, Szumska I, Wróbel A. EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects. *Int J Psychophysiol*. 2013; 89(3):334-41.
127. Gomez-Pilar J, Corralejo R, Nicolas-Alonso LF, Álvarez D, Hornero R. Neurofeedback training with a motor imagery-based BCI: neurocognitive improvements and EEG changes in the elderly. *Med Biol Eng Comput*. 2016; 54(11):1655-1666.
128. González F, Buonanotte F, Cáceres MM. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Neurol Arg*. 2015; 7(1):51-58.
129. Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(7):491-505.

130. Grave-de Peralta R, González-Andino S, Gómez-González CM. Bases biofísicas de la localización de los generadores cerebrales del electroencefalograma. Aplicación de un modelo de tipo distribuido a la localización de focos epilépticos. *Rev Neurol*. 2004; 39(8):748-56.
131. Green JD, Arduini AA. Hippocampal electrical activity in arousal. *J Neurophysiol*. 1954; 17(6):533-57.
132. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(13):4637-42.
133. Grosse-Wentrup M, Schölkopf B. A brain-computer interface based on self-regulation of gamma-oscillations in the superior parietal cortex. *J Neural Eng*. 2014; 11(5):056015.
134. Gruzelier J, Eegner T. Critical validation studies of neurofeedback. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005; 14(1):83-104.
135. Gruzelier J. A theory of alpha/theta neurofeedback, creative performance enhancement, long distance functional connectivity and psychological integration. *Cogn Process*. 2009; 10 Suppl 1: S101-9.
136. Gruzelier JH. EEG-neurofeedback for optimising performance. I: a review of cognitive and affective outcome in healthy participants. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014a; 44:124-41.
137. Gruzelier JH. EEG-neurofeedback for optimising performance. II: creativity, the performing arts and ecological validity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014b; 44:142-58.
138. Gruzelier JH. EEG-neurofeedback for optimising performance. III: a review of methodological and theoretical considerations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014c; 44:159-82.
139. Guimerà A, Gironès X, Cruz-Sánchez FF. Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol* 2002; 35(1): 21-48.
140. Güntekin B, Başar E. Gender differences influence brain's beta oscillatory responses in recognition of facial expressions. *Neurosci Lett*. 2007; 424(2):94-9.
141. Güntekin B, Başar E. Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int J Psychophysiol*. 2015; pii: S0167-8760(15)00031-8.
142. Güntekin B, Emek-Savaş DD, Kurt P, Yener GG, Başar E. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin*. 2013; 3:39-46.
143. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 11ª Edición. 2006; 739-747.
144. Haarmann H., Cameron KA. Active maintenance of sentence meaning in working memory: evidence from EEG coherences. *Int J of Psychophysiology*. 2005; 57:115–128.
145. Hamilton JP, Glover GH, Bagarinao E, Chang C, Mackey S, Sacchet MD, Gotlib IH. Effects of salience-network-node neurofeedback training on affective biases in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2016; 249:91-6.
146. Hammond DC. Neurofeedback with anxiety and affective disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005; 14(1):105-23.
147. Hammond DC. The need for individualization in neurofeedback: heterogeneity in QEEG patterns associated with diagnoses and symptoms. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010; 35(1):31-6.
148. Hammond DC. Treatment of chronic fatigue with neurofeedback and self-hypnosis. *NeuroRehabilitation*. 2001; 16(4):295-300.
149. Hanslmayer S, Sauseng P, Doppelmayr M, Schabus M, Klimesch W. Increasing individual upper alpha by neurofeedback improves cognitive performance in human subjects. *J. Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2006; 30:1-10.
150. Hanslmayr S, Sauseng P, Doppelmayr M, Schabus M, Klimesch W. Increasing individual upper alpha power by neurofeedback improves cognitive performance in human subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2005; 30(1):1-10.
151. Hardman E, Gruzelier J, Cheesman K, Jones C, Liddiard D, Schleichert H, Birbaumer N. Frontal interhemispheric asymmetry: self-regulation and individual differences in humans. *Neurosci Lett*. 1997; 221(2-3):117-20.
152. Harmony T. The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front Integr Neurosci*. 2013; 7:83.

153. Hata M, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, Aoki Y, Ikeda S, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M. Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127(2):1269-78.
154. Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior.* (New York: Wiley)
155. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5(2):87-96.
156. Hickling EJ, Sison GF Jr, Vanderploeg RD. Treatment of posttraumatic stress disorder with relaxation and biofeedback training. *Biofeedback Self Regul.* 1986; 11(2):125-34.
157. Hirshberg LM, Chiu S, Frazier JA. Emerging brain-based interventions for children and adolescents: overview and clinical perspective. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2005; 14(1):1-19, v.
158. Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, Gruber G, Anderer P, Doppelmayr M, Klimesch, W, Scgabus M. Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12–15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep.* 2008; 31:1401-1408
159. Hong SL, Rebec GV. A new perspective on behavioral inconsistency and neural noise in aging: compensatory speeding of neural communication. *Front Aging Neurosci.* 2012; 4:27.
160. Howells FM, Stein DJ, Russell VA. Perceived mental effort correlates with changes in tonic arousal during attentional tasks. *Behav Brain Funct.* 2010; 6:39.
161. Iriarte J, Artieda J. *Manual de neurofisiología clínica.* Ed. Médica Panamericana. 2013.
162. James LC, Folen RA. EEG biofeedback as a treatment for chronic fatigue syndrome: a controlled case report. *Behav Med.* 1996; 22(2):77-81.
163. Jasper HH, Andrews HL. Brain potentials and voluntary muscle activity in man. *J. Neurophysiol.* 1938; 1:87–100.
164. Jensen MP, Gertz KJ, Kupper AE, Braden AL, Howe JD, Hakimian S, Sherlin LH. Steps toward developing an EEG biofeedback treatment for chronic pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2013; 38(2):101-8.
165. Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman JE. Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb Cortex.* 2002; 12(8):877-82.
166. Jensen O, Mazaheri A. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci.* 2010; 4:186.
167. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(7):1490-505.
168. Jones S, Nyberg L, Sandblom J, Stigsdotter Neely A, Ingvar M, Magnus Petersson K, Bäckman L. Cognitive and neural plasticity in aging: general and task-specific limitations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30(6):864-71.
169. Kamiya, J. Operant Control of the EEG Alpha Rhythm and Some of its Reported Effects on Consciousness". *Biofeedback and Self-Control: an Aldine Reader on the Regulation of Bodily Processes and Consciousness.* 1971
170. Kang KY. Effects of visual biofeedback training for fall prevention in the elderly. *J Phys Ther Sci.* 2013; 25(11):1393-5.
171. Kaplan R, Doeller CF, Barnes GR, Litvak V, Düzel E, Bandettini PA, Burgess N. Movement-related theta rhythm in humans: coordinating self-directed hippocampal learning. *PLoS Biol.* 2012; 10(2): e1001267.
172. Keizer AW, Verment RS, Hommel B. Enhancing cognitive control through neurofeedback: a role of gamma-band activity in managing episodic retrieval. *Neuroimage.* 2010a; 49(4):3404-13.
173. Keizer AW, Verschoor M, Verment RS, Hommel B. The effect of gamma enhancing neurofeedback on the control of feature bindings and intelligence measures. *Int J Psychophysiol.* 2010b; 75(1):25-32.
174. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2014; 15:28-43.

175. Kingyon J, Behroozmand R, Kelley R, Oya H, Kawasaki H, Narayanan NS, Greenlee JD. High-gamma band fronto-temporal coherence as a measure of functional connectivity in speech motor control. *Neuroscience*. 2015; 305:15-25.
176. Klimesch W. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16(12):606-17.
177. Klimesch, W., Sauseng, P., Hanslmayr, S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007; 53:63–88
178. Kluetsch RC, Ros T, Theberge J, Frewen PA, Calhoun VD, Schmahl C, Jetly R, Lanius RA. Plastic modulation of PTSD resting-state networks and subjective wellbeing by EEG neurofeedback. *Acta Psychiatr. Scand.* 2014; 1-14
179. Knyazev GG, Schutter DJ, van Honk J. Anxious apprehension increases coupling of delta and beta oscillations. *Int J Psychophysiol.* 2006; 61(2):283-7.
180. Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36(1):677-95.
181. Kober SE, Witte M, Ninaus M, Neuper C, Wood G. Learning to modulate one's own brain activity: the effect of spontaneous mental strategies. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7:695.
182. Koberda JL. Z-Score LORETA Neurofeedback as a Potential Therapy in Cognitive Dysfunction and Dementia. *J Psychol Clin Psychiatry.* 2014; 1(6): 00037.
183. Koelewijn T, van Schie HT, Bekkering H, Oostenveld R, Jensen O. Motor-cortical beta oscillations are modulated by correctness of observed action. *Neuroimage.* 2008; 40(2):767-75.
184. Koerner AS, Qiong Zhang, Q, de Sa VR. The effect of real-time feedback valence on motor imagery performance. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8:26.
185. Kolb B, Whishaw I. *Neuropsicología humana*. Ed Médica Panamericana. 2003.
186. Kolev V, Falkenstein M, Yordanova J. Aging and error processing: Time-frequency analysis of error-related potentials. *Journal of Psychophysiology.* 2005; 19(4):289-297
187. Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(4):1867-72.
188. Kotchoubey B, Kübler A, Strehl U, Flor H, Birbaumer N. Can humans perceive their brain states? *Conscious Cogn.* 2002; 11(1):98-113.
189. Koush Y, Rosa MJ, Robineau F, Heinen K, W Rieger S, Weiskopf N, Vuilleumier P, Van De Ville D, Scharnowski F. Connectivity-based neurofeedback: dynamic causal modelling for real-time fMRI. *Neuroimage.* 2013; 81:422-30.
190. Kropp P, Siniatchkin M, Gerber WD. On the pathophysiology of migraine links for "empirically based treatment" with neurofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2002; 27(3):203-13.
191. Kubik A, Biedroń A. Neurofeedback therapy in patients with acute and chronic pain syndromes: literature review and own experience. *Przegl Lek.* 2013; 70(7):440-2.
192. Kurimoto R, Ishii R, Canuet L, Ikezawa K, Iwase M, Azechi M, Aoki Y, Ikeda S, Yoshida T, Takahashi H, Nakahachi T, Kazui H, Takeda M. Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2012; 59(4):4132-40.
193. Kurt P, Emek-Savaş DD, Batum K, Turp B, Güntekin B, Karşıdağ S, Yener GG. Patients with mild cognitive impairment display reduced auditory event-related delta oscillatory responses. *Behav Neurol.* 2014; 2014:268967.
194. LaBerge D. *Attentional processing: The brain's art of mindfulness*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1995.
195. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med.* 2014; 11(11): e1001756.
196. Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G, Kompotis K, Steinbusch HW, Mastroeni D, Coleman P, Lemere CA, Hof PR, van den Hove DL, Rutten BP. The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* 2015; 131:21-64.
197. Lecomte G, Juhel J. The Effects of Neurofeedback Training on Memory Performance in Elderly Subjects. *Psychology.* 2011; 2(8):846-852.

198. Lee JH, Kim J, Yoo SS. Real-time fMRI-based neurofeedback reinforces causality of attention networks. *Neurosci Res.* 2012; 72(4):347-54.
199. Leirer VM, Wienbruch C, Kolassa S, Schlee W, Elbert T, Kolassa IT. Changes in cortical slow wave activity in healthy aging. *Brain Imaging Behav.* 2011; 5(3):222-8.
200. Leszczyński M, Fell J, Axmacher N. Rhythmic Working Memory Activation in the Human Hippocampus. *Cell Rep.* 2015; 13(6):1272-82.
201. Leventhal DK, Gage GJ, Schmidt R, Pettibone JR, Case AC, Berke JD. Basal ganglia beta oscillations accompany cue utilization. *Neuron.* 2012; 73(3):523-36.
202. Liechti MD, Maurizio S, Heinrich H, Jäncke L, Meier L, Steinhausen HC, Walitza S, Drechsler R, Brandeis D. First clinical trial of tomographic neurofeedback in attention-deficit/hyperactivity disorder: evaluation of voluntary cortical control. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123(10):1989-2005.
203. Linden DE, Habes I, Johnston SJ, Linden S, Tatineni R, Subramanian L, Sorger B, Healy D, Goebel R. Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One.* 2012; 7(6): e38115.
204. Lithfous S, Tromp D, Dufour A, Pebayle T, Goutagny R, Després O. Decreased theta power at encoding and cognitive mapping deficits in elderly individuals during a spatial memory task. *Neurobiol Aging.* 2015; 36(10):2821-9.
205. Liu CJ, Huang CF, Chou CY, Kuo WJ, Lin YT, Hung CM, Chen TC, Ho MC. Age- and disease-related features of task-related brain oscillations by using mutual information. *Brain Behav.* 2012; 2(6):754-62.
206. Lojo-Seoane C, Facal D, Juncos-Rabadán O. Does intellectual activity prevent cognitive impairment? Relationships between cognitive reserve and mild cognitive impairment. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012; 47(6):270-8.
207. Lopes da Silva F. EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron.* 2013;80(5):1112-28.
208. López-Álvarez J y Agüera L. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015; 5(1): 3-14.
209. Lubar J, Bahler WW. Behavioral management of epileptic seizures following EEG biofeedback training of the sensorimotor rhythm. *Biofeedback and Self-Regulation.* 1976; 1(1):77-104
210. Lubar J, Shouse MN. EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback and Self-Regulation.* 1976; 1(3):293-306.
211. Lubar JO, Lubar JF. Electroencephalographic biofeedback of SMR and beta for treatment of attention deficit disorders in a clinical setting. *Biofeedback Self Regul.* 1984; 9(1):1-23.
212. Luijmes RE, Pouwels S, Boonman J. The effectiveness of neurofeedback on cognitive functioning in patients with Alzheimer's disease: Preliminary results. *Neurophysiol Clin.* 2016; 46(3):179-87.
213. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002; 288(12):1475-83.
214. Maestú F, Pereda E, Del Pozo F. Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: métodos y aplicaciones en Neurociencia. Elsevier. 2015: 171-182.
215. Malmivuo J, Plonsey R. Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Oxford Univ. Press, 1995.
216. Marins TF, Rodrigues EC, Engel A, Hoefle S, Basílio R, Lent R, Moll J, Tovar-Moll F. Enhancing Motor Network Activity Using Real-Time Functional MRI Neurofeedback of Left Premotor Cortex. *Front Behav Neurosci.* 2015; 9:341.
217. Marshall AC, Cooper NR, Segrave R, Geeraert N. The effects of long-term stress exposure on aging cognition: a behavioral and EEG investigation. *Neurobiol Aging.* 2015; 36(6):2136-44.
218. McBride J, Zhao X, Munro N, Smith C, Jicha G, Jiang Y. Resting EEG discrimination of early stage Alzheimer's disease from normal aging using inter-channel coherence network graphs. *Ann Biomed Eng.* 2013; 41(6):1233-42.
219. Megumi F, Yamashita A, Kawato M, Imamizu H. Functional MRI neurofeedback training on connectivity between two regions induces long-lasting changes in intrinsic functional network. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9:160.

220. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol.* 1990; 28(5):597-613.
221. Micoulaud-Franchi JA, McGonigal A, Lopez R, Daudet C, Kotwas I, Bartolomei F. Electroencephalographic neurofeedback: Level of evidence in mental and brain disorders and suggestions for good clinical practice. *Neurophysiol Clin.* 2015; 45(6):423-33.
222. Mirmiran M, Someren EJW, Swaab DF. Is brain plasticity pre-served during aging and in Alzheimer's disease? *Behav Brain Res* 1996; 78:43-8.
223. Missonnier P, Gold G, Leonards U, Costa-Fazio L, Michel JP, Ibáñez V, Giannakopoulos P. Aging and working memory: early deficits in EEG activation of posterior cortical areas. *J Neural Transm (Vienna).* 2004; 111(9):1141-54.
224. Missonnier P, Herrmann FR, Michon A, Fazio-Costa L, Gold G, Giannakopoulos P. Early disturbances of gamma band dynamics in mild cognitive impairment. *J Neural Transm (Vienna).* 2010; 117(4):489-98.
225. Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, VanDeusen P, Green G, Wing W, Phillips A, Fenger TN. Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology.* 1999; 13(3):424-33.
226. Montez T, Poil SS, Jones BF, Manshanden I, Verbunt JP, van Dijk BW, Brussaard AB, van Ooyen A, Stam CJ, Scheltens P, Linkenkaer-Hansen K. Altered temporal correlations in parietal alpha and prefrontal theta oscillations in early-stage Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(5):1614-9.
227. Moore NC. A review of EEG biofeedback treatment of anxiety disorders. *Clin Electroencephalogr.* 2000; 31(1):1-6.
228. Mora-Simon S, Garcia-Garcia R, Perea-Bartolome MV, Ladera-Fernandez V, Unzueta-Arce J, Patino-Alonso MC, Rodriguez-Sanchez E. Mild cognitive impairment: early detection and new perspectives. *Rev Neurol.* 2012; 54(5):303-10.
229. Moretti DV, Frisoni GB, Pievani M, Rosini S, Geroldi C, Binetti G, Rossini PM. Cerebrovascular disease and hippocampal atrophy are differently linked to functional coupling of brain areas: an EEG coherence study in MCI subjects. *J Alzheimers Dis.* 2008; 14(3):285-99.
230. Morillas-Romero A, Tortella-Feliu M, Bornas X, Putman P. Spontaneous EEG theta/beta ratio and delta-beta coupling in relation to attentional network functioning and self-reported attentional control. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2015; 15(3):598-606.
231. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001; 58(3):397-405.
232. Mosanezhad Jeddi E, Nazari MA. Effectiveness of EEG-Biofeedback on Attentionness, Working Memory and Quantitative Electroencephalography on Reading Disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2013; 7(2):35-43.
233. Mottaz A, Solcà M, Magnin C, Corbet T, Schnider A, Guggisberg AG. Neurofeedback training of alpha-band coherence enhances motor performance. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126(9):1754-60.
234. Münch M, Knoblauch V, Blatter K, Schröder C, Schnitzler C, Kräuchi K, Wirz-Justice A, Cajochen C. The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *Eur J Neurosci.* 2004; 20(5):1402-10.
235. Nácher V, Ledberg A, Deco G, Romo R. Coherent delta-band oscillations between cortical areas correlate with decision-making. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(37):15085-90.
236. Nagai Y, Goldstein LH, Fenwick PB, Trimble MR. Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study. *Epilepsy Behav.* 2004; 5(2):216-23.
237. Nan W, Rodrigues JP, Ma J, Qu X, Wan F, Mak PI, Mak PU, Vai MI, Rosa A. Individual alpha neurofeedback training effect on short term memory. *Int J Psychophysiol.* 2012; 86(1):83-7.
238. Nelson LA. The role of biofeedback in stroke rehabilitation: past and future directions. *Top Stroke Rehabil.* 2007; 14(4):59-66.
239. Niebur E, Hsiao SS, Johnson KO. Synchrony: a neuronal mechanism for attentional selection? *Curr Opin Neurobiol.* 2002; 12(2):190-4.

240. Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
241. Ninaus M, Kober SE, Witte M, Koschutnig K, Neuper C, Wood G. Brain volumetry and self-regulation of brain activity relevant for neurofeedback. *Biol Psychol*. 2015; 110:126-33.
242. Nishida K, Yoshimura M, Isotani T, Yoshida T, Kitaura Y, Saito A, Mii H, Kato M, Takekita Y, Suwa A, Morita S, Kinoshita T. Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease as revealed by LORETA. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(9):1718-25.
243. Nitrini R & Dozzi SM. Demencia: Definición y Clasificación. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2012; 12(1):75-89.
244. Noice H, Noice T. An arts intervention for older adults living in subsidized retirement homes. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2009; 16(1):56-79.
245. Núñez-Molina A, Amzica F. Mecanismos de generación de las oscilaciones lentas del electroencefalograma durante el sueño. *Rev Neurol*. 2004; 39(7):628-33.
246. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo JM, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldman HH, Muñoz R. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30(2):161-78.
247. Omizo MM, Michael WB. Biofeedback-induced relaxation training and impulsivity, attention to task, and locus of control among hyperactive boys. *J Learn Disabil*. 1982; 15(7):414-6.
248. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001; 57(4):632-8.
249. Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009; 66(4):435-40.
250. Park DC, Polk TA, Mikels JA, Taylor SF, Marshuetz C. Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues Clin Neurosci*. 2001; 3(3):151-65.
251. Park JY, Lee KS, An SK, Lee J, Kim JJ, Kim KH, Namkoong K. Gamma oscillatory activity in relation to memory ability in older adults. *Int J Psychophysiol*. 2012; 86(1):58-65.
252. Pastor J. Fundamentos biofísicos de la actividad neuronal. *Rev Neurol*. 2000; 30: 741-55.
253. Payne L, Sekuler R. The importance of ignoring: Alpha oscillations protect selectivity. *Curr Dir Psychol Sci*. 2014; 23(3):171-177.
254. Peeters F, Ronner J, Bodar L, van Os J, Lousberg R. Validation of a neurofeedback paradigm: manipulating frontal EEG alpha-activity and its impact on mood. *Int J Psychophysiol*. 2014; 93(1):116-20.
255. Penfield W & Rasmussen T. *The cerebral cortex of man: A Clinical Study of Localization of Function*. Macmillan, New York 1950.
256. Peniston E, Kulkosky P. Alpha-theta brainwave neurofeedback therapy for Vietnam veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Med Psychother*. 1991; 4:47-60.
257. Peniston EG, Kulkosky, PJ. Alpha-theta brainwave training and beta-endorphin levels in alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1989; 13(2):271-279.
258. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J*. 1978; 2(6150):1457-9.
259. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*. 1999; 122(Pt 3):383-404.
260. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66(12):1447-55.
261. Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35:73-89.
262. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 1999; 110(11):1842-57.
263. Pineda JA, Juavinett A, Datko M. Self-regulation of brain oscillations as a treatment for aberrant brain connections in children with autism. *Med Hypotheses*. 2012; 79(6):790-8.

264. Pineda-Pardo JA, Garcés P, López ME, Aurtenetxe S, Cuesta P, Marcos A, Montejo P, Yus M, Hernández-Tamames JA, del Pozo F, Becker JT, Maestú F. White matter damage disorganizes brain functional networks in amnesic mild cognitive impairment. *Brain Connect.* 2014; 4(5):312-22.
265. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990; 13:25-42.
266. Posner MI. Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology.* 1980; 32, 3–25.
267. Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA, Vogel AC, Laumann TO, Miezin FM, Schlaggar BL, Petersen SE. Functional network organization of the human brain. *Neuron.* 2011; 72(4):665-78.
268. Prichep LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, Torossian C, Reisberg B. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging.* 2006; 27(3):471-81.
269. Proal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Castellanos FX. Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Rev Neurol.* 2011; 52 Suppl 1: S3-10.
270. Putman P, van Peer J, Maimari I, van der Werff S. EEG theta/beta ratio in relation to fear-modulated response-inhibition, attentional control, and affective traits. *Biol Psychol.* 2010; 83(2):73-8.
271. Radua J, Stoica T, Scheinost D, Pittenger C, Hampshire M. Neural correlates of success and failure signals during neurofeedback learning. *Neuroscience.* 2016; pii: S0306-4522(16)30058-6.
272. Rahe J, Becker J, Fink GR, Kessler J, Kukolja J, Rahn A, Rosen JB, Szabados F, Wirth B, Kalbe E. Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7:187.
273. Raichle, M.E., MacLeod, A.M., et al. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001; 98, 676-682
274. Rajah MN, D'Esposito M. Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain.* 2005; 128(Pt 9):1964-83.
275. Ramirez R, Palencia-Lefler M, Giraldo S, Vamvakousis Z. Musical neurofeedback for treating depression in elderly people. *Front Neurosci.* 2015; 9:354.
276. Rana M, Varan AQ, Davoudi A, Cohen RA, Sitaram R, Ebner NC. Real-Time fMRI in Neuroscience Research and Its Use in Studying the Aging Brain. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8:239.
277. Rasey HW, Lubar JF, McIntyre A, Zoffuto AC, Addott PL. EEG biofeedback for the enhancement of attentional processing in normal college students. *J of Neurotherapy.* 1996; 1
278. Raz A, Buhle J. Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(5):367-79.
279. Raz A. Anatomy of attentional networks. *Anat Rec B New Anat.* 2004; 281(1):21-36.
280. Raz A. Individual differences and attentional varieties. *Eura Medicophys.* 2006; 42(1):53-8.
281. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging.* 2004; 25(3):377-96.
282. Reátegui N, Sattler C. Metacognición. Estrategias para la construcción del conocimiento. 2ª Edición. Lima: CEDUM. 1999.
283. Redolar D. Neurociencia cognitiva. Ed. Médica Panamericana. 2014.
284. Reiner M, Rozengurt R, Barnea A. Better than sleep: theta neurofeedback training accelerates memory consolidation. *Biol Psychol.* 2014; 95:45-53.
285. Reiner M, Rozengurt R, Barnea A. Theta neurofeedback training and enhancement of motor performance. *Biol. Psychol.* 2014; 95:45-53.
286. Ricardo Garcell J. Aportes del Electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Primera parte. *Salud Mental.* 2004; 27(1):22-27.
287. Roca-Stappung M, Fernández T, Becerra J, Mendoza-Montoya O, Espino M, Harmony T. Healthy aging: relationship between quantitative electroencephalogram and cognition. *Neurosci Lett.* 2012; 510(2):115-20.

288. Rodríguez-Valdés R, Manrique-Suárez V, Álvarez-Amador A, Galán-García L, Fernández-García Y, López-Cánovas L, Riverón AM, Bobes-León MA. Análisis espectral del electroencefalograma en sujetos con deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol* 2008; 46 (05):267-272
289. Romo R, Salinas E, Hernández A, Zainos A, Lemus L, de Lafuente V, Luna R. Códigos neurales para la percepción. *Rev Neurol*. 2002; 34: 363-70
290. Ros T, Moseley MJ, Bloom PA, Benjamin L, Parkinson LA, Gruzelier JH. Optimizing microsurgical skills with EEG neurofeedback. *BMC Neurosci*. 2009; 10:87.
291. Ros T, Munneke MAM, Parkinson LA, Gruzelier JH. Facilitation of perceptuo-motor learning with one session of neurofeedback. *Biol. Psychol*. 2014; 95:54-58.
292. Ros T, Munneke MAM, Ruge D, Gruzelier JH, Rothwell JC. Endogenous control of waking alpha rhythms induces neuroplasticity. *Eur. J. Neurosci*. 2010; 31:770-778.
293. Ros T, Théberge J, Frewen PA, Kluetsch R, Densmore M, Calhoun VD, et al. Mind over chatter: plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback. *Neuroimage*. 2013; 65:324-335.
294. Rosenfeld JP, Reinhart AM, Srivastav, S. The Effects of Alpha (10-Hz) and Beta (22-Hz) “Entrainment” Stimulation on the Alpha and Beta EEG Bands: Individual Differences Are Critical to Prediction of Effects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 1997; 22:3.
295. Rossiter HE, Davis EM, Clark EV, Boudrias MH, Ward NS. Beta oscillations reflect changes in motor cortex inhibition in healthy ageing. *Neuroimage*. 2014; 91:360-5.
296. Rossiter T, La Vaque TJ. A Comparison of EEG Biofeedback and Psychostimulants in Treating ADHD. *J of Neurotherapy*. 1995; 1(1), 48-59.
297. Roux F, Wibral M, Mohr HM, Singer W, Uhlhaas PJ. Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *J Neurosci*. 2012; 32(36):12411-20.
298. Ruiz-Contreras A, Cansino S. The neurophysiology of the interaction between attention and episodic memory: a review of studies into the visual mode. *Rev Neurol*. 2005; 41(12):733-43.
299. Sacchet MD, Mellinger J, Sitaram R, Braun C, Birbaumer N, Fetz E. Volitional control of neuromagnetic coherence. *Front Neurosci*. 2012; 6:189.
300. Salari N, Büchel C, Rose M. Functional dissociation of ongoing oscillatory brain states. *PLoS One*. 2012; 7(5): e38090.
301. Salari N, Büchel C, Rose M. Neurofeedback training of gamma band oscillations improves perceptual processing. *Exp Brain Res*. 2014; 232(10):3353-61.
302. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*. 2004; 14(7):721-30.
303. Sanchez-Mora C, Ribases M, Mulas F, Soutullo C, Sans A, Pamias M, Casas M, Ramos-Quiroga JA. Genetic bases of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2012; 55(10):609-18.
304. Schabus M, Heib DP, Lechinger J, Griessenberger H, Klimesch, Pawlizki A4, Kunz AB, Sterman BM, Hoedlmoser K. Enhancing sleep quality and memory in insomnia using instrumental sensorimotor rhythm conditioning. *Biol Psychol*. 2014; 95:126-34.
305. Schaie KW. *Intellectual Development in Adulthood: The Seattle Longitudinal Study*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1996.
306. Scharnowski F, Weiskopf N. Cognitive enhancement through real-time fMRI neurofeedback. *Curr Op in Behav Sciences*. 2015; 4:122-127.
307. Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6(4):285-96.
308. Schoene D, Valenzuela T, Lord SR, de Bruin ED. The effect of interactive cognitive-motor training in reducing fall risk in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2014; 14:107.
309. Schroeder, C.E., Lakatos, P. Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci*. 2009; 32:9-18
310. Schutter DJ, Van Honk J. Electrophysiological ratio markers for the balance between reward and punishment. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005; 24(3):685-90.
311. Schütze MD, Junghanns K. The difficulty of staying awake during alpha/theta neurofeedback training. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2015; 40(2):85-94.

312. Setó-Salvia N, Clarimón J. Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50 (6): 360-364.
313. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(2):125-37.
314. Siniatchkin M, Hierundar A, Kropp P, Kuhnert R, Gerber WD, Stephani U. Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000; 25:13-32.
315. Sitaram R, Ros T, Stoeckel L, Haller S, Scharnowski F, Lewis-Peacock J, Weiskopf N, Blefari ML, Rana M, Oblak E, Birbaumer N, Sulzer J. Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(2):86-100.
316. Skinner B. F. *The Behavior of Organisms*. New York: Appleton-Century; 1938.
317. Smith GE, Housen P, Yaffe K, Ruff R, Kennison RF, Mahncke HW, Zelinski EM. A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) study. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(4):594-603.
318. Snaedal J, Johannesson GH, Gudmundsson TE, Gudmundsson S, Pajdak TH, Johnsen K. The use of EEG in Alzheimer's disease, with and without scopolamine - a pilot study. *Clin Neurophysiol*. 2010; 121(6):836-41.
319. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997; 277(10):813-7.
320. Sokhadze TM, Cannon RL, Trudeau DL. EEG biofeedback as a treatment for substance use disorders: review, rating of efficacy, and recommendations for further research. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008; 33(1):1-28.
321. Sporns O. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2013; 23(2):162-71.
322. Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009; 132(1):213-24.
323. Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YA, Berendse HW, de Munck JC, Scheltens P, van Dijk BW. Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's Disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol*. 2002; 19(6):562-74.
324. Staufenbiel SM, Brouwer AM, Keizer AW, van Wouwe NC. Effect of beta and gamma neurofeedback on memory and intelligence in the elderly. *Biol Psychol*. 2014; 95:74-85.
325. Stermann MB, Friar L. Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1972; 33(1):89-95.
326. Stoeckel LE, Garrison KA, Ghosh S, Wighton P, Hanlon CA, Gilman JM, Greer S, Turk-Browne NB, deBettencourt MT, Scheinost D, Craddock C, Thompson T, Calderon V, Bauer CC, George M, Breiter HC, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD, LaConte SM, Hirshberg L, Brewer JA, Hampson M, Van Der Kouwe A, Mackey S, Evins AE. Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development. *Neuroimage Clin*. 2014; 5:245-255.
327. Strehl U. What learning theories can teach us in designing neurofeedback treatments. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8:894.
328. Studer P, Kratz O, Gevensleben H, Rothenberger A, Moll GH, Hautzinger M, Heinrich H. Slow cortical potential and theta/beta neurofeedback training in adults: effects on attentional processes and motor system excitability. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8:555.
329. Subramaniam K, Vinogradov S. Improving the neural mechanisms of cognition through the pursuit of happiness. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7:452.
330. Sultan KT, Brown KN, Shi SH. Production and organization of neocortical interneurons. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7:221.

331. Sulzer J, Sitaram R, Blefari ML, Kollias S, Birbaumer N, Stephan KE, Luft A, Gassert R. Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain. *Neuroimage*. 2013; 83:817-25.
332. Surmeli T, Eralp E, Mustafazade I, Kos H, Özer GE, Surmeli OH. Quantitative EEG Neurometric Analysis-Guided Neurofeedback Treatment in Dementia: 20 Cases. How Neurometric Analysis Is Important for the Treatment of Dementia and as a Biomarker? *Clin EEG Neurosci*. 2016; 47(2):118-33.
333. Surmeli T, Ertem A, Eralp E, Kos IH. Schizophrenia and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: a clinical case series. *Clin EEG Neurosci*. 2012; 43(2):133-44.
334. Tansey MA, Bruner RL. EMG and EEG biofeedback training in the treatment of a 10-year-old hyperactive boy with a developmental reading disorder. *Biofeedback and Self-Regulation*. 1983; 8(1):25-37.
335. Tansey MA. The response of a case of petit mal epilepsy to EEG sensorimotor rhythm biofeedback training. [Case Reports]. *Int J of Psychophysiol*. 1985; 3(2):81-84.
336. Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306(3):821-7.
337. Thorndike E. L. *Animal Intelligence: An Experimental Study of the Associative Processes in Animals*. New York: Macmillan; 1898.
338. Tononi G, Sporns O, Edelman GM. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91(11):5033-7.
339. Toomim H, Mize W, Kwong PC, Toomim M, Marsh R, Kozlowski GP, Kimball M, Rémond A. Intentional Increase of Cerebral Blood Oxygenation Using Hemoencephalography (HEG): An Efficient Brain Exercise Therapy. *J Neurotherapy*. 2005; 8(3).
340. Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, Jefferys JG, Faulkner HJ. On the mechanism of the gamma -> beta frequency shift in neuronal oscillations induced in rat hippocampal slices by tetanic stimulation. *J Neurosci*. 1999; 19(3):1088-105.
341. Trudeau DL. Applicability of brain wave biofeedback to substance use disorder in adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005; 14(1):125-36
342. Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolić D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008; 34(5):927-43.
343. Urrestarazu E, Iriarte J. Análisis matemáticos en el estudio de señales electroencefalográficas. *Rev Neurol*. 2005; 41: 423-34.
344. Valdizán JR. Cognitive functions and neuronal networks in the social brain. *Rev Neurol*. 2008; 46 Suppl 1: S65-8.
345. Valverde F. Estructura de la corteza cerebral. Organización intrínseca y análisis comparativo del neocórtex. *Rev Neurol*. 2002; 34(8):758-80.
346. Van de Vijver I, Cohen MX, Ridderinkhof KR. Aging affects medial but not anterior frontal learning-related theta oscillations. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(3):692-704.
347. Van den Heuvel MP & Pol HEH. Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiqu Biol*. 2011; 18(1):28-41
348. Van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci*. 2011; 31(44):15775-86.
349. Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, Fallani F de V, Blinowska K, Verrienti G, Frisoni G, Rossini PM. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2013; 62:223-36.
350. Vernon D, Egnér T, Cooper N, Compton T, Neilands C, Sheri A, Gruzeliér J. The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *Int J Psychophysiol*. 2003; 47(1):75-85.
351. Vlahou EL, Thurm F, Kolassa IT, Schlee W. Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance. *Sci Rep*. 2014; 4:5101.

