



FACULTAD DE CIENCIAS

PROGRAMA DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS MENCIÓN
NEUROCIENCIAS

Efecto de la Estimulación Eléctrica Transcraneal de Corriente Alterna (tACS) en la Memoria de Trabajo; Revisión Sistemática y Metaanálisis.

PATRICIO NICOLÁS SOTO FERNÁNDEZ

Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias Biológicas mención Neurociencias

Tutor:

Dr. Alexies Dagnino Subiabre

Co-Tutor:

Dra. Begoña Góngora Costa

Valparaíso - Chile

Octubre 2022

Agradecimientos

A Begoña por su apoyo, por su conocimiento, por su amabilidad y confianza.

A Constanza y Daniela, compañeras en el camino de aprendizaje.

A Víctor por su fiel compañía y paciencia.

Resumen

El cerebro tiene la habilidad de generar y percibir información, la cual es almacenada en patrones oscilatorios. Cada uno de los patrones oscilatorios señala un estado cerebral diferente, los que compiten e interactúan entre sí, pudiendo coexistir en diferentes regiones cerebrales y durante procesos cognitivos específicos. La memoria de trabajo (MDT) ha sido ampliamente descrita desde el fenómeno oscilatorio y debido a su papel en los procesos cognitivos. Lo anterior, señala principalmente el rol de ondas de tipo theta, gamma, beta y alpha, en procesos de capacidad de almacenamiento, mantención de la información, ausencia de ítems y disminución de distractores, respectivamente. Sumado a lo anterior, fenómenos como *phase-amplitude coupling* (PAC) describen la modulación del total de ítems almacenados. Cambios en los parámetros oscilatorios mencionados generan variaciones en el desempeño de tareas de MDT. Desde allí, el desarrollo de estrategias de restauración de los patrones oscilatorios ha tomado importancia como lo es el uso de la estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS). El objetivo de la tACS se centra en el entrenamiento de los patrones oscilatorios, de esta forma mejorar la conectividad y sincronización de los ensamblajes neuronales. Mediante una revisión sistemática se buscó describir el efecto de la tACS en la MDT en personas adultas. Tras la búsqueda sistematizada, se obtuvo un total de 20 artículos que señalan resultados que indican un mejor desempeño tras la aplicación de tACS, principalmente en grupos con desempeños inferiores que el grupo control. A lo anterior, se enfatiza en la importancia de la relación entre paradigma de MDT y el montaje y parámetros eléctricos a utilizar. Finalmente, se concluye que aún existe heterogeneidad en la evidencia para establecer que la tACS tiene un efecto positivo en las tareas de MDT. A pesar de ello, es importante considerar que la tendencia señala que la tACS es una herramienta de bajo riesgo para su uso en humano y que podría ayudar a describir y restaurar patrones oscilatorios patológicos.

Palabras Claves: Oscilaciones Cerebrales, Memoria de Trabajo, tACS.

Contenido

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	MARCO TEÓRICO	6
	a. Oscilaciones Cerebrales	6
	b. Tipos de Oscilaciones Cerebrales	10
	c. Memoria de Trabajo	12
	d. Estimulación Eléctrica Transcraneal de Corriente Alterna	17
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
IV.	OBJETIVOS	20
	a. Objetivo General	20
	b. Objetivos Específicos	20
V.	MATERIALES Y MÉTODOS	21
	a. Búsqueda y selección de artículos.	21
	b. Registro de datos y análisis de Sesgo.	23
	c. Metaanálisis.	24
VI.	RESULTADOS	25
	a. Descripción narrativa de los resultados.	25
	i. Resultados Generales	25
	ii. Análisis de Sesgo	27
	iii. Paradigma Memoria de Trabajo	28
	iv. Protocolo de Estimulación	29
	v. Resultados Comportamentales	31
	vi. Resultados Electrofisiológicos	35
	b. Metaanálisis de los datos obtenidos de las investigaciones.	36
VII.	DISCUSIÓN	38
VIII.	CONCLUSIÓN	41
IX.	BIBLIOGRAFÍA	43
X.	ANEXOS	56

I. INTRODUCCIÓN

El estudio de los patrones oscilatorios cerebrales ha permitido relacionar la actividad cerebral y las funciones cognitivas (Buzsáki & Draguhn, 2004). En base a lo anterior, se ha logrado analizar las oscilaciones en condiciones controladas permitiendo establecer relaciones de causalidad entre ellas y los distintos dominios cognitivos. En particular, la memoria de trabajo (MDT) ha sido ampliamente estudiada al ser considerada un sistema fundamental de la cognición (Baddeley, 2003) y, junto con ello, se han descrito procesos oscilatorios a la base de la ejecución de tareas específicas de MDT (Fröhlich et al., 2014).