352. Von Bernhardi R, Eugenín-von Bernhardi L, Eugenín J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7:124.
353. Vos SJ, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, ... Visser PJ. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain.* 2015; 138(5):1327-38.
354. Vysata O, Kukul J, Prochazka A, Pazdera L, Simko J, Valis M. Age-related changes in EEG coherence. *Neurol Neurochir Pol.* 2014; 48(1):35-8.
355. Wang JR, Hsieh S. Neurofeedback training improves attention and working memory performance. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124(12):2406-20.
356. Wang M, Gamo NJ, Yang Y, Jin LE, Wang XJ, Laubach M, Mazer JA, Lee D, Arnsten AF. Neuronal basis of age-related working memory decline. *Nature.* 2011; 476(7359):210-3.
357. Wang S, Zhao Y, Chen S, Lin G, Sun P, Wang T. EEG biofeedback improves attentional bias in high trait anxiety individuals. *BMC Neurosci.* 2013; 14:115.
358. Wang XJ. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev.* 2010; 90(3):1195-268.
359. Wang XJ. Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J Neurophysiol.* 2002; 87(2):889-900.
360. Wang Y, Risacher SL, West JD, McDonald BC, Magee TR, Farlow MR, Gao S, O'Neill DP, Saykin AJ. Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013; 35(4):751-60.
361. Wang Y, Sokhadze EM, El-Baz AS, Li X, Sears L, Casanova MF, Tasman A. Relative Power of Specific EEG Bands and Their Ratios during Neurofeedback Training in Children with Autism Spectrum Disorder. *Front Hum Neurosci.* 2016; 9:723.
362. Wang Z, Zhou R, Shah P. Spaced cognitive training promotes training transfer. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8:217.
363. Weisz N, Hartmann T, Müller N, Lorenz I, Obleser J. Alpha rhythms in audition: cognitive and clinical perspectives. *Front Psychol.* 2011; 2:73.
364. Womelsdorf T, Fries P. Neuronal coherence during selective attentional processing and sensory-motor integration. *J Physiol Paris.* 2006; 100(4):182-93.
365. Womelsdorf T, Fries P. The role of neuronal synchronization in selective attention. *Curr Opin Neurobiol.* 2007; 17(2):154-60.
366. Woodruff CC, Daut R, Brower M, Bragg A. Electroencephalographic α -band and β -band correlates of perspective-taking and personal distress. *Neuroreport.* 2011; 22(15):744-8.
367. Xiong S, Cheng C, Wu X, Guo X, Yao L, Zhang J. Working memory training using EEG neurofeedback in normal young adults. *Biomed Mater Eng.* 2014; 24(6):3637-44.
368. Yener GG, Emek-Savaş DD, Lizio R, Çavuşoğlu B, Carducci F, Ada E, Güntekin B, Babiloni CC, Başar E. Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls. *Int J Psychophysiol.* 2015; pii: S0167-8760(15)00035-5.
369. Zhou SS, Fan J, Lee TM, Wang CQ, Wang K. Age-related differences in attentional networks of alerting and executive control in young, middle-aged, and older Chinese adults. *Brain Cogn.* 2011; 75(2):205-10.
370. Zich C, Debener S, De Vos M, Frerichs S, Maurer S, Kranczioch C. Lateralization patterns of covert but not overt movements change with age: An EEG neurofeedback study. *Neuroimage.* 2015; 116:80-91.
371. Zivoder I, Martić-Biocina S, Kosić AV, Bosak J. Neurofeedback application in the treatment of autistic spectrum disorders (ASD). *Psychiatr Danub.* 2015; 27 Suppl 1: S391-4.
372. Zoefel B, Huster RJ, Herrmann CS. Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance. *Neuroimage.* 2011; 54(2):1427-31.
373. Zotev V, Phillips R, Yuan H, Miski M, Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *Neuroimage.* 2014; 85:985-95.

Web

CyberEvolution Inc. www.cyberevolution.com

Emotiv Systems. www.emotiv.com

Human Connectome Project. www.humanconnectome.org

Interfaz gráfica para el lenguaje de programación R: RKward. <https://rkwad.kde.org/>

Sánchez-Alberca, A. (2014). RKTeaching (version 1.2) [software]. Obtenido de: <http://aprendeconalf.es/rkteaching>.

Guías y manuales

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS. Núm. 2009/07

American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5®. Ed. Panamericana. 2014.

10. ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Impreso CBE-A3

Declaración de consentimiento informado

He sido informado de que mi participación en este experimento es voluntaria. He sido informado de que mi participación no implica riesgo para la salud o molestia alguna. He sido informado de que el investigador adquiere el compromiso de responder a cualquier pregunta que se le haga sobre los procedimientos, diseños o hipótesis una vez concluida la investigación. He sido informado de que soy libre de retirarme del experimento en cualquier momento sin penalización de ningún tipo.

He sido informado de la responsabilidad que asumo con mi participación para el adecuado desarrollo del conocimiento científico en Biomedicina. De las implicaciones que este conocimiento puede tener en la formación de otros profesionales de áreas biomédicas, en la aplicación clínica, o de aplicaciones técnicas. Por estas razones, he sido informado de la importancia de comportarme de forma honrada, esforzándome en hacerlo lo mejor posible en las diversas situaciones de esta investigación.

He sido informado de que puedo abandonar mi participación cuando lo desee sin que ello me produzca ningún perjuicio.

He sido informado de que mi participación es con carácter gratuito.

Doy mi consentimiento informado para participar en este estudio sobre la auto-regulación de variables fisiológicas mediante la técnica de Biofeedback. El **biofeedback** es una técnica que se emplea para controlar las funciones fisiológicas del organismo humano. Permite a un individuo aprender cómo cambiar la actividad fisiológica a efectos de mejorar la salud y el rendimiento. Mediante esta técnica se mide la actividad fisiológica como ondas cerebrales, función cardíaca, la respiración, la actividad muscular y la temperatura de la piel; y de forma automática, con rapidez y precisión se transmite esa información al usuario. La presentación de esta información se efectúa mediante cambios específicos en el desarrollo de un videojuego que la persona visualiza en un monitor durante el experimento. Con el tiempo, estos cambios se pueden mantener sin el uso continuo de la técnica. Asimismo, doy mi consentimiento a la publicación de los resultados del estudio siempre que la información sea anónima o se muestre de modo que no pueda llevarse a cabo una clara asociación entre mi identidad y los resultados. Entiendo que, aunque se guardará un registro de mi participación en el experimento, el investigador adquiere el compromiso de que todos los datos experimentales recogidos de mi participación sólo serán identificados por un número y en ningún caso se mostrarán asociados a mi identidad.

Por último, es importante que no comente las características de los procedimientos o los objetivos de este experimento hasta que haya concluido toda la investigación.

Experimentador/a:

Participante:

Fecha:

ANEXO II: TABLAS DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Valores de amplitud expresados en μV y valores de frecuencia en Hz. Las ratios son entre valores de potencia ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$).

1. Tablas de datos y análisis estadístico del registro del EEG basal en F4

| EEG BASAL(F4) | | DELTA | | THETA | | ALPHA | |
|---------------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|
| OA/OC | GRUPO | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| OA | J | 20,416 | 17,597 | 13,578 | 8,840 | 10,863 | 5,740 |
| | M | 12,445 | 5,995 | 11,601 | 6,161 | 11,085 | 6,118 |
| | MD | 18,984 | 14,904 | 15,085 | 9,656 | 10,156 | 5,693 |
| OC | J | 11,972 | 3,288 | 10,707 | 3,658 | 14,031 | 8,175 |
| | M | 10,698 | 5,091 | 10,921 | 5,400 | 11,907 | 6,151 |
| | MD | 14,697 | 10,994 | 13,608 | 9,787 | 10,294 | 5,166 |

| EEG BASAL(F4) | | BETA 1 | | BETA 2 | | GAMMA | |
|---------------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|
| OA/OC | GRUPO | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| OA | J | 7,546 | 3,179 | 6,472 | 2,913 | 8,343 | 5,129 |
| | M | 8,898 | 4,337 | 7,559 | 3,819 | 8,277 | 5,612 |
| | MD | 8,415 | 5,524 | 7,485 | 4,303 | 8,434 | 4,282 |
| OC | J | 7,938 | 3,977 | 6,255 | 2,514 | 7,432 | 3,517 |
| | M | 8,716 | 3,841 | 7,046 | 3,171 | 7,627 | 3,553 |
| | MD | 8,338 | 5,037 | 6,399 | 3,105 | 6,711 | 2,747 |

| EEG BASAL(F4) | | RD1 | | RD2 | | RD3 | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| OA/OC | GRUPO | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| OA | J | 0,409 | 0,339 | 0,254 | 0,402 | 0,177 | 0,111 |
| | M | 0,737 | 0,440 | 0,595 | 0,514 | 0,571 | 1,008 |
| | MD | 0,459 | 0,381 | 0,344 | 0,401 | 0,378 | 0,746 |
| OC | J | 0,848 | 0,622 | 0,280 | 0,262 | 0,287 | 0,557 |
| | M | 1,230 | 0,690 | 0,710 | 0,647 | 0,383 | 0,563 |
| | MD | 0,788 | 0,724 | 0,339 | 0,287 | 0,226 | 0,194 |

| EEG BASAL(F4) | | RT1 | | RT2 | | RT3 | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| OA/OC | GRUPO | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| OA | J | 0,776 | 0,349 | 0,362 | 0,181 | 0,370 | 0,201 |
| | M | 1,052 | 0,451 | 0,650 | 0,331 | 0,549 | 0,751 |
| | MD | 0,693 | 0,292 | 0,497 | 0,367 | 0,582 | 0,902 |
| OC | J | 1,113 | 0,380 | 0,375 | 0,151 | 0,312 | 0,166 |
| | M | 1,186 | 0,372 | 0,669 | 0,378 | 0,825 | 1,351 |
| | MD | 0,892 | 0,295 | 0,573 | 0,454 | 0,525 | 0,852 |

| EEG BASAL(F4) | | RBA | | RGA | | RGB | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| OA/OC | GRUPO | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| OA | J | 1,026 | 0,370 | 0,805 | 0,495 | 0,707 | 0,237 |
| | M | 1,290 | 0,524 | 0,891 | 1,114 | 0,565 | 0,387 |
| | MD | 1,326 | 0,520 | 0,931 | 0,720 | 0,665 | 0,307 |
| OC | J | 0,852 | 0,666 | 0,472 | 0,319 | 0,632 | 0,317 |
| | M | 1,341 | 0,822 | 0,726 | 0,858 | 0,500 | 0,232 |
| | MD | 1,245 | 0,703 | 0,819 | 1,059 | 0,579 | 0,394 |

| EEG BASAL (F4) | | FREC D1 | | FREC D2 | | FREC D3 | |
|----------------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| OA/OC | GRUPO | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| OA | J | 10,780 | 0,404 | 19,339 | 0,359 | 32,671 | 0,511 |
| | M | 10,864 | 0,372 | 19,132 | 0,542 | 32,952 | 0,684 |
| | MD | 10,720 | 0,339 | 19,272 | 0,486 | 33,155 | 0,647 |
| OC | J | 10,538 | 0,876 | 19,206 | 0,961 | 32,630 | 1,024 |
| | M | 10,790 | 1,055 | 19,033 | 1,581 | 32,838 | 1,375 |
| | MD | 10,690 | 0,839 | 19,098 | 1,603 | 33,037 | 1,349 |

| EEG BASAL (F4) | | FREC M1 | | FREC M2 | | FREC M3 | |
|----------------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| OA/OC | GRUPO | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| OA | J | 9,625 | 0,396 | 17,995 | 0,347 | 29,190 | 0,560 |
| | M | 9,858 | 0,498 | 18,101 | 0,395 | 29,248 | 0,559 |
| | MD | 9,077 | 0,405 | 18,194 | 0,537 | 29,426 | 0,726 |
| OC | J | 9,695 | 0,574 | 17,680 | 0,746 | 29,130 | 0,987 |
| | M | 10,046 | 1,031 | 17,695 | 1,278 | 29,198 | 1,247 |
| | MD | 9,224 | 0,961 | 17,644 | 1,407 | 29,434 | 1,610 |

| Variables (F4) | OA / OC | Estadístico | p valor | Comparación por pares |
|----------------|---------|-------------|---------|-----------------------|
| Amp. DELTA | OA | 3,875 | 0,144 | |
| | OC | 1,308 | 0,520 | |
| Amp. THETA | OA | 1,352 | 0,509 | |
| | OC | 0,869 | 0,647 | |
| Amp. ALFA | OA | 0,603 | 0,740 | |
| | OC | 1,262 | 0,532 | |
| Amp. BETA1 | OA | 2,055 | 0,358 | |
| | OC | 1,872 | 0,392 | |
| Amp. BETA2 | OA | 1,926 | 0,382 | |
| | OC | 1,857 | 0,395 | |
| Amp. GAMMA | OA | 0,228 | 0,892 | |
| | OC | 1,370 | 0,504 | |

*Test de Kruskal Wallis (Estadístico Chi)

| Variables (F4) | OA / OC | Estadístico | p valor | Comparación por pares |
|----------------|-----------|---------------|---------------|-----------------------|
| RD1 | OA | 10,377 | 0,006* | J-M; M-MD |
| | OC | 5,068 | 0,079 | |
| RD2 | OA | 13,877 | 0,001* | J-M; M-MD |
| | OC | 13,309 | 0,001* | J-M |
| RD3 | OA | 1,978 | 0,372 | |
| | OC | 4,476 | 0,107 | |
| RT1 | OA | 12,000 | 0,002* | J-M; M-MD |
| | OC | 7,502 | 0,023* | M-MD |
| RT2 | OA | 10,589 | 0,005* | J-M |
| | OC | 9,827 | 0,007* | J-M |
| RT3 | OA | 0,445 | 0,801 | |
| | OC | 0,879 | 0,644 | |
| RBA | OA | 4,909 | 0,086 | |
| | OC | 13,003 | 0,002* | J-M; J-MD |
| RGA | OA | 4,740 | 0,093 | |
| | OC | 0,255 | 0,880 | |
| RGB | OA | 5,859 | 0,053 | |
| | OC | 2,214 | 0,331 | |

*Test de Kruskal Wallis (Estadístico Chi)

| Variables (F4) | OA / OC | Estadístico | p valor | Comparación por pares |
|----------------|-----------|--------------|---------------|--------------------------------------|
| FREC D1 | OA | 5,611 | 0,005* | MD-J (p=0,05); MD-M (p=0,006) |
| | OC | 5,156 | 0,008* | MD-M (p=0,006) |
| FREC D2 | OA | 0,141 | 0,868 | |
| | OC | 0,012 | 0,989 | |
| FREC D3 | OA | 0,284 | 0,753 | |
| | OC | 0,381 | 0,684 | |
| FREC M1 | OA | 1,023 | 0,364 | |
| | OC | 1,954 | 0,150 | |
| FREC M2 | OA | 1,207 | 0,304 | |
| | OC | 0,885 | 0,417 | |
| FREC M3 | OA | 4,557 | 0,013* | MD-J (p=0,009) |
| | OC | 2,780 | 0,069 | |

*Anova

| EEG BASAL | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| COHERENCIA | | DELTA | | THETA | | ALPHA | | BETA | | GAMMA | | |
| GRUPO | CANALES | MEDIA | DE | |
| J | AF3-P7 | 0,258 | 0,119 | 0,238 | 0,117 | 0,150 | 0,062 | 0,152 | 0,054 | 0,184 | 0,049 | |
| | AF4-P8 | 0,321 | 0,177 | 0,330 | 0,224 | 0,365 | 0,206 | 0,361 | 0,173 | 0,344 | 0,176 | |
| | AF4-AF3 | 0,645 | 0,209 | 0,805 | 0,113 | 0,799 | 0,107 | 0,630 | 0,189 | 0,509 | 0,192 | |
| | F4-F3 | 0,525 | 0,237 | 0,556 | 0,254 | 0,556 | 0,273 | 0,512 | 0,244 | 0,423 | 0,198 | |
| M | AF3-P7 | 0,246 | 0,144 | 0,176 | 0,078 | 0,151 | 0,064 | 0,134 | 0,030 | 0,158 | 0,056 | |
| | AF4-P8 | 0,324 | 0,205 | 0,309 | 0,172 | 0,344 | 0,163 | 0,305 | 0,126 | 0,255 | 0,121 | |
| | AF4-AF3 | 0,589 | 0,308 | 0,831 | 0,103 | 0,829 | 0,092 | 0,607 | 0,208 | 0,409 | 0,175 | |
| | F4-F3 | 0,491 | 0,206 | 0,630 | 0,222 | 0,656 | 0,236 | 0,621 | 0,209 | 0,466 | 0,165 | |
| MD | AF3-P7 | 0,243 | 0,127 | 0,172 | 0,103 | 0,148 | 0,062 | 0,152 | 0,044 | 0,165 | 0,062 | |
| | AF4-P8 | 0,329 | 0,198 | 0,355 | 0,228 | 0,392 | 0,188 | 0,303 | 0,102 | 0,262 | 0,127 | |
| | AF4-AF3 | 0,623 | 0,222 | 0,843 | 0,074 | 0,783 | 0,108 | 0,599 | 0,197 | 0,395 | 0,195 | |
| | F4-F3 | 0,555 | 0,230 | 0,663 | 0,177 | 0,647 | 0,176 | 0,579 | 0,175 | 0,421 | 0,143 | |

| EEG BASAL | AF3-P7 | | | AF4-P8 | | |
|--------------|--------------|--------------|-----------------------|-------------|---------|-----------------------|
| COHERENCIA | Estadístico | p valor | Comparación por pares | Estadístico | p valor | Comparación por pares |
| DELTA | 0,553 | 0,759 | | 0,031 | 0,985 | |
| THETA | 7,618 | 0,022 | J-MD | 0,372 | 0,830 | |
| ALPHA | 0,052 | 0,974 | | 0,660 | 0,719 | |
| BETA | 1,284 | 0,526 | | 1,510 | 0,228 | |
| GAMMA | 4,350 | 0,114 | | 4,229 | 0,121 | |

ANOVA: Beta (AF4-P8); el resto Test Kruskal-Wallis

| EEG BASAL | AF4-AF3 | | | F4-F3 | | |
|------------|-------------|---------|-----------------------|-------------|---------|-----------------------|
| COHERENCIA | Estadístico | p valor | Comparación por pares | Estadístico | p valor | Comparación por pares |
| DELTA | 0,096 | 0,953 | | 0,512 | 0,602 | |
| THETA | 1,129 | 0,329 | | 2,888 | 0,236 | |
| ALPHA | 2,543 | 0,280 | | 1,780 | 0,411 | |
| BETA | 0,523 | 0,770 | | 2,655 | 0,265 | |
| GAMMA | 2,992 | 0,056 | | 0,537 | 0,587 | |

ANOVA: Delta (F4-F3), theta (AF4-AF3); Gamma (AF4-AF3, F4-F3); el resto Test Kruskal-Wallis

2. Tablas de datos y análisis estadístico del registro del EEG basal en todos los canales frontales

| | | OA | | | | | | OC | | | | | |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| BASAL | | DELTA | | THETA | | ALPHA | | DELTA | | THETA | | ALPHA | |
| GRUPO | CANAL | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| J | AF3 | 25,928 | 9,414 | 16,405 | 5,030 | 13,136 | 6,687 | 15,184 | 4,635 | 11,867 | 3,826 | 14,372 | 6,675 |
| | AF4 | 28,667 | 13,054 | 18,471 | 7,155 | 15,216 | 8,303 | 19,652 | 13,656 | 14,522 | 7,146 | 15,998 | 7,836 |
| | F3 | 13,613 | 12,924 | 9,579 | 7,020 | 7,705 | 5,175 | 10,385 | 10,054 | 9,396 | 8,262 | 10,240 | 7,829 |
| | F4 | 20,416 | 17,597 | 13,578 | 8,840 | 10,863 | 5,740 | 11,972 | 3,288 | 10,707 | 3,658 | 14,031 | 8,175 |
| | F7 | 26,337 | 14,028 | 15,478 | 6,439 | 11,749 | 7,162 | 17,211 | 7,338 | 11,747 | 4,152 | 12,246 | 5,475 |
| | F8 | 24,736 | 7,987 | 16,128 | 4,042 | 13,920 | 7,653 | 19,684 | 7,409 | 13,796 | 4,019 | 14,934 | 5,747 |
| | FC5 | 17,042 | 13,193 | 11,085 | 6,995 | 9,145 | 6,147 | 12,626 | 9,041 | 9,603 | 5,059 | 10,340 | 5,071 |
| FC6 | 21,907 | 9,979 | 15,198 | 5,747 | 13,175 | 6,139 | 16,230 | 4,653 | 13,148 | 3,379 | 15,115 | 5,872 | |
| M | AF3 | 29,227 | 17,805 | 19,446 | 7,957 | 13,572 | 4,323 | 20,544 | 8,970 | 16,092 | 5,651 | 14,831 | 5,111 |
| | AF4 | 27,007 | 18,338 | 19,599 | 8,831 | 14,494 | 5,399 | 19,899 | 8,476 | 16,668 | 5,555 | 15,649 | 5,654 |
| | F3 | 12,703 | 7,779 | 10,665 | 5,894 | 9,885 | 5,662 | 10,766 | 8,135 | 10,154 | 6,290 | 10,301 | 6,030 |
| | F4 | 12,445 | 5,995 | 11,601 | 6,161 | 11,085 | 6,118 | 10,698 | 5,091 | 10,921 | 5,400 | 11,907 | 6,151 |
| | F7 | 25,935 | 14,788 | 17,069 | 5,568 | 12,369 | 3,718 | 19,181 | 9,504 | 14,016 | 4,499 | 12,827 | 3,997 |
| | F8 | 29,307 | 14,378 | 20,707 | 5,613 | 16,536 | 5,601 | 21,212 | 7,686 | 16,959 | 4,510 | 16,578 | 6,046 |
| | FC5 | 14,736 | 5,545 | 10,995 | 3,294 | 9,379 | 3,790 | 12,417 | 4,562 | 10,460 | 2,193 | 10,425 | 2,918 |
| FC6 | 15,758 | 7,956 | 13,497 | 5,723 | 12,882 | 6,035 | 13,644 | 6,142 | 12,429 | 5,049 | 13,335 | 6,042 | |
| MD | AF3 | 34,555 | 18,603 | 22,216 | 9,815 | 13,529 | 7,704 | 20,716 | 10,629 | 17,372 | 9,732 | 12,231 | 5,093 |
| | AF4 | 34,204 | 18,346 | 22,601 | 10,394 | 12,876 | 5,443 | 21,720 | 9,848 | 16,485 | 4,800 | 13,641 | 5,349 |
| | F3 | 19,725 | 19,870 | 13,973 | 9,974 | 9,447 | 5,496 | 15,205 | 15,963 | 13,944 | 9,839 | 11,909 | 8,704 |
| | F4 | 18,984 | 14,904 | 15,085 | 9,656 | 10,156 | 5,693 | 14,697 | 10,994 | 13,608 | 9,877 | 10,294 | 5,166 |
| | F7 | 29,454 | 14,726 | 17,876 | 8,665 | 10,307 | 4,831 | 19,337 | 8,870 | 14,812 | 8,346 | 10,260 | 4,275 |
| | F8 | 33,907 | 19,531 | 23,357 | 9,786 | 14,359 | 5,196 | 24,643 | 14,448 | 19,351 | 8,450 | 14,522 | 5,228 |
| | FC5 | 17,678 | 12,428 | 11,993 | 6,338 | 7,858 | 4,393 | 14,406 | 12,267 | 12,260 | 8,741 | 8,381 | 3,430 |
| FC6 | 22,951 | 19,864 | 17,483 | 10,220 | 11,957 | 5,741 | 18,114 | 15,988 | 16,685 | 11,152 | 12,393 | 6,766 | |

| | | OA | | | | | | OC | | | | | |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|
| BASAL | | BETA 1 | | BETA 2 | | GAMMA | | BETA 1 | | BETA 2 | | GAMMA | |
| GRUPO | CANAL | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| J | AF3 | 9,183 | 5,062 | 7,228 | 2,895 | 9,097 | 3,966 | 8,271 | 3,850 | 6,066 | 1,796 | 7,177 | 1,688 |
| | AF4 | 10,400 | 5,491 | 8,130 | 3,796 | 9,747 | 4,249 | 9,124 | 3,661 | 6,835 | 2,397 | 7,920 | 2,141 |
| | F3 | 5,823 | 3,399 | 4,714 | 2,152 | 6,312 | 2,097 | 5,862 | 3,613 | 4,902 | 2,307 | 6,998 | 5,994 |
| | F4 | 7,546 | 3,179 | 6,472 | 2,913 | 8,343 | 5,129 | 7,938 | 3,977 | 6,255 | 2,514 | 7,432 | 3,517 |
| | F7 | 8,812 | 5,173 | 7,006 | 3,134 | 10,123 | 4,197 | 7,371 | 2,881 | 5,729 | 1,496 | 8,151 | 2,689 |
| | F8 | 10,095 | 5,288 | 7,656 | 2,678 | 9,275 | 2,667 | 9,198 | 3,174 | 7,798 | 4,762 | 8,168 | 1,859 |
| | FC5 | 7,373 | 4,531 | 6,363 | 3,183 | 9,057 | 5,251 | 6,514 | 2,958 | 5,124 | 1,365 | 7,104 | 2,435 |
| FC6 | 9,352 | 3,906 | 7,775 | 2,638 | 9,479 | 3,202 | 9,452 | 3,817 | 7,035 | 1,777 | 8,190 | 2,753 | |
| M | AF3 | 10,797 | 3,572 | 10,343 | 3,752 | 13,275 | 7,805 | 11,001 | 3,751 | 9,552 | 3,409 | 11,030 | 4,724 |
| | AF4 | 10,965 | 4,021 | 9,805 | 3,608 | 11,073 | 6,110 | 11,184 | 3,639 | 9,169 | 2,557 | 10,080 | 3,852 |
| | F3 | 8,138 | 4,339 | 7,077 | 3,488 | 7,504 | 4,532 | 7,918 | 4,743 | 6,515 | 3,247 | 6,872 | 3,148 |
| | F4 | 8,898 | 4,337 | 7,559 | 3,819 | 8,277 | 5,612 | 8,716 | 3,841 | 7,046 | 3,171 | 7,627 | 3,553 |
| | F7 | 9,737 | 3,412 | 8,841 | 4,645 | 9,498 | 2,782 | 9,415 | 2,991 | 7,907 | 2,943 | 9,847 | 5,047 |
| | F8 | 12,237 | 3,728 | 10,399 | 3,280 | 12,137 | 6,122 | 11,651 | 3,770 | 9,356 | 2,618 | 10,628 | 4,244 |
| | FC5 | 8,379 | 4,063 | 8,746 | 6,131 | 9,356 | 4,543 | 8,625 | 2,918 | 7,616 | 3,203 | 9,729 | 5,602 |
| FC6 | 10,701 | 4,339 | 8,948 | 3,371 | 11,976 | 8,943 | 10,291 | 3,944 | 8,741 | 3,198 | 10,337 | 5,475 | |
| MD | AF3 | 10,050 | 5,092 | 8,973 | 3,446 | 11,070 | 4,196 | 9,487 | 3,969 | 7,509 | 2,590 | 8,255 | 3,310 |
| | AF4 | 10,204 | 5,134 | 9,210 | 4,224 | 11,147 | 5,195 | 10,350 | 4,245 | 8,156 | 3,150 | 8,811 | 3,957 |
| | F3 | 8,041 | 5,109 | 6,677 | 2,957 | 7,637 | 2,747 | 8,479 | 4,918 | 6,328 | 2,619 | 6,646 | 2,326 |
| | F4 | 8,415 | 5,524 | 7,485 | 4,303 | 8,434 | 4,282 | 8,338 | 5,037 | 6,399 | 3,105 | 6,711 | 2,747 |
| | F7 | 8,917 | 5,063 | 8,917 | 4,749 | 11,779 | 6,301 | 8,309 | 4,229 | 6,819 | 3,487 | 8,857 | 4,573 |
| | F8 | 10,539 | 3,741 | 10,219 | 4,937 | 12,942 | 6,099 | 10,820 | 4,209 | 8,287 | 2,729 | 9,905 | 4,003 |
| | FC5 | 7,626 | 5,246 | 7,778 | 5,535 | 10,209 | 7,381 | 7,371 | 4,011 | 6,296 | 3,393 | 7,952 | 4,383 |
| FC6 | 9,453 | 4,329 | 10,102 | 6,011 | 12,774 | 7,785 | 9,549 | 4,807 | 7,941 | 4,540 | 9,454 | 6,056 | |

| | | OA | | | | | | OC | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| BASAL | | RD1 | | RD2 | | RD3 | | RD1 | | RD2 | | RD3 | |
| GRUPO | CANAL | MEDIA | DE |
| J | AF3 | 0,429 | 0,400 | 0,194 | 0,126 | 0,217 | 0,200 | 0,593 | 0,364 | 0,201 | 0,136 | 0,165 | 0,118 |
| | AF4 | 0,362 | 0,307 | 0,158 | 0,128 | 0,171 | 0,168 | 0,679 | 0,556 | 0,254 | 0,334 | 0,308 | 0,749 |
| | F3 | 0,561 | 0,565 | 0,318 | 0,339 | 0,663 | 1,201 | 0,788 | 0,454 | 0,373 | 0,404 | 0,386 | 0,400 |
| | F4 | 0,409 | 0,339 | 0,254 | 0,402 | 0,177 | 0,111 | 0,848 | 0,622 | 0,280 | 0,262 | 0,287 | 0,557 |
| | F7 | 0,246 | 0,139 | 0,148 | 0,134 | 0,219 | 0,202 | 0,412 | 0,323 | 0,185 | 0,330 | 0,322 | 0,771 |
| | F8 | 0,307 | 0,192 | 0,140 | 0,073 | 0,137 | 0,079 | 0,510 | 0,359 | 0,206 | 0,302 | 0,246 | 0,614 |
| | FC5 | 0,421 | 0,364 | 0,278 | 0,218 | 0,457 | 0,522 | 0,625 | 0,471 | 0,219 | 0,136 | 0,302 | 0,263 |
| FC6 | 0,412 | 0,397 | 0,177 | 0,102 | 0,184 | 0,129 | 0,744 | 0,514 | 0,219 | 0,104 | 0,200 | 0,177 | |
| M | AF3 | 0,377 | 0,256 | 0,282 | 0,211 | 0,321 | 0,416 | 0,577 | 0,458 | 0,266 | 0,168 | 0,223 | 0,221 |
| | AF4 | 0,649 | 0,557 | 0,420 | 0,410 | 0,433 | 0,789 | 0,769 | 0,630 | 0,374 | 0,393 | 0,297 | 0,482 |
| | F3 | 0,668 | 0,470 | 0,453 | 0,395 | 0,422 | 0,729 | 1,155 | 0,738 | 0,565 | 0,436 | 0,781 | 1,226 |
| | F4 | 0,737 | 0,440 | 0,595 | 0,514 | 0,571 | 1,008 | 1,230 | 0,690 | 0,710 | 0,647 | 0,383 | 0,563 |
| | F7 | 0,464 | 0,551 | 0,347 | 0,501 | 0,187 | 0,186 | 0,552 | 0,376 | 0,332 | 0,514 | 0,357 | 0,848 |
| | F8 | 0,604 | 0,688 | 0,301 | 0,299 | 0,273 | 0,376 | 0,680 | 0,585 | 0,349 | 0,322 | 0,282 | 0,365 |
| | FC5 | 0,553 | 0,592 | 0,399 | 0,428 | 0,410 | 0,500 | 0,903 | 0,761 | 0,439 | 0,413 | 0,397 | 0,490 |
| FC6 | 0,708 | 0,667 | 0,564 | 0,690 | 0,740 | 1,304 | 0,769 | 0,463 | 0,495 | 0,504 | 0,550 | 0,784 | |
| MD | AF3 | 0,327 | 0,398 | 0,214 | 0,271 | 0,202 | 0,294 | 0,589 | 0,620 | 0,280 | 0,319 | 0,220 | 0,318 |
| | AF4 | 0,275 | 0,347 | 0,199 | 0,311 | 0,137 | 0,125 | 0,605 | 0,595 | 0,240 | 0,217 | 0,148 | 0,136 |
| | F3 | 0,429 | 0,428 | 0,343 | 0,430 | 0,257 | 0,355 | 0,788 | 0,724 | 0,339 | 0,287 | 0,226 | 0,194 |
| | F4 | 0,459 | 0,381 | 0,344 | 0,401 | 0,378 | 0,746 | 0,874 | 0,656 | 0,478 | 0,490 | 0,475 | 1,003 |
| | F7 | 0,280 | 0,431 | 0,187 | 0,255 | 0,182 | 0,193 | 0,524 | 0,625 | 0,213 | 0,206 | 0,211 | 0,233 |
| | F8 | 0,338 | 0,342 | 0,212 | 0,264 | 0,208 | 0,251 | 0,666 | 0,619 | 0,239 | 0,199 | 0,203 | 0,228 |
| | FC5 | 0,409 | 0,522 | 0,333 | 0,423 | 0,366 | 0,411 | 0,821 | 0,853 | 0,447 | 0,478 | 0,477 | 0,604 |
| FC6 | 0,526 | 0,556 | 0,492 | 0,625 | 0,500 | 0,600 | 0,773 | 0,721 | 0,489 | 0,535 | 0,448 | 0,511 | |