Las oscilaciones cerebrales presentan variaciones en sus características en tareas de MDT en diferentes condiciones como en el envejecimiento (Reinhart & Nguyen, 2019a), en el consumo de cannabis (Binkowska et al., 2021), amusia (Schaal et al., 2015) y en el contexto de otras alteraciones cognitivas (Başar, 2013). Estas variaciones afectan directamente el desempeño conductual, lo que ha llevado al desarrollo de técnicas no invasivas de estimulación cerebral que pueden modular o entrenar patrones oscilatorios (Bikson et al., 2019). Dentro de los métodos de estimulación no invasiva se encuentra la estimulación eléctrica transcraneal de corriente alterna (tACS).

El análisis del efecto de la tACS aún se encuentra en discusión en la comunidad científica, principalmente respecto los mecanismos específicos a través de los cuales genera modificaciones conductuales así como de su capacidad para inducir plasticidad sináptica (Bikson, et al., 2018). Los resultados en la MDT varían según los parámetros utilizados en la tACS (Albouy et al., 2018) y el tipo de tarea conductual implementada (Schaal et al., 2015). Es por ello que la literatura presenta diferentes posturas en torno a esta técnica y su potencial uso en humanos (Al Qasem et al., 2022).

La presente investigación busca analizar el efecto de los diferentes diseños metodológicos utilizados en la aplicación de la tACS en tareas de memoria de trabajo. Para ello, se desarrolló una revisión sistemática y un metaanálisis con el fin de describir y caracterizar las metodologías utilizadas y su efecto en población adulta, durante tareas de MDT. En primer lugar, se presenta una revisión del contexto teórico asociado al tema de investigación. En segundo lugar, la pregunta de investigación y los objetivos del estudio. En tercer lugar, la

metodología y materiales utilizados. En cuarto lugar, los resultados obtenidos. En quinto lugar, discusión y conclusiones del estudio. Finalmente, se detalla la bibliografía utilizada.

II. MARCO TEÓRICO

a. Oscilaciones Cerebrales

Las oscilaciones cerebrales fueron descritas a inicios del siglo XX con el desarrollo del primer electroencefalograma (EEG) (Buzsáki & Draguhn, 2004). Las neuronas tienen la capacidad de actuar como oscilador a través de un flujo iónico por sus membranas y de la actividad recurrente de excitación e inhibición entre estas, formando circuitos y redes dentro del sistema nervioso central (SNC) (Buzsáki, 2009; Silva et al., 1990; Steriade & Llinas, 1988). La actividad rítmica producida se ha relacionado con diferentes procesos cognitivos y ha sido considerada parte central del proceso de memoria (Hanslmayr et al., 2019).

Buzsáki (2009) señala que el cerebro tiene la habilidad de generar y percibir información, la cual es almacenada en patrones oscilatorias. Lo anterior se logra debido a la organización y sinergia dentro de un ensamble o grupo de neuronas a gran escala y la comunicación entre las diferentes redes que se formen (Buzsáki, 2009). Es así como, en la literatura especializada, los procesos cognitivos han sido descritos por medio de uno o varios patrones oscilatorios (Herrmann et al., 2016). Cada uno de los patrones oscilatorios señala un estado cerebral diferente, los que compiten e interactúan entre sí, pudiendo coexistir en diferentes regiones cerebrales (Buzsáki & Draguhn, 2004). Para comprender esta relación es necesario conocer el origen de los diferentes patrones oscilatorios, sus características e implicancias cognitivas.

Como ya se mencionó anteriormente, el origen del estudio de las oscilaciones se inicia con la utilización de la EEG. El análisis se realiza mediante el uso de electrodos de superficie y/o electrodos implantados en el tejido cerebral con el objetivo de analizar como la información contenida en la actividad eléctrica a nivel neuronal se transmite entre diferentes áreas del cerebro (Buzsáki et al., 2016). El registro obtenido corresponde a la diferencia de voltaje que existe entre el área específica del cerebro que se está registrando y la señal obtenida en el electrodo de referencia que se localiza en una zona representativa de la actividad general del cerebro (Potencial de Campo Local; LFP) (Buzsáki et al., 2016).