| | | OA | | | | | | OC | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| BASAL | | RT1 | | RT2 | | RT3 | | RT1 | | RT2 | | RT3 | |
| GRUPO | CANAL | MEDIA | DE |
| J | AF3 | 0,769 | 0,421 | 0,402 | 0,249 | 0,475 | 0,461 | 1,063 | 0,351 | 0,361 | 0,160 | 0,323 | 0,202 |
| | AF4 | 0,712 | 0,441 | 0,332 | 0,225 | 0,366 | 0,352 | 1,018 | 0,367 | 0,353 | 0,181 | 0,313 | 0,206 |
| | F3 | 0,851 | 0,451 | 0,549 | 0,486 | 0,597 | 0,559 | 1,049 | 0,412 | 0,532 | 0,464 | 0,645 | 0,719 |
| | F4 | 0,776 | 0,349 | 0,362 | 0,181 | 0,370 | 0,201 | 1,113 | 0,380 | 0,375 | 0,151 | 0,312 | 0,166 |
| | F7 | 0,616 | 0,326 | 0,369 | 0,282 | 0,559 | 0,493 | 0,823 | 0,303 | 0,309 | 0,141 | 0,455 | 0,501 |
| | F8 | 0,690 | 0,327 | 0,344 | 0,164 | 0,343 | 0,209 | 0,923 | 0,309 | 0,339 | 0,142 | 0,301 | 0,187 |
| | FC5 | 0,804 | 0,483 | 0,586 | 0,482 | 0,821 | 0,851 | 1,006 | 0,306 | 0,445 | 0,234 | 0,645 | 0,607 |
| FC6 | 0,730 | 0,301 | 0,389 | 0,193 | 0,422 | 0,324 | 1,081 | 0,397 | 0,393 | 0,176 | 0,377 | 0,368 | |
| M | AF3 | 0,709 | 0,248 | 0,517 | 0,314 | 0,518 | 0,537 | 0,852 | 0,338 | 0,547 | 0,497 | 0,517 | 0,766 |
| | AF4 | 0,887 | 0,460 | 0,551 | 0,320 | 0,482 | 0,604 | 0,953 | 0,414 | 0,422 | 0,160 | 0,470 | 0,806 |
| | F3 | 0,985 | 0,481 | 0,625 | 0,308 | 0,553 | 0,632 | 1,143 | 0,486 | 0,638 | 0,334 | 0,630 | 0,778 |
| | F4 | 1,052 | 0,451 | 0,650 | 0,331 | 0,549 | 0,751 | 1,186 | 0,372 | 0,669 | 0,378 | 0,825 | 1,351 |
| | F7 | 0,805 | 0,524 | 0,442 | 0,297 | 0,381 | 0,375 | 0,914 | 0,465 | 0,405 | 0,164 | 0,330 | 0,164 |
| | F8 | 0,811 | 0,408 | 0,503 | 0,397 | 0,540 | 0,893 | 0,950 | 0,371 | 0,416 | 0,158 | 0,470 | 0,763 |
| | FC5 | 0,804 | 0,470 | 0,628 | 0,520 | 0,701 | 0,788 | 0,945 | 0,351 | 0,558 | 0,191 | 0,510 | 0,294 |
| FC6 | 1,049 | 0,527 | 0,645 | 0,385 | 0,606 | 0,551 | 1,157 | 0,443 | 0,612 | 0,243 | 0,543 | 0,377 | |
| MD | AF3 | 0,520 | 0,236 | 0,383 | 0,376 | 0,395 | 0,481 | 0,745 | 0,269 | 0,453 | 0,459 | 0,391 | 0,550 |
| | AF4 | 0,523 | 0,225 | 0,342 | 0,298 | 0,318 | 0,397 | 0,753 | 0,270 | 0,399 | 0,313 | 0,308 | 0,365 |
| | F3 | 0,678 | 0,321 | 0,508 | 0,454 | 0,452 | 0,540 | 0,827 | 0,325 | 0,478 | 0,350 | 0,400 | 0,473 |
| | F4 | 0,693 | 0,292 | 0,497 | 0,367 | 0,582 | 0,902 | 0,892 | 0,295 | 0,573 | 0,454 | 0,525 | 0,852 |
| | F7 | 0,521 | 0,256 | 0,405 | 0,405 | 0,446 | 0,375 | 0,713 | 0,276 | 0,407 | 0,407 | 0,424 | 0,467 |
| | F8 | 0,572 | 0,260 | 0,344 | 0,267 | 0,362 | 0,379 | 0,749 | 0,293 | 0,354 | 0,223 | 0,315 | 0,289 |
| | FC5 | 0,623 | 0,285 | 0,534 | 0,426 | 0,740 | 0,808 | 0,856 | 0,367 | 0,529 | 0,410 | 0,710 | 0,932 |
| FC6 | 0,728 | 0,361 | 0,541 | 0,436 | 0,675 | 0,719 | 0,881 | 0,372 | 0,533 | 0,466 | 0,529 | 0,538 | |

| | | OA | | | | | | OC | | | | | |
|-------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|-------|
| BASAL | | FREC D1 | | FREC D2 | | FREC D3 | | FREC D1 | | FREC D2 | | FREC D3 | |
| GRUPO | CANAL | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| J | AF3 | 10,689 | 0,421 | 19,582 | 0,409 | 32,690 | 0,566 | 10,509 | 0,983 | 19,416 | 1,535 | 32,715 | 1,037 |
| | AF4 | 10,665 | 0,382 | 19,514 | 0,373 | 32,563 | 0,602 | 10,533 | 0,899 | 19,418 | 1,049 | 32,616 | 1,089 |
| | F3 | 10,898 | 0,350 | 19,582 | 0,318 | 32,796 | 0,508 | 10,599 | 0,824 | 19,455 | 1,356 | 32,703 | 1,214 |
| | F4 | 10,780 | 0,404 | 19,339 | 0,359 | 32,671 | 0,511 | 10,538 | 0,876 | 19,206 | 0,961 | 32,630 | 1,024 |
| | F7 | 10,786 | 0,416 | 19,371 | 0,417 | 32,664 | 0,708 | 10,563 | 1,101 | 19,277 | 1,264 | 32,758 | 1,020 |
| | F8 | 10,764 | 0,412 | 19,271 | 0,361 | 32,775 | 0,516 | 10,620 | 0,631 | 19,170 | 0,976 | 32,777 | 1,032 |
| | FC5 | 10,868 | 0,366 | 19,457 | 0,449 | 32,823 | 0,815 | 10,637 | 0,915 | 19,341 | 1,379 | 32,739 | 1,319 |
| FC6 | 10,801 | 0,307 | 19,340 | 0,373 | 32,607 | 0,551 | 10,642 | 0,620 | 19,170 | 1,196 | 32,517 | 0,972 | |
| M | AF3 | 10,725 | 0,377 | 19,470 | 0,554 | 32,985 | 0,616 | 10,692 | 0,483 | 19,298 | 1,823 | 33,080 | 1,365 |
| | AF4 | 10,663 | 0,338 | 19,370 | 0,600 | 32,980 | 0,544 | 10,627 | 1,059 | 19,234 | 1,684 | 32,879 | 1,302 |
| | F3 | 10,856 | 0,364 | 19,321 | 0,539 | 33,080 | 0,733 | 10,799 | 0,765 | 19,296 | 1,525 | 33,050 | 1,702 |
| | F4 | 10,864 | 0,372 | 19,132 | 0,542 | 32,952 | 0,684 | 10,790 | 1,055 | 19,033 | 1,581 | 32,838 | 1,375 |
| | F7 | 10,694 | 0,358 | 19,119 | 0,449 | 33,241 | 0,749 | 10,673 | 0,820 | 19,023 | 1,419 | 33,109 | 1,630 |
| | F8 | 10,653 | 0,307 | 19,122 | 0,467 | 33,074 | 0,662 | 10,625 | 1,014 | 18,991 | 1,394 | 33,043 | 1,478 |
| | FC5 | 10,823 | 0,278 | 19,152 | 0,499 | 33,313 | 0,685 | 10,739 | 0,780 | 19,102 | 1,790 | 33,335 | 1,467 |
| FC6 | 10,841 | 0,346 | 19,194 | 0,506 | 33,271 | 0,657 | 10,759 | 1,149 | 19,104 | 1,738 | 33,261 | 1,451 | |
| MD | AF3 | 10,629 | 0,368 | 19,534 | 0,547 | 33,200 | 0,387 | 10,646 | 0,835 | 19,184 | 1,692 | 32,993 | 1,117 |
| | AF4 | 10,608 | 0,348 | 19,408 | 0,469 | 33,109 | 0,598 | 10,611 | 0,745 | 19,204 | 1,618 | 32,788 | 1,451 |
| | F3 | 10,779 | 0,318 | 19,469 | 0,468 | 33,101 | 0,586 | 10,686 | 0,965 | 19,222 | 1,549 | 32,773 | 1,513 |
| | F4 | 10,720 | 0,339 | 19,272 | 0,486 | 33,155 | 0,647 | 10,690 | 0,839 | 19,098 | 1,603 | 33,037 | 1,349 |
| | F7 | 10,701 | 0,325 | 19,351 | 0,481 | 33,343 | 0,708 | 10,648 | 0,920 | 19,063 | 1,648 | 33,449 | 1,312 |
| | F8 | 10,581 | 0,301 | 19,213 | 0,404 | 33,176 | 0,514 | 10,545 | 0,768 | 18,948 | 1,473 | 33,083 | 1,359 |
| | FC5 | 10,891 | 0,294 | 19,426 | 0,435 | 33,595 | 0,718 | 10,786 | 0,810 | 19,103 | 1,408 | 33,455 | 1,275 |
| FC6 | 10,710 | 0,341 | 19,322 | 0,394 | 33,378 | 0,534 | 10,632 | 0,966 | 19,073 | 1,494 | 33,233 | 1,384 | |

| | | OA | | | | | | OC | | | | | |
|-------|-------|---------|--------|---------|--------|---------|-------|---------|--------|---------|--------|---------|-------|
| BASAL | | FREC M1 | | FREC M2 | | FREC M3 | | FREC M1 | | FREC M2 | | FREC M3 | |
| GRUPO | CANAL | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE | MEDIA | DE |
| J | AF3 | 9,453 | 0,375 | 18,270 | 0,402 | 29,209 | 0,535 | 9,705 | 0,476 | 17,701 | 0,851 | 29,267 | 0,905 |
| | AF4 | 9,272 | 0,369 | 17,855 | 0,415 | 29,046 | 0,464 | 9,631 | 0,469 | 17,771 | 0,829 | 29,137 | 0,977 |
| | F3 | 9,720 | 0,408 | 18,494 | 0,391 | 29,156 | 0,515 | 9,706 | 0,678 | 18,297 | 1,441 | 28,895 | 0,987 |
| | F4 | 9,625 | 0,396 | 17,995 | 0,347 | 29,190 | 0,560 | 9,695 | 0,574 | 17,680 | 0,746 | 29,130 | 0,987 |
| | F7 | 9,384 | 0,367 | 18,091 | 0,310 | 29,107 | 0,691 | 9,537 | 0,575 | 17,777 | 0,895 | 29,186 | 1,075 |
| | F8 | 9,329 | 0,367 | 17,885 | 0,329 | 29,398 | 0,462 | 9,711 | 0,519 | 17,718 | 1,109 | 29,541 | 0,963 |
| | FC5 | 9,685 | 0,384 | 18,498 | 0,374 | 29,634 | 0,935 | 9,796 | 0,643 | 18,193 | 1,158 | 29,578 | 1,212 |
| FC6 | 9,581 | 0,431 | 18,110 | 0,374 | 29,269 | 0,509 | 9,884 | 0,710 | 17,627 | 0,833 | 29,196 | 1,052 | |
| M | AF3 | 9,148 | 0,476 | 18,386 | 0,382 | 29,330 | 0,528 | 9,521 | 0,941 | 17,759 | 1,100 | 29,474 | 1,308 |
| | AF4 | 9,346 | 0,460 | 18,149 | 0,488 | 29,366 | 0,581 | 9,525 | 0,912 | 17,591 | 1,220 | 29,174 | 1,387 |
| | F3 | 9,597 | 0,495 | 18,155 | 0,443 | 29,517 | 0,575 | 9,778 | 0,865 | 17,948 | 1,130 | 29,555 | 1,289 |
| | F4 | 9,858 | 0,498 | 18,101 | 0,395 | 29,248 | 0,559 | 10,046 | 1,031 | 17,695 | 1,278 | 29,198 | 1,247 |
| | F7 | 9,114 | 0,490 | 17,822 | 0,371 | 30,187 | 0,660 | 9,400 | 0,618 | 17,518 | 1,051 | 29,965 | 1,420 |
| | F8 | 9,323 | 0,459 | 17,851 | 0,364 | 29,597 | 0,536 | 9,540 | 0,922 | 17,355 | 0,947 | 29,587 | 1,260 |
| | FC5 | 9,407 | 0,393 | 18,233 | 0,384 | 30,087 | 0,710 | 9,543 | 0,595 | 17,966 | 1,127 | 30,340 | 1,454 |
| FC6 | 9,824 | 0,470 | 18,219 | 0,343 | 29,884 | 0,653 | 9,729 | 0,800 | 17,768 | 1,130 | 30,110 | 1,350 | |
| MD | AF3 | 8,829 | 0,487 | 18,241 | 0,418 | 29,673 | 0,497 | 9,109 | 1,082 | 17,447 | 1,135 | 29,347 | 1,207 |
| | AF4 | 8,752 | 0,436 | 17,820 | 0,478 | 29,527 | 0,604 | 8,971 | 0,975 | 17,313 | 1,234 | 29,000 | 1,067 |
| | F3 | 9,196 | 0,434 | 18,051 | 0,537 | 29,417 | 0,679 | 9,176 | 1,063 | 17,448 | 1,312 | 28,951 | 1,335 |
| | F4 | 9,077 | 0,405 | 18,194 | 0,537 | 29,426 | 0,726 | 9,224 | 0,961 | 17,644 | 1,407 | 29,434 | 1,610 |
| | F7 | 8,927 | 0,496 | 18,365 | 0,379 | 30,249 | 0,792 | 9,067 | 1,032 | 17,538 | 1,129 | 30,538 | 1,242 |
| | F8 | 8,783 | 0,446 | 17,852 | 0,361 | 29,802 | 0,546 | 8,934 | 0,925 | 17,219 | 0,932 | 29,747 | 1,498 |
| | FC5 | 9,270 | 0,508 | 18,645 | 0,367 | 30,573 | 0,740 | 9,426 | 1,241 | 17,802 | 1,130 | 30,382 | 1,507 |
| FC6 | 9,158 | 0,448 | 18,260 | 0,388 | 30,204 | 0,599 | 9,121 | 1,048 | 17,642 | 1,079 | 29,732 | 1,462 | |

| VARIABLES (Frontales) | OA / OC | Estadístico | p valor | Comparación por pares |
|-----------------------|-----------|---------------|-----------------|------------------------|
| Amplitud DELTA | OA | 11,746 | 0,003 | M-MD |
| | OC | 3,370 | 0,185 | |
| Amplitud THETA | OA | 12,665 | 0,002 | J-MD |
| | OC | 21,236 | 2,45E-05 | J-M; J-MD |
| Amplitud ALFA | OA | 11,054 | 0,004 | J-M; M-MD |
| | OC | 10,239 | 0,006 | J-MD; M-MD |
| Amplitud BETA1 | OA | 26,490 | 1,77E-06 | J-M; M-MD |
| | OC | 34,072 | 3,99E-08 | J-M; J-MD; M-MD |
| Amplitud BETA2 | OA | 37,765 | 6,30E-09 | J-M; J-MD |
| | OC | 51,870 | 5,45E-12 | J-M; J-MD; M-MD |
| Amplitud GAMMA | OA | 11,061 | 0,004 | J-MD |
| | OC | 27,598 | 1,02E-06 | J-M; M-MD |
| RD1 | OA | 44,065 | 2,70E-10 | J-M; J-MD; M-MD |
| | OC | 9,127 | 0,010 | M-MD |
| RD2 | OA | 42,788 | 5,11E-10 | J-M; M-MD |
| | OC | 30,142 | 2,85E-07 | J-M; M-MD |
| RD3 | OA | 9,189 | 0,010 | M-MD |
| | OC | 9,716 | 0,008 | J-M; M-MD |
| RT1 | OA | 59,911 | 9,79E-14 | J-M; J-MD; M-MD |
| | OC | 37,262 | 8,11E-09 | J-MD; M-MD |
| RT2 | OA | 37,318 | 7,88E-09 | J-M; M-MD |
| | OC | 31,872 | 1,20E-07 | J-M; M-MD |
| RT3 | OA | 2,951 | 0,229 | |
| | OC | 8,194 | 0,017 | M-MD |
| RBA | OA | 13,516 | 0,001 | J-MD |
| | OC | 55,678 | 8,12E-13 | J-M; J-MD |
| RGA | OA | 13,480 | 0,001 | M-MD |
| | OC | 10,404 | 0,006 | J-M; J-MD |
| RGB | OA | 18,685 | 8,76E-05 | J-M; M-MD |
| | OC | 5,594 | 0,061 | |
| FREC D1 | OA | 60,072 | 9,03E-14 | J-MD; M-MD |
| | OC | 72,938 | 1,45E-16 | J-MD; M-MD |
| FREC D2 | OA | 1,489 | 0,475 | |
| | OC | 13,919 | 0,001 | J-MD |
| FREC D3 | OA | 29,027 | 4,98E-07 | J-M; J-MD |
| | OC | 10,389 | 0,006 | J-M; J-MD |
| FREC M1 | OA | 4,576 | 0,101 | |
| | OC | 7,609 | 0,022 | J-M |
| FREC M2 | OA | 16,875 | 2,17E-04 | J-M; M-MD |
| | OC | 22,979 | 1,02E-05 | J-M; J-MD |
| FREC M3 | OA | 92,163 | 9,71E-21 | J-M; J-MD; M-MD |
| | OC | 57,561 | 3,17E-13 | J-M; J-MD |

*Test de Kruskal Wallis (Estadístico Chi)

3. Tablas de datos y análisis estadístico de la sesión 2

| SESION 2 | | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------------|-------------|---------------|
| J | | | | |
| Variable | ^a Dif de medias | ^b % Incremento | Estadístico | p-valor |
| Delta ¹ | -4,446 | 4,329 | 123 | 0,924 |
| Theta ¹ | -1,732 | 6,070 | 132 | 0,874 |
| Alpha ¹ | -0,583 | 8,195 | 147 | 0,800 |
| Beta 1 ¹ | 0,268 | 8,204 | 154 | 0,643 |
| Beta 2 ¹ | 0,836 | 8,162 | 177 | 0,711 |
| Gamma ¹ | 1,631 | 8,983 | 125 | 0,709 |
| RD1 ¹ | 0,082 | 54,254 | 202 | 0,013* |
| RD2 ¹ | 0,099 | 55,003 | 219 | 0,049* |
| RD3 ¹ | 0,239 | 55,346 | 184 | 0,345 |
| RT1 ¹ | 0,042 | 16,641 | 182 | 0,375 |
| RT2 ¹ | 0,056 | 20,763 | 186 | 0,317 |
| RT3 ¹ | 0,106 | 28,223 | 149 | 0,989 |
| RBA ¹ | 0,039 | 11,329 | 193 | 0,426 |
| RGA ¹ | -0,028 | 26,510 | 147 | 0,692 |
| RGB ¹ | -0,013 | 4,282 | 144 | 0,634 |
| FREC M1 ² | 0,047 | 0,472 | 1,119 | 0,274 |
| FREC M2 ² | 0,012 | 0,071 | 0,343 | 0,735 |
| FREC M3 ² | 0,189 | 0,587 | 1,776 | 0,088 |
| FREC D1 ² | 0,061 | 0,804 | 0,605 | 0,551 |
| FREC D2 ² | 0,201 | 1,252 | 1,248 | 0,224 |
| FREC D3 ² | 0,289 | 0,997 | 1,538 | 0,137 |

^a Dif medias= POST-PRE; ^b%Inc= (POST-PRE) *100/PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| SESION 2 | | | | |
|------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| J | | | | |
| Coherencia | ^a Dif de medias | Estadístico | p-valor | |
| AF4-P8 | Delta ¹ | -0,019 | 158 | 0,671 |
| | Theta ¹ | -0,033 | 121 | 0,173 |
| | Alpha ² | -0,058 | -1,959 | 0,061 |
| | Beta ² | -0,072 | -2,917 | 0,007* |
| | Gamma ¹ | -0,070 | 94 | 0,038* |
| AF3-P7 | Delta ¹ | 0,016 | 179 | 0,940 |
| | Theta ¹ | -0,003 | 163 | 0,764 |
| | Alpha ¹ | 0,007 | 146 | 0,922 |
| | Beta ¹ | -0,005 | 136 | 0,491 |
| | Gamma ¹ | -0,010 | 117 | 0,360 |
| AF4-AF3 | Delta ² | -0,028 | -0,777 | 0,445 |
| | Theta ² | -0,041 | -2,172 | 0,040* |
| | Alpha ² | -0,032 | -1,733 | 0,096 |
| | Beta ² | -0,068 | -3,554 | 0,002* |
| | Gamma ² | -0,084 | -3,361 | 0,003* |
| F4-F3 | Delta ² | -0,051 | -1,568 | 0,130 |
| | Theta ² | 0,016 | 0,506 | 0,506 |
| | Alpha ¹ | 0,023 | 210 | 0,394 |
| | Beta ¹ | 0,009 | 174 | 0,980 |
| | Gamma ² | -0,025 | -1,127 | 0,270 |

^aDif medias= POST-PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| SESION 2 | | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|---------------|
| M | | | | |
| Variable | ^a Dif de medias | ^b % Incremento | Estadístico | p-valor |
| Delta ² | 1,787 | 35,512 | 1,742 | 0,097 |
| Theta ² | 1,247 | 27,583 | 1,385 | 0,181 |
| Alpha ² | 0,796 | 16,381 | 0,952 | 0,353 |
| Beta 1 ² | -0,285 | -0,383 | -0,483 | 0,635 |
| Beta 2 ² | 0,143 | 11,566 | 0,325 | 0,749 |
| Gamma ² | 0,901 | 15,195 | 2,764 | 0,012* |
| RD1 ² | -0,103 | 0,710 | -1,193 | 0,248 |
| RD2 ¹ | -0,141 | -7,739 | 64 | 0,042* |
| RD3 ¹ | -0,027 | 8,989 | 87 | 0,768 |
| RT1 ¹ | -0,134 | -9,404 | 52 | 0,026* |
| RT2 ¹ | -0,126 | -10,404 | 46 | 0,014* |
| RT3 ¹ | -0,048 | 5,222 | 88 | 0,798 |
| RBA ¹ | -0,140 | -6,598 | 75 | 0,168 |
| RGA ¹ | -0,066 | 11,461 | 112 | 0,515 |
| RGB ¹ | 0,037 | 15,158 | 126 | 0,225 |
| FREC M1 ² | -0,188 | -1,704 | -3,570 | 0,002* |
| FREC M2 ² | 0,055 | 0,309 | 0,810 | 0,427 |
| FREC M3 ² | 0,100 | 0,323 | 0,677 | 0,506 |
| FREC D1 ² | -0,416 | -3,938 | -3,193 | 0,004* |
| FREC D2 ² | 0,100 | 0,742 | 0,601 | 0,555 |
| FREC D3 ² | 0,308 | 1,133 | 1,089 | 0,288 |

^aDif medias= POST-PRE; ^b%Inc= (POST-PRE)*100/PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| SESION 2 | | | | |
|------------|----------------------------|-------------|---------|-------|
| M | | | | |
| Coherencia | ^a Dif de medias | Estadístico | p-valor | |
| AF4-P8 | Delta ¹ | -0,069 | 55 | 0,064 |
| | Theta ¹ | -0,016 | 96 | 0,756 |
| | Alpha ² | 0,002 | 0,053 | 0,959 |
| | Beta ² | -0,033 | -1,378 | 0,184 |
| | Gamma ¹ | -0,006 | 139 | 0,216 |
| AF3-P7 | Delta ¹ | -0,009 | 109 | 0,898 |
| | Theta ² | -0,021 | -0,992 | 0,334 |
| | Alpha ¹ | -0,013 | 90 | 0,860 |
| | Beta ¹ | -0,016 | 100 | 0,869 |
| | Gamma ¹ | 0,014 | 111 | 0,541 |
| AF4-AF3 | Delta ¹ | 0,050 | 121 | 0,571 |
| | Theta ¹ | -0,006 | 92 | 0,648 |
| | Alpha ¹ | 0,004 | 71 | 0,216 |
| | Beta ² | -0,012 | -0,382 | 0,706 |
| | Gamma ² | 0,010 | 0,361 | 0,722 |
| F4-F3 | Delta ¹ | 0,029 | 125 | 0,475 |
| | Theta ¹ | 0,042 | 135 | 0,277 |
| | Alpha ¹ | 0,059 | 116 | 0,701 |
| | Beta ¹ | 0,005 | 95 | 0,729 |
| | Gamma ² | -0,006 | 0,157 | 0,877 |

^aDif medias= POST-PRE

¹Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

²Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| SESION 2 | | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------|---------------|
| MD | | | | |
| Variable | ^a Dif de medias | ^b % Incremento | Estadístico | p-valor |
| Delta ² | -2,490 | -3,014 | -1,526 | 0,139 |
| Theta ² | -0,228 | 4,666 | -0,333 | 0,742 |
| Alpha ² | 0,724 | 11,270 | 1,579 | 0,125 |
| Beta 1 ² | 0,628 | 9,510 | 1,989 | 0,056* |
| Beta 2 ² | 0,217 | 5,863 | 0,881 | 0,386 |
| Gamma ² | 0,512 | 8,533 | 1,485 | 0,149 |
| RD1 ¹ | 0,188 | 69,127 | 325 | 0,019* |
| RD2 ¹ | 0,126 | 74,395 | 312 | 0,041* |
| RD3 ¹ | 0,069 | 66,238 | 238 | 0,248 |
| RT1 ² | 0,088 | 14,087 | 2,653 | 0,013* |
| RT2 ¹ | -0,001 | 7,066 | 178 | 0,582 |
| RT3 ¹ | -0,015 | 18,149 | 157 | 0,548 |
| RBA ² | -0,104 | -4,144 | -1,689 | 0,103 |
| RGA ¹ | -0,051 | 6,740 | 144 | 0,290 |
| RGB ² | 0,032 | 8,063 | 0,150 | 0,882 |
| FREC M1 ² | 0,000 | 0,014 | -0,005 | 0,996 |
| FREC M2 ¹ | 0,013 | 0,082 | 238 | 0,918 |
| FREC M3 ¹ | -0,075 | -0,221 | 196 | 0,465 |
| FREC D1 ² | 0,153 | 1,702 | 1,401 | 0,172 |
| FREC D2 ¹ | -0,065 | -0,172 | 205 | 0,795 |
| FREC D3 ² | 0,060 | 0,273 | 0,319 | 0,752 |

^aDif medias= POST-PRE; ^b%Inc= (POST-PRE)*100/PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| SESION 2 | | | | |
|----------|--------------------|----------------------------|--------------|---------------------|
| MD | | | | |
| | Coherencia | ^a Dif de medias | Estadístico | p-valor |
| AF4-P8 | Delta ¹ | | -0,044 | 193 0,190 |
| | Theta ¹ | | -0,026 | 223 0,454 |
| | Alpha ² | | -0,003 | -0,158 0,876 |
| | Beta ¹ | | -0,017 | 211 0,331 |
| | Gamma ¹ | | -0,009 | 219 0,410 |
| AF3-P7 | Delta ² | | 0,014 | 0,667 0,510 |
| | Theta ¹ | | -0,020 | 211 0,221 |
| | Alpha ¹ | | -0,010 | 248 0,572 |
| | Beta ¹ | | -0,007 | 189 0,105 |
| | Gamma ¹ | | -0,004 | 204 0,399 |
| AF4-AF3 | Delta ¹ | | 0,032 | 386 0,414 |
| | Theta ¹ | | -0,012 | 270 0,330 |
| | Alpha ¹ | | 0,010 | 378 0,489 |
| | Beta ¹ | | -0,016 | 258 0,245 |
| | Gamma ¹ | | -0,009 | 314 0,774 |
| F4-F3 | Delta ¹ | | 0,046 | 378 0,174 |
| | Theta ¹ | | 0,043 | 399 0,084 |
| | Alpha ² | | 0,045 | 2,420 0,021* |
| | Beta ² | | 0,009 | 0,563 0,563 |
| | Gamma ² | | 0,001 | 0,563 0,563 |

^aDif medias= POST-PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| Fase NFB / Canal F4 / OA | | | | | | |
|--------------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| Grupo | J | | M | | MD | |
| Variable | Media | DE | Media | DE | Media | DE |
| Delta | 16,651 | 5,604 | 15,156 | 7,467 | 14,376 | 6,706 |
| Theta | 12,066 | 3,388 | 12,201 | 5,125 | 12,674 | 5,720 |
| Alpha | 10,005 | 3,570 | 10,382 | 3,657 | 9,658 | 4,001 |
| Beta 1 | 8,058 | 3,192 | 8,749 | 3,219 | 7,746 | 3,447 |
| Beta 2 | 6,310 | 2,441 | 7,741 | 3,301 | 7,088 | 3,359 |
| Gamma | 7,926 | 3,469 | 7,422 | 1,939 | 7,481 | 2,347 |
| RD1 | 0,465 | 0,281 | 0,624 | 0,281 | 0,512 | 0,351 |
| RD2 | 0,206 | 0,129 | 0,453 | 0,347 | 0,344 | 0,269 |
| RD3 | 0,222 | 0,205 | 0,395 | 0,515 | 0,259 | 0,255 |
| RT1 | 0,768 | 0,313 | 0,916 | 0,264 | 0,747 | 0,285 |
| RT2 | 0,380 | 0,231 | 0,633 | 0,289 | 0,462 | 0,273 |
| RT3 | 0,412 | 0,366 | 0,540 | 0,552 | 0,421 | 0,373 |
| RBA | 1,098 | 0,449 | 1,287 | 0,432 | 1,261 | 0,449 |
| RGA | 0,853 | 0,633 | 0,711 | 0,578 | 0,873 | 0,572 |
| RGB | 0,677 | 0,201 | 0,585 | 0,302 | 0,640 | 0,252 |
| FREC M1 | 10,855 | 0,366 | 10,779 | 0,335 | 10,736 | 0,370 |
| FREC M2 | 19,357 | 0,343 | 19,179 | 0,360 | 19,251 | 0,521 |
| FREC M3 | 32,807 | 0,473 | 32,926 | 0,563 | 33,015 | 0,755 |
| FREC D1 | 9,491 | 0,694 | 9,624 | 0,612 | 9,221 | 0,828 |
| FREC D2 | 18,026 | 0,844 | 18,095 | 1,177 | 17,961 | 1,193 |
| FREC D3 | 29,337 | 0,916 | 29,134 | 1,001 | 29,537 | 1,222 |

| Sesión 2 (JxMxMD): Fase NFB | | | |
|-----------------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Variables | Estadístico | p valor | Comparación por pares |
| Delta | 1,912 | 0,384 | |
| Theta | 0,120 | 0,942 | |
| Alpha | 1,413 | 0,493 | |
| Beta 1 | 2,967 | 0,227 | |
| Beta 2 | 3,571 | 0,168 | |
| Gamma | 0,332 | 0,847 | |
| RD1 | 5,101 | 0,078 | |
| RD2 | 9,097 | 0,011* | J-M |
| RD3 | 1,939 | 0,379 | |
| RT1 | 5,574 | 0,062 | |
| RT2 | 11,857 | 0,003* | J-M |
| RT3 | 1,414 | 0,493 | |
| RBA | 4,734 | 0,094 | |
| RGA | 3,400 | 0,183 | |
| RGB | 3,620 | 0,164 | |
| FREC M1 | 1,192 | 0,551 | |
| FREC M2 | 2,496 | 0,287 | |
| FREC M3 | 4,209 | 0,122 | |
| FREC D1 | 3,167 | 0,205 | |
| FREC D2 | 0,110 | 0,947 | |
| FREC D3 | 1,877 | 0,391 | |