Las neuronas son células excitables, que tienen la capacidad de generar respuestas oscilatorias a nivel de los campos eléctricos basadas en las características de la frecuencia de los estímulos eléctricos que se reciben en el ensamble neuronal (Buzsáki et al., 2016). Lo anterior, se explica mediante tres propiedades intrínsecas de la neurona; la distribución de canales iónicos, la conductancia y la capacitancia (Buzsáki & Draguhn, 2004).

- En primer lugar, la distribución de los canales iónicos es específica a la naturaleza de la neurona y su distribución es diferenciada dentro de la misma estructura celular (Johnston et al., 2003; Llinas, 1988; Silva et al., 1990). Llinas (1988) señala que la distribución de canales entre células manifiesta cambios de voltaje específicos en el SNC. Junto a lo anterior, la concentración de los canales en una región de la neurona varía según la topografía celular, por lo que es diferente en el soma, en las dendritas y en el axón (Llinas, 1988). Claro ejemplo de esto es la célula Purkinje, donde se describe la presencia de puntos de alta densidad de canales de Ca^{+2} de alto umbral (Llinas, 1988) que modulan la actividad de entrada y salida de la neurona (Kitamura & Kano, 2013).
- En segundo lugar, la conductancia responde a una característica asociada al flujo de iones a través de la membrana celular, mediado por la conductividad y las características del volumen de la membrana (A. Destexhe & Sejnowski, 2003). Dichas conductancias permiten la interacción constante del medio intracelular con el extracelular pudiendo de esta forma generar potenciales u ondas que se propagan a través de la célula ante estímulos específicos disminuyendo la resistencia de la membrana (Gao et al., 2021).
- En tercer lugar, la capacitancia corresponde a una propiedad física de la membrana para retener una carga eléctrica debido a la composición, superficie y espesor de la membrana (Amzica & Neckelmann, 1999). El aumento de la capacitancia se ha relacionado con una mayor probabilidad de actividad no sincronizada, como lo que ocurre en un estatus convulsivo, reflejando cambios en la membrana celular (Amzica & Neckelmann, 1999).

Mientras estas tres características contribuyen de manera sustancial a la variaciones de voltaje en el LFP (Buzsáki et al., 2016), la respuesta oscilatoria o de resonancia recae en la

presencia corrientes I_T y corriente I_H (Hutcheon & Yarom, 2000). La primera se describen en células de la oliva inferior y tálamo, donde tras el bloqueo farmacológico de los canales de Ca^{+2} de bajo umbral que las originan, la oscilación producida por la célula es eliminada (Lampf & Yarom, 1997). Las segundas se describen en neuronas piramidales, canales catiónicos activados por hiperpolarización que promueven respuestas oscilatorias de baja frecuencia, las que desaparecen tras el uso de Cs^+ (Hutcheon et al., 1996). Paralelamente se describe que la respuestas oscilatorias a alta frecuencia dependen de un potencial de membrana superior a -50 mV y estar asociadas a canales de Na^+ y K^+ (Buzsáki & Draguhn, 2004; Hutcheon & Yarom, 2000)

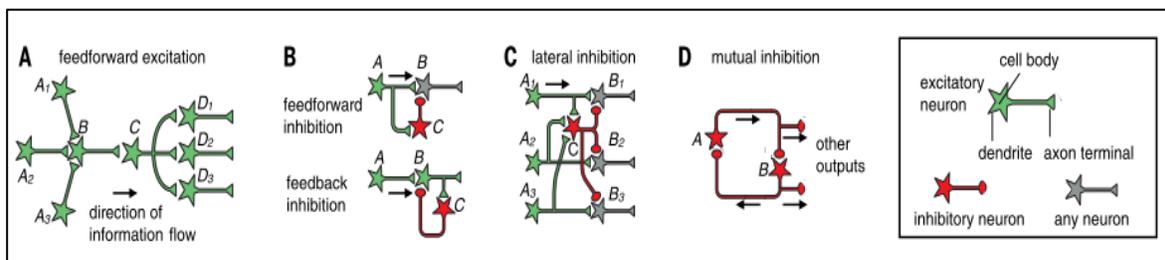


Fig. 1. Organización de Ensamble Neuronal. (A) Excitación progresiva. La información fluye a través de una serie de neuronas excitatorias, desde A a D, tres diferentes sinapsis sobre B, ejemplificando la excitación convergente. La sinapsis en C sobre tres diferentes neuronas en D ejemplifica la excitación divergente. (B) Señala la inhibición proyectiva (arriba), donde una neurona C recibe estimulación de la neurona presináptica A y envía señales inhibitorias a la neurona postsináptica B; en la retroalimentación inhibitoria (abajo), una neurona inhibitoria C recibe y envía estimulación a la neurona postsináptica excitatoria B. (C) Inhibición lateral, vías paralelas donde cada neurona A envía información excitatoria a una neurona inhibitoria C, la cual envía además información inhibitoria a todas las vías de salida B. (D) Inhibición mutua, donde dos neuronas inhibitorias forman conexiones recíprocas y proveen salida a través de brazos axonales de su estado de actividad. Las neuronas inhibitorias también pueden actuar a través de neuronas excitatorias intermediarias para inhibir a otra de manera paralela (no se muestra en esquema). Esquema extraído de (Luo, 2021).

Sumado a lo anterior, el LFP se verá condicionado por la organización citoarquitectónica del sistema nervioso central. La estructura jerárquica del cerebro permite la formación de ensambles neuronales paralelos interconectados entre sí, que permiten una retroalimentación continua del mismo sistema de redes (Buzsáki, 2009). La distribución de las neuronas piramidales de la corteza, en particular su extensión y distribución, generan un campo eléctrico que permite el flujo iónico entre la zona de ingreso del estímulo (corriente de entrada) y la zona de retorno de iones (corriente pasiva) (Buzsáki et al., 2016). Estos flujos de corriente en su recorrido generan modulación de diversos canales iónicos que permiten la producción de actividad de neuronas e interneuronas (Buzsáki et al., 2016; Griguoli et al., 2010). Al existir un creciente número de elementos contribuyentes de la red y una mayor concordancia de respuesta entre las neuronas, la modulación de las características de la onda registrada aumenta (Buzsáki et al., 2016).

Parte esencial de lo anterior es el rol que cumplen las interneuronas dentro de la retroalimentación del sistema oscilatorio (Pelkey et al., 2017). En estudios *in vivo* se señala que posterior al bloqueo de los potenciales inhibitorios generados por las interneuronas, la respuesta de células piramidales varía o simplemente desaparece (Cardin et al., 2009). Lo anterior se basa principalmente en la hipótesis que plantea que la red de interneuronas cumple un rol crítico en la sincronización espacio-temporal de los diferentes grupos neuronales para integrar las funciones distribuidas en el sistema nervioso central (Freundl & Buzsáki, 1996).

Para que la información se transmita requiere de una organización local y global de redes neuronales a lo largo del sistema nervioso central. Existen diferentes formas para describir la organización cerebral y una de las principales vías para la neurociencia es el enfoque *inside-out*; en el cual se describe la relación desde la unidad hacia los constituyentes del sistema, a través de diferentes niveles de interacción (Buzsáki, 2009). A nivel local, existen redes neuronales que se encargan de la propagación de la información en sectores específicos con el fin de integrar potenciales de acción y así diseminar la información mediante oscilaciones cerebrales (Luo, 2021). Esta red de neuronas considera diferentes vías de retroalimentación, pudiendo ser previa al potencial de acción y/u otra que ocurre posterior al potencial de acción con el objetivo de mantener un sistema equilibrado (ver Fig. 1) (Regehr & Abbott, 2004). La funcionalidad de los ensambles neuronales depende directamente de su grado de conectividad, donde el número de sinapsis, excitatorias como inhibitorias, y la efectividad de conexión determinan la posibilidad de transmisión (Buzsáki, 2009).

La generación de redes a larga escala ha sido estudiada en diferentes especies y corresponde a una organización heterogénea y de mayor dificultad de análisis (Alain Destexhe & Marder, 2004; Luo, 2021). Según lo mencionado por Shine (2021), la conectividad en las redes del SNC es estática y estable, pero pequeños cambios a nivel neuronal pueden modificar el balance de excitación/inhibición en la actividad a larga escala. El enfoque computacional ha permitido estudiar estos modelos, es así como indican que las diferentes señales que ingresan a un determinado circuito ayudarían a generar una respuesta selectiva a una frecuencia determinada (Gepshtein et al., 2022). Esto permite concluir que la organización columnar del SNC permite que variaciones en la unidad neuronal modifique la respuesta de los ensambles

neuronales, variando de esta forma la señal obtenida a nivel del LFP (Alain Destexhe & Marder, 2004; Szentágothai, 1983).