*Test de Kruskal-Wallis (Estadístico Chi)

| | | Fase NFB 1 | | | | | | | |
|------------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|
| Grupo | | J | | M | | MD | | | |
| Coherencia | | Media | DE | Media | DE | Media | DE | | |
| AF4-P8 | Delta | 0,304 | 0,161 | 0,320 | 0,221 | 0,333 | 0,203 | | |
| | Theta | 0,307 | 0,188 | 0,305 | 0,159 | 0,351 | 0,217 | | |
| | Alpha | 0,352 | 0,159 | 0,365 | 0,138 | 0,380 | 0,185 | | |
| | Beta | 0,365 | 0,166 | 0,322 | 0,154 | 0,336 | 0,167 | | |
| | Gamma | 0,339 | 0,146 | 0,272 | 0,185 | 0,279 | 0,164 | | |
| AF3-P7 | Delta | 0,278 | 0,101 | 0,274 | 0,170 | 0,278 | 0,155 | | |
| | Theta | 0,211 | 0,108 | 0,154 | 0,060 | 0,202 | 0,138 | | |
| | Alpha | 0,156 | 0,061 | 0,134 | 0,028 | 0,178 | 0,113 | | |
| | Beta | 0,150 | 0,053 | 0,163 | 0,092 | 0,173 | 0,102 | | |
| | Gamma | 0,188 | 0,065 | 0,192 | 0,131 | 0,186 | 0,121 | | |
| AF4-AF3 | Delta | 0,609 | 0,150 | 0,577 | 0,259 | 0,615 | 0,223 | | |
| | Theta | 0,745 | 0,124 | 0,761 | 0,144 | 0,802 | 0,127 | | |
| | Alpha | 0,761 | 0,107 | 0,780 | 0,135 | 0,763 | 0,126 | | |
| | Beta | 0,622 | 0,147 | 0,619 | 0,168 | 0,576 | 0,197 | | |
| | Gamma | 0,477 | 0,138 | 0,414 | 0,175 | 0,388 | 0,196 | | |
| F4-F3 | Delta | 0,487 | 0,203 | 0,526 | 0,238 | 0,559 | 0,226 | | |
| | Theta | 0,548 | 0,239 | 0,630 | 0,181 | 0,657 | 0,181 | | |
| | Alpha | 0,552 | 0,244 | 0,686 | 0,172 | 0,653 | 0,176 | | |
| | Beta | 0,500 | 0,223 | 0,634 | 0,176 | 0,582 | 0,173 | | |
| | Gamma | 0,382 | 0,191 | 0,460 | 0,169 | 0,436 | 0,150 | | |

| | | Sesión 2 (J x M x MD): Fase NFB 1 | | | |
|------------|-------|-----------------------------------|---------|-----------------------|--|
| Coherencia | | Estadístico | p valor | Comparación por pares | |
| AF4-P8 | Delta | 0,820 | 0,664 | | |
| | Theta | 0,444 | 0,801 | | |
| | Alpha | 0,224 | 0,894 | | |
| | Beta | 1,413 | 0,493 | | |
| | Gamma | 6,530 | 0,038 | | |
| AF3-P7 | Delta | 1,466 | 0,480 | | |
| | Theta | 6,102 | 0,047 | | |
| | Alpha | 0,554 | 0,758 | | |
| | Beta | 0,128 | 0,938 | | |
| | Gamma | 6,638 | 0,036 | | |
| AF4-AF3 | Delta | 0,246 | 0,884 | | |
| | Theta | 3,697 | 0,157 | | |
| | Alpha | 1,314 | 0,518 | | |
| | Beta | 0,607 | 0,738 | | |
| | Gamma | 5,779 | 0,056 | | |
| F4-F3 | Delta | 1,482 | 0,477 | | |
| | Theta | 3,451 | 0,178 | | |
| | Alpha | 4,468 | 0,107 | | |
| | Beta | 5,597 | 0,061 | | |
| | Gamma | 2,985 | 0,225 | | |

*Test de Kruskal Wallis (Estadístico Chi)

| | | Fase NFB 2 | | | | | |
|------------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | J | | M | | MD | |
| Grupo | | Media | DE | Media | DE | Media | DE |
| Coherencia | | Media | DE | Media | DE | Media | DE |
| AF4-P8 | Delta | 0,303 | 0,160 | 0,311 | 0,188 | 0,330 | 0,224 |
| | Theta | 0,292 | 0,182 | 0,298 | 0,145 | 0,352 | 0,229 |
| | Alpha | 0,327 | 0,166 | 0,374 | 0,131 | 0,390 | 0,199 |
| | Beta | 0,335 | 0,160 | 0,312 | 0,137 | 0,326 | 0,183 |
| | Gamma | 0,308 | 0,128 | 0,257 | 0,166 | 0,262 | 0,174 |
| AF3-P7 | Delta | 0,286 | 0,101 | 0,287 | 0,160 | 0,267 | 0,173 |
| | Theta | 0,214 | 0,110 | 0,141 | 0,045 | 0,202 | 0,163 |
| | Alpha | 0,155 | 0,060 | 0,138 | 0,031 | 0,185 | 0,147 |
| | Beta | 0,146 | 0,045 | 0,157 | 0,068 | 0,173 | 0,141 |
| | Gamma | 0,177 | 0,058 | 0,194 | 0,111 | 0,180 | 0,124 |
| AF4-AF3 | Delta | 0,604 | 0,154 | 0,609 | 0,251 | 0,641 | 0,211 |
| | Theta | 0,739 | 0,127 | 0,752 | 0,150 | 0,807 | 0,130 |
| | Alpha | 0,754 | 0,109 | 0,783 | 0,122 | 0,775 | 0,125 |
| | Beta | 0,604 | 0,153 | 0,595 | 0,171 | 0,570 | 0,207 |
| | Gamma | 0,459 | 0,134 | 0,399 | 0,168 | 0,370 | 0,194 |
| F4-F3 | Delta | 0,468 | 0,206 | 0,548 | 0,202 | 0,573 | 0,208 |
| | Theta | 0,574 | 0,227 | 0,657 | 0,173 | 0,676 | 0,167 |
| | Alpha | 0,577 | 0,217 | 0,706 | 0,153 | 0,673 | 0,178 |
| | Beta | 0,527 | 0,199 | 0,621 | 0,174 | 0,587 | 0,185 |
| | Gamma | 0,400 | 0,178 | 0,450 | 0,176 | 0,432 | 0,159 |

| | | Sesión 2 (J x M x MD): Fase NFB 2 | | | |
|------------|-------|-----------------------------------|---------------|-----------------------|--|
| Coherencia | | Estadístico | p valor | Comparación por pares | |
| AF4-P8 | Delta | 0,192 | 0,908 | | |
| | Theta | 0,781 | 0,677 | | |
| | Alpha | 2,603 | 0,272 | | |
| | Beta | 0,502 | 0,778 | | |
| | Gamma | 7,303 | 0,026* | J-MD | |
| AF3-P7 | Delta | 3,722 | 0,156 | | |
| | Theta | 9,946 | 0,007* | J-M; J-MD | |
| | Alpha | 0,578 | 0,749 | | |
| | Beta | 1,416 | 0,493 | | |
| | Gamma | 6,507 | 0,039* | J-MD | |
| AF4-AF3 | Delta | 0,841 | 0,657 | | |
| | Theta | 3,890 | 0,143 | | |
| | Alpha | 1,270 | 0,530 | | |
| | Beta | 0,482 | 0,786 | | |
| | Gamma | 6,027 | 0,049* | J-MD | |
| F4-F3 | Delta | 4,803 | 0,091 | | |
| | Theta | 3,679 | 0,159 | | |
| | Alpha | 6,324 | 0,042* | J-M | |
| | Beta | 3,707 | 0,157 | | |
| | Gamma | 1,146 | 0,564 | | |

*Test de Kruskal Wallis (Estadístico Chi)

| | | Fase NFB 3 | | | | | |
|------------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Grupo | | J | | M | | MD | |
| Coherencia | | Media | DE | Media | DE | Media | DE |
| AF4-P8 | Delta | 0,285 | 0,148 | 0,321 | 0,168 | 0,302 | 0,204 |
| | Theta | 0,286 | 0,178 | 0,286 | 0,122 | 0,338 | 0,221 |
| | Alpha | 0,325 | 0,168 | 0,362 | 0,119 | 0,384 | 0,183 |
| | Beta | 0,326 | 0,159 | 0,288 | 0,131 | 0,309 | 0,165 |
| | Gamma | 0,313 | 0,143 | 0,252 | 0,162 | 0,248 | 0,153 |
| AF3-P7 | Delta | 0,268 | 0,095 | 0,297 | 0,131 | 0,247 | 0,160 |
| | Theta | 0,218 | 0,115 | 0,143 | 0,044 | 0,197 | 0,159 |
| | Alpha | 0,159 | 0,069 | 0,133 | 0,027 | 0,170 | 0,138 |
| | Beta | 0,161 | 0,070 | 0,144 | 0,051 | 0,151 | 0,100 |
| | Gamma | 0,191 | 0,077 | 0,185 | 0,090 | 0,163 | 0,097 |
| AF4-AF3 | Delta | 0,593 | 0,164 | 0,655 | 0,207 | 0,637 | 0,213 |
| | Theta | 0,730 | 0,131 | 0,777 | 0,127 | 0,812 | 0,112 |
| | Alpha | 0,750 | 0,112 | 0,788 | 0,099 | 0,779 | 0,113 |
| | Beta | 0,594 | 0,158 | 0,564 | 0,181 | 0,561 | 0,206 |
| | Gamma | 0,454 | 0,151 | 0,382 | 0,172 | 0,366 | 0,184 |
| F4-F3 | Delta | 0,449 | 0,219 | 0,593 | 0,179 | 0,574 | 0,216 |
| | Theta | 0,541 | 0,223 | 0,680 | 0,150 | 0,686 | 0,169 |
| | Alpha | 0,553 | 0,226 | 0,732 | 0,106 | 0,677 | 0,172 |
| | Beta | 0,506 | 0,205 | 0,630 | 0,143 | 0,578 | 0,175 |
| | Gamma | 0,394 | 0,173 | 0,455 | 0,168 | 0,416 | 0,142 |

| | | Sesión 2 (J x M x MD): Fase NFB 3 | | | |
|------------|-------|-----------------------------------|---------------|-----------------------|--|
| Coherencia | | Estadístico | p valor | Comparación por pares | |
| AF4-P8 | Delta | 0,899 | 0,638 | | |
| | Theta | 0,777 | 0,678 | | |
| | Alpha | 2,326 | 0,313 | | |
| | Beta | 0,924 | 0,630 | | |
| | Gamma | 7,619 | 0,022* | J-MD | |
| AF3-P7 | Delta | 7,454 | 0,024* | M-MD | |
| | Theta | 9,044 | 0,011* | J-M; J-MD | |
| | Alpha | 2,951 | 0,229 | | |
| | Beta | 4,033 | 0,133 | | |
| | Gamma | 9,267 | 0,010* | J-MD | |
| AF4-AF3 | Delta | 1,784 | 0,410 | | |
| | Theta | 6,325 | 0,042* | J-MD | |
| | Alpha | 2,125 | 0,346 | | |
| | Beta | 0,519 | 0,771 | | |
| | Gamma | 5,103 | 0,078 | | |
| F4-F3 | Delta | 7,353 | 0,025 | | |
| | Theta | 8,881 | 0,012* | J-MD | |
| | Alpha | 9,776 | 0,008* | J-M | |
| | Beta | 5,213 | 0,074 | | |
| | Gamma | 2,484 | 0,289 | | |

*Test de Kruskal Wallis (Estadístico Chi)

4. Tablas de datos y análisis estadístico de la sesión 10 y comparativa frente a la sesión 2 en el grupo J.

| SESION 10 | | | | |
|-----------|----------------------------|---------------------------|-------------|---------------|
| J | | | | |
| Variable | ^a Dif de medias | ^b % Incremento | Estadístico | p-valor |
| Delta | -2,673 | -7,381 | 92 | 0,170 |
| Theta | -1,407 | -4,371 | 111 | 0,427 |
| Alpha | 0,309 | 7,639 | 152 | 0,966 |
| Beta 1 | 0,154 | 4,358 | 159 | 0,937 |
| Beta 2 | -0,015 | 2,494 | 155 | 0,853 |
| Gamma | 0,105 | 3,571 | 145 | 0,653 |
| RD1 | 0,029 | 22,411 | 179 | 0,422 |
| RD2 | 0,024 | 35,477 | 202 | 0,300 |
| RD3 | 0,038 | 44,549 | 203 | 0,048* |
| RT1 | 0,010 | 5,643 | 150 | 1,000 |
| RT2 | 0,018 | 14,831 | 184 | 0,578 |
| RT3 | 0,030 | 25,080 | 192 | 0,442 |
| RBA | 0,000 | 6,325 | 177 | 0,711 |
| RGA | -0,018 | 17,293 | 172 | 0,812 |
| RGB | -0,033 | 0,695 | 143 | 0,615 |
| FREC M1 | 0,004 | 0,072 | 169 | 0,874 |
| FREC M2 | 0,126 | 0,672 | 235 | 0,052 |
| FREC M3 | 0,174 | 0,549 | 219 | 0,132 |
| FREC D1 | -0,066 | -0,443 | 146 | 0,672 |
| FREC D2 | 0,358 | 2,133 | 228 | 0,080 |
| FREC D3 | 0,070 | 0,313 | 181 | 0,634 |

^aDif medias= POST-PRE; ^b%Inc= (POST-PRE)*100/PRE

*Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico W)

| SESION 10 | | | | |
|-----------|--------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| J | | | | |
| | Coherencia | ^a Dif de medias | Estadístico | p-valor |
| AF4-P8 | Delta ¹ | -0,052 | 85 | 0,065 |
| | Theta ¹ | -0,022 | 116 | 0,345 |
| | Alpha ² | -0,027 | -1,940 | 0,065 |
| | Beta ² | -0,067 | -3,121 | 0,005* |
| | Gamma ² | -0,076 | -2,523 | 0,019 |
| AF3-P7 | Delta ² | -0,074 | -2,180 | 0,039* |
| | Theta ¹ | -0,065 | 79 | 0,024* |
| | Alpha ¹ | -0,035 | 137 | 0,508 |
| | Beta ¹ | -0,055 | 100 | 0,096 |
| | Gamma ¹ | -0,041 | 79 | 0,042* |
| AF4-AF3 | Delta ² | 0,012 | -0,026 | 0,980 |
| | Theta ¹ | 0,013 | 130 | 0,584 |
| | Alpha ¹ | 0,014 | 147 | 0,944 |
| | Beta ¹ | -0,069 | 73 | 0,027* |
| | Gamma ¹ | -0,105 | 58 | 0,007* |
| F4-F3 | Delta ¹ | 0,006 | 166 | 0,937 |
| | Theta ² | 0,068 | 2,056 | 0,051 |
| | Alpha ¹ | 0,074 | 236 | 0,048* |
| | Beta ¹ | 0,049 | 214 | 0,173 |
| | Gamma ² | -0,006 | -0,218 | 0,829 |

^aDif medias= POST-PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| S2 PRE vs. S10 PRE (J) | | | |
|------------------------|----------------------------|-------------|---------|
| Variables | ^a Dif de medias | Estadístico | p valor |
| Delta ² | 1,117 | 0,692 | 0,496 |
| Theta ¹ | -1,621 | 151 | 0,989 |
| Alpha ¹ | -0,821 | 138 | 0,747 |
| Beta 1 ¹ | -0,304 | 149 | 0,989 |
| Beta 2 ² | -0,252 | -0,443 | 0,662 |
| Gamma ² | -0,333 | -0,543 | 0,592 |
| RD1 ¹ | 0,005 | 144 | 0,870 |
| RD2 ¹ | -0,007 | 128 | 0,546 |
| RD3 ¹ | -0,009 | 84 | 0,060 |
| RT1 ¹ | -0,033 | 139 | 0,768 |
| RT2 ¹ | -0,007 | 119 | 0,390 |
| RT3 ¹ | -0,023 | 93 | 0,107 |
| RBA ² | 0,040 | 0,568 | 0,576 |
| RGA ¹ | -0,040 | 110 | 0,264 |
| RGB ¹ | -0,047 | 98 | 0,143 |
| FREC M1 ² | 0,063 | 1,040 | 0,309 |
| FREC M2 ² | -0,060 | -0,822 | 0,420 |
| FREC M3 ² | -0,138 | -1,098 | 0,283 |
| FREC D1 ² | 0,136 | 0,964 | 0,345 |
| FREC D2 ² | -0,237 | -0,992 | 0,332 |
| FREC D3 ² | -0,292 | -0,869 | 0,395 |

^aDif medias= POST-PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| S2 NFB s. S10 NFB (J) | | | |
|-----------------------|----------------------------|---------------|--------------|
| Variables | ^a Dif de medias | Estadístico | p valor |
| Delta ¹ | 0,185 | 99 | 0,585 |
| Theta ¹ | -1,247 | 122 | 0,439 |
| Alpha ¹ | -0,631 | 125 | 0,491 |
| Beta 1 ¹ | -0,601 | 113 | 0,303 |
| Beta 2 ¹ | -0,731 | 107 | 0,229 |
| Gamma ¹ | -1,275 | 92 | 0,101 |
| RD1 ¹ | 0,001 | 117 | 0,540 |
| RD2 ¹ | -0,030 | 119 | 0,390 |
| RD3 ¹ | -0,064 | 115 | 0,331 |
| RT1 ¹ | -0,019 | 128 | 0,546 |
| RT2 ¹ | -0,047 | 133 | 0,643 |
| RT3 ¹ | -0,112 | 113 | 0,303 |
| RBA ² | -0,023 | -0,515 | 0,612 |
| RGA ² | -0,071 | -1,463 | 0,158 |
| RGB ² | -0,068 | -2,179 | 0,040 |
| FREC M1 ² | -0,011 | -0,353 | 0,728 |
| FREC M2 ² | -0,044 | -1,156 | 0,260 |
| FREC M3 ² | -0,035 | -0,424 | 0,676 |
| FREC D1 ¹ | -0,054 | 133 | 0,643 |
| FREC D2 ² | -0,234 | -1,701 | 0,102 |
| FREC D3 ² | -0,088 | -0,950 | 0,352 |

^aDif medias= POST-PRE

¹Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| S2 PRE vs. S10 PRE (J) | | | | | S2 NFB1 vs. S10 NFB1 (J) | | | | |
|-----------------------------------|------------|---------------|-------------|---------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------|---------|
| | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor | | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor |
| AF4-P8 | Delta | 0,034 | 169 | 0,603 | AF4-P8 | Delta | 0,043 | 209 | 0,095 |
| | Theta | 0,034 | 172 | 0,546 | | Theta | 0,040 | 189 | 0,277 |
| | Alpha | 0,024 | 157 | 0,855 | | Alpha | 0,026 | 168 | 0,623 |
| | Beta | 0,054 | 177 | 0,456 | | Beta | 0,035 | 174 | 0,509 |
| | Gamma | 0,046 | 182 | 0,375 | | Gamma | 0,036 | 193 | 0,229 |
| AF3-P7 | Delta | 0,070 | 222 | 0,113 | AF3-P7 | Delta | 0,017 | 151 | 0,989 |
| | Theta | 0,022 | 172 | 0,812 | | Theta | 0,005 | 143 | 0,615 |
| | Alpha | 0,029 | 182 | 0,615 | | Alpha | 0,018 | 210 | 0,210 |
| | Beta | 0,056 | 215 | 0,164 | | Beta | 0,044 | 219 | 0,134 |
| | Gamma | 0,017 | 158 | 0,833 | | Gamma | 0,029 | 188 | 0,508 |
| AF4-AF3 | Delta | -0,022 | 129 | 0,565 | AF4-AF3 | Delta | -0,008 | -0,216 | 0,831 |
| | Theta | -0,017 | 148 | 0,966 | | Theta | 0,015 | 169 | 0,603 |
| | Alpha | -0,001 | -0,021 | 0,984 | | Alpha | 0,003 | 0,125 | 0,902 |
| | Beta | 0,007 | 141 | 0,812 | | Beta | -0,009 | -0,264 | 0,794 |
| | Gamma | -0,012 | -0,298 | 0,768 | | Gamma | -0,012 | -0,434 | 0,669 |
| F4-F3 | Delta | -0,102 | 105 | 0,127 | F4-F3 | Delta | -0,058 | -0,963 | 0,345 |
| | Theta | -0,110 | -1,674 | 0,107 | | Theta | -0,062 | -0,878 | 0,389 |
| | Alpha | -0,073 | 129 | 0,381 | | Alpha | -0,044 | -0,663 | 0,514 |
| | Beta | -0,069 | 116 | 0,220 | | Beta | -0,042 | -0,752 | 0,459 |
| | Gamma | -0,079 | -1,554 | 0,133 | | Gamma | -0,028 | -0,602 | 0,553 |
| ^a Dif medias= POST-PRE | | | | | ^a Dif medias= POST-PRE | | | | |
| S2 NFB2 vs. S10 NFB2 (J) | | | | | S2 NFB3 vs. S10 NFB3 (J) | | | | |
| | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor | | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor |
| AF4-P8 | Delta | 0,050 | 208 | 0,101 | AF4-P8 | Delta | 0,051 | 190 | 0,264 |
| | Theta | 0,051 | 199 | 0,169 | | Theta | 0,048 | 191 | 0,252 |
| | Alpha | 0,048 | 191 | 0,252 | | Alpha | 0,033 | 186 | 0,310 |
| | Beta | 0,051 | 199 | 0,169 | | Beta | 0,030 | 191 | 0,252 |
| | Gamma | 0,053 | 216 | 0,060 | | Gamma | 0,012 | 169 | 0,603 |
| AF3-P7 | Delta | 0,023 | 191 | 0,458 | AF3-P7 | Delta | 0,034 | 217 | 0,148 |
| | Theta | 0,006 | 171 | 0,833 | | Theta | 0,002 | 170 | 0,853 |
| | Alpha | 0,024 | 201 | 0,312 | | Alpha | 0,019 | 198 | 0,353 |
| | Beta | 0,053 | 229 | 0,075 | | Beta | 0,021 | 185 | 0,560 |
| | Gamma | 0,044 | 226 | 0,090 | | Gamma | 0,005 | 149 | 0,731 |
| AF4-AF3 | Delta | 0,025 | 184 | 0,345 | AF4-AF3 | Delta | 0,049 | 1,109 | 0,279 |
| | Theta | 0,013 | 172 | 0,546 | | Theta | 0,021 | 179 | 0,422 |
| | Alpha | 0,007 | 0,262 | 0,796 | | Alpha | 0,001 | 153 | 0,944 |
| | Beta | -0,008 | -0,252 | 0,803 | | Beta | -0,026 | -0,694 | 0,495 |
| | Gamma | -0,013 | -0,458 | 0,651 | | Gamma | -0,046 | -1,555 | 0,134 |
| F4-F3 | Delta | -0,028 | -0,456 | 0,653 | F4-F3 | Delta | -0,003 | 165 | 0,958 |
| | Theta | -0,086 | -1,287 | 0,210 | | Theta | -0,029 | -0,452 | 0,655 |
| | Alpha | -0,063 | -1,065 | 0,298 | | Alpha | -0,018 | -0,314 | 0,756 |
| | Beta | -0,047 | -0,939 | 0,357 | | Beta | -0,011 | -0,227 | 0,822 |
| | Gamma | -0,021 | -0,463 | 0,647 | | Gamma | -0,020 | -0,415 | 0,682 |
| ^a Dif medias= POST-PRE | | | | | ^a Dif medias= POST-PRE | | | | |

*Test de Wilcoxon para muestras pareadas (datos cuyo estadístico no tienen decimales)

*Prueba t para muestras pareadas (datos con el estadístico con decimales, estadístico t)

5. Tablas de datos y análisis estadístico de la sesión 10 y comparativa frente a la sesión 2 en el grupo MD.

| SESION 10 | | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------|--------------|---------------|
| MD | | | | |
| Variable | ^a Dif de medias | % Incremento | Estadístico | p-valor |
| Delta ² | -0,406 | 5,436 | -0,385 | 0,703 |
| Theta ¹ | 1,238 | 10,673 | 305 | 0,004* |
| Alpha ¹ | 0,974 | 11,157 | 358 | 0,002* |
| Beta 1 ¹ | 0,455 | 6,703 | 335 | 0,010* |
| Beta 2 ¹ | -0,061 | 2,082 | 190 | 0,779 |
| Gamma ¹ | 0,153 | 5,488 | 216 | 0,779 |
| RD1 ¹ | 0,134 | 65,042 | 298 | 0,030* |
| RD2 ¹ | 0,023 | 59,596 | 232 | 0,766 |
| RD3 ¹ | 0,034 | 82,337 | 248 | 0,522 |
| RT1 ² | 0,081 | 16,852 | 2,604 | 0,015* |
| RT2 ¹ | 0,015 | 15,658 | 251 | 0,481 |
| RT3 ¹ | 0,040 | 33,671 | 258 | 0,393 |
| RBA ² | -0,073 | -3,720 | -1,086 | 0,287 |
| RGA ¹ | 0,025 | 9,901 | 228 | 0,831 |
| RGB ² | 0,023 | 8,243 | 0,564 | 0,577 |
| FREC M1 ¹ | -0,046 | -0,425 | 193 | 0,428 |
| FREC M2 ¹ | 0,039 | 0,210 | 265 | 0,517 |
| FREC M3 ² | 0,085 | 0,268 | 1,170 | 0,251 |
| FREC D1 ² | 0,044 | 0,560 | 0,415 | 0,681 |
| FREC D2 ¹ | -0,011 | 0,072 | 236 | 0,952 |
| FREC D3 ² | 0,539 | 1,917 | 2,831 | 0,008* |

^aDif medias= POST-PRE; ^b%Inc= (POST-PRE)*100/PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w);

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| SESION 10 | | | | |
|-----------|--------------------|----------------------------|--------------|---------------|
| MD | | | | |
| | Coherencia | ^a Dif de medias | Estadístico | p-valor |
| AF4-P8 | Delta ¹ | -0,036 | 163 | 0,247 |
| | Theta ¹ | -0,035 | 158 | 0,205 |
| | Alpha ² | -0,028 | -1,193 | 0,243 |
| | Beta ² | -0,044 | -1,882 | 0,070 |
| | Gamma ¹ | -0,022 | 174 | 0,358 |
| AF3-P7 | Delta ¹ | -0,043 | 181 | 0,299 |
| | Theta ¹ | -0,011 | 203 | 0,556 |
| | Alpha ¹ | -0,002 | 256 | 0,641 |
| | Beta ¹ | -0,022 | 169 | 0,198 |
| | Gamma ¹ | 0,012 | 262 | 0,347 |
| AF4-AF3 | Delta ² | 0,059 | 2,085 | 0,046* |
| | Theta ¹ | 0,031 | 298 | 0,184 |
| | Alpha ¹ | 0,020 | 273 | 0,416 |
| | Beta ² | 0,004 | 0,215 | 0,831 |
| | Gamma ² | 0,016 | 0,764 | 0,451 |
| F4-F3 | Delta ² | 0,038 | 1,005 | 0,323 |
| | Theta ² | 0,048 | 1,722 | 0,096 |
| | Alpha ¹ | 0,051 | 323 | 0,064 |
| | Beta ² | 0,009 | 0,657 | 0,517 |
| | Gamma ² | 0,007 | 0,370 | 0,714 |

^aDif medias= POST-PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w)

² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| S2 PRE vs. S10 PRE (MD) | | | |
|-------------------------|----------------------------|-------------|---------|
| Variables | ^a Dif de medias | Estadístico | p valor |
| Delta ¹ | -1,290 | 120 | 0,406 |
| Theta ¹ | -0,594 | 132 | 0,623 |
| Alpha ¹ | 0,413 | 168 | 0,623 |
| Beta 1 ¹ | 1,554 | 248 | 0,067 |
| Beta 2 ¹ | 1,037 | 241 | 0,099 |
| Gamma ¹ | 0,965 | 225 | 0,217 |
| RD1 ¹ | -0,009 | 121 | 0,622 |
| RD2 ¹ | -0,030 | 154 | 0,833 |
| RD3 ² | 0,004 | 0,158 | 0,876 |
| RT1 ² | -0,042 | -1,606 | 0,121 |
| RT2 ¹ | -0,076 | 127 | 0,227 |
| RT3 ¹ | -0,084 | 142 | 0,596 |
| RBA ¹ | -0,087 | 145 | 0,452 |
| RGA ¹ | -0,075 | 133 | 0,442 |
| RGB ¹ | -0,123 | 139 | 0,367 |
| FREC M1 ² | 0,038 | 0,780 | 0,443 |
| FREC M2 ² | -0,163 | -2,045 | 0,051 |
| FREC M3 ² | -0,169 | -1,350 | 0,189 |
| FREC D1 ² | 0,095 | 0,817 | 0,422 |
| FREC D2 ² | -0,381 | -1,402 | 0,173 |
| FREC D3 ² | -0,481 | -1,679 | 0,106 |

^aDif medias= POST-PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w); ² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| S2 NFB s. S10 NFB (MD) | | | |
|------------------------|----------------------------|-------------|---------|
| Variables | ^a Dif de medias | Estadístico | p valor |
| Delta ² | -0,233 | -0,124 | 0,902 |
| Theta ¹ | 0,374 | 159 | 0,812 |
| Alpha ¹ | 1,063 | 203 | 0,499 |
| Beta 1 ¹ | 1,169 | 230 | 0,173 |
| Beta 2 ¹ | 0,805 | 238 | 0,116 |
| Gamma ² | 1,048 | 1,946 | 0,063 |
| RD1 ¹ | 0,008 | 141 | 0,941 |
| RD2 ¹ | -0,018 | 195 | 0,208 |
| RD3 ² | 0,055 | -0,368 | 0,716 |
| RT1 ² | -0,031 | -0,917 | 0,368 |
| RT2 ² | -0,056 | 0,137 | 0,892 |
| RT3 ¹ | 0,021 | 177 | 0,456 |
| RBA ² | 0,076 | 1,390 | 0,177 |
| RGA ¹ | 0,125 | 154 | 0,922 |
| RGB ¹ | 0,024 | 172 | 0,812 |
| FREC M1 ¹ | 0,016 | 199 | 0,565 |
| FREC M2 ¹ | -0,072 | 172 | 0,940 |
| FREC M3 ¹ | 0,041 | 169 | 0,881 |
| FREC D1 ² | 0,001 | 0,010 | 0,992 |
| FREC D2 ² | 0,004 | 0,017 | 0,986 |
| FREC D3 ² | -0,133 | -0,631 | 0,534 |

^aDif medias= POST-PRE

¹ Test de Wilcoxon para muestras pareadas (Estadístico w); ² Prueba T para muestras pareadas (Estadístico t)

| S2 PRE vs. S10 PRE (MD) | | | | | S2 NFB1 vs. S10 NFB1 (MD) | | | | |
|-----------------------------------|------------|---------------|-------------|--------------|-----------------------------------|------------|---------------|-------------|--------------|
| | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor | | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor |
| AF4-P8 | Delta | 0,009 | 224 | 0,898 | AF4-P8 | Delta | -0,018 | 184 | 0,481 |
| | Theta | -0,005 | 218 | 1,000 | | Theta | -0,030 | 174 | 0,358 |
| | Alpha | -0,014 | 172 | 0,336 | | Alpha | -0,012 | 193 | 0,609 |
| | Beta | 0,004 | 232 | 0,766 | | Beta | 0,000 | 225 | 0,882 |
| | Gamma | -0,023 | 190 | 0,565 | | Gamma | 0,009 | 240 | 0,639 |
| AF3-P7 | Delta | 0,002 | 184 | 0,915 | AF3-P7 | Delta | -0,008 | 168 | 0,628 |
| | Theta | 0,008 | 201 | 0,532 | | Theta | -0,002 | 161 | 0,727 |
| | Alpha | -0,015 | 107 | 0,084 | | Alpha | -0,007 | 124 | 0,199 |
| | Beta | 0,006 | 192 | 0,953 | | Beta | 0,003 | 209 | 0,645 |
| | Gamma | 0,002 | 178 | 0,960 | | Gamma | 0,033 | 222 | 0,247 |
| AF4-AF3 | Delta | -0,039 | 182 | 0,455 | AF4-AF3 | Delta | -0,050 | 164 | 0,256 |
| | Theta | -0,106 | 105 | 0,014 | | Theta | -0,094 | 102 | 0,011 |
| | Alpha | -0,085 | 152 | 0,162 | | Alpha | -0,090 | 114 | 0,024 |
| | Beta | -0,053 | 182 | 0,455 | | Beta | -0,037 | 195 | 0,639 |
| | Gamma | -0,055 | 179 | 0,417 | | Gamma | -0,021 | 197 | 0,670 |
| F4-F3 | Delta | -0,013 | 202 | 0,749 | F4-F3 | Delta | -0,029 | 181 | 0,442 |
| | Theta | -0,026 | 209 | 0,865 | | Theta | -0,005 | 229 | 0,815 |
| | Alpha | -0,046 | 172 | 0,336 | | Alpha | -0,018 | 220 | 0,966 |
| | Beta | -0,034 | 174 | 0,358 | | Beta | -0,015 | 232 | 0,766 |
| | Gamma | -0,041 | 159 | 0,213 | | Gamma | -0,031 | 204 | 0,782 |
| ^a Dif medias= POST-PRE | | | | | ^a Dif medias= POST-PRE | | | | |
| S2 NFB2 vs. S10 NFB2 (MD) | | | | | S2 NFB3 vs. S10 NFB3 (MD) | | | | |
| | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor | | Coherencia | Dif de medias | Estadístico | p valor |
| AF4-P8 | Delta | 0,006 | 247 | 0,536 | AF4-P8 | Delta | 0,005 | 217 | 0,762 |
| | Theta | -0,021 | 208 | 0,848 | | Theta | -0,044 | 169 | 0,451 |
| | Alpha | -0,006 | 239 | 0,654 | | Alpha | -0,036 | 141 | 0,164 |
| | Beta | 0,008 | 257 | 0,405 | | Beta | -0,014 | 192 | 0,814 |
| | Gamma | 0,017 | 284 | 0,156 | | Gamma | -0,013 | 201 | 0,973 |
| AF3-P7 | Delta | -0,013 | 195 | 0,897 | AF3-P7 | Delta | -0,013 | 210 | 0,628 |
| | Theta | 0,002 | 180 | 0,920 | | Theta | -0,016 | 152 | 0,565 |
| | Alpha | 0,002 | 190 | 0,727 | | Alpha | -0,004 | 169 | 0,881 |
| | Beta | 0,018 | 254 | 0,123 | | Beta | 0,007 | 223 | 0,427 |
| | Gamma | 0,042 | 282 | 0,006 | | Gamma | 0,020 | 232 | 0,157 |
| AF4-AF3 | Delta | -0,033 | 186 | 0,508 | AF4-AF3 | Delta | -0,066 | 168 | 0,294 |
| | Theta | -0,062 | 139 | 0,092 | | Theta | -0,118 | 106 | 0,015 |
| | Alpha | -0,063 | 140 | 0,096 | | Alpha | -0,146 | 64 | 0,001 |
| | Beta | -0,017 | 221 | 0,949 | | Beta | -0,076 | 159 | 0,213 |
| | Gamma | -0,003 | 232 | 0,766 | | Gamma | -0,026 | 200 | 0,717 |
| F4-F3 | Delta | -0,021 | 202 | 0,749 | F4-F3 | Delta | -0,018 | 200 | 0,717 |
| | Theta | -0,008 | 228 | 0,831 | | Theta | -0,009 | 216 | 0,983 |
| | Alpha | -0,025 | 200 | 0,717 | | Alpha | -0,034 | 198 | 0,686 |
| | Beta | -0,015 | 238 | 0,670 | | Beta | -0,013 | 219 | 0,983 |
| | Gamma | -0,023 | 217 | 1,000 | | Gamma | -0,015 | 195 | 0,639 |
| ^a Dif medias= POST-PRE | | | | | ^a Dif medias= POST-PRE | | | | |

Test de Wilcoxon para muestras pareadas