En conclusión, la actividad eléctrica se encuentra determinada tanto por factores celulares como de organización de ensamblajes y redes neuronales. A nivel celular, factores intrínsecos como extrínsecos condicionan respuestas neuronales en determinados patrones oscilatorios (Hutcheon & Yarom, 2000), lo que permite a la célula generar ritmos de frecuencia alta o baja (Buzsáki & Draguhn, 2004; Llinas, 1988). Y a nivel de redes, tanto la sincronización entre las células como también la conectividad entre diferentes ensamblajes modifican el potencial de acción local registrado por el EEG (Buzsáki, 2001). Todo lo anterior, ha permitido analizar la actividad electrofisiológica de los diferentes ritmos neuronales y su relación con los diferentes estados cerebrales (Herrmann et al., 2016).

b. Tipos de Oscilaciones Cerebrales

Se han descrito diferentes tipos de oscilaciones que se clasifican según la frecuencia y que en la corteza cerebral de los mamíferos van en rango de 0.05 Hz a 500 Hz (Buzsáki & Draguhn, 2004). No existe una relación 1 a 1 entre las funciones y las oscilaciones cerebrales, por ello se analizan diferentes parámetros (frecuencia, amplitud, fase, coherencia, potencia) mediante EEG. Estos análisis deben considerar (i) las diferencias en la arquitectura neuronal implicada; (ii) el conocimiento de que las bajas frecuencias implican conectividad global, mientras que la actividad de alta frecuencia corresponde a conectividad local; (iii) que la coherencia oscilatoria entre dos regiones corticales correspondería a actividad sincronizada entre ambas zonas y, por último (iv) que la actividad sincrónica entre dos regiones corticales refleja la actividad combinada de dos patrones oscilatorios, uno de alta frecuencia y otro de baja frecuencia (Herrmann et al., 2016).

Endre Grastyán fue quien describió inicialmente la actividad oscilatoria asociada a una conducta en gatos, comenzando así líneas de investigación que consideran la oscilación cerebral como un fenómeno fisiológico y no un epifenómeno (Buzsáki, 2009; Buzsáki & Draguhn, 2004). Desde ahí en adelante se han descrito patrones oscilatorios caracterizados por rangos frecuenciales, a saber, onda delta (1,5 – 4 Hz), theta (4 – 8 Hz), alfa (5 – 15), beta (15 – 30 Hz) y gamma (30 – 100 Hz) (Buzsáki & Draguhn, 2004). Cada uno puede coexistir

con otro, sincronizarse e incluso acoplarse para la transmisión de la información a lo largo de la corteza cerebral.

Cada uno de estos patrones oscilatorios es parte del sustrato electrofisiológico de ciertos procesos cognitivos que son dependientes de determinadas áreas cerebrales. La onda theta se enlaza y modula respuestas en zonas de la corteza prefrontal (Herrmann et al., 2016) y se reconoce como proceso fundamental en la memoria y la atención (Karakaş, 2020). La onda alfa por su parte se ha descrito en procesos sensoriomotores y cognitivos (Sadaghiani & Kleinschmidt, 2016), principalmente en el procesamiento auditivo, táctil y visual en la supresión de distractores (Bonfond & Jensen, 2012; Foxe & Snyder, 2011). El patrón beta se ha asociado principalmente, a funciones sensoriomotoras (Herrmann et al., 2016) y su actividad fluctúa según la fatiga y el desempeño del sujeto (Stoll et al., 2016). Finalmente, la onda gamma (30 – 100 Hz), como bien resume Başar (2013), se asocia a la actividad espontánea y a respuestas a estímulos externos, pero cabe destacar que su participación es fundamental en funciones cognitivas (Miller et al., 2018).

El estudio de las oscilaciones se puede realizar mediante el registro de potenciales de campo local (LFP) desde la corteza mediante electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG) o electrocorticografía (ECoG) (Buzsáki et al., 2016). Específicamente en EEG, el análisis se puede realizar en diferentes dominios; de frecuencia, tiempo y espacio. En términos de frecuencia se analiza mediante la estimación espectral que hace referencia a la magnitud de la señal de frecuencia como resultado de la combinación de sus componentes (Flay & Stevenson, 1988). En relación al tiempo y espacio; se describe actividad de sincronización y/o desincronización en una cierta banda de frecuencia, dependiendo del aumento o disminución de la señal del EEG respectivamente.

Sumado a lo anterior, existen diferentes análisis matemáticos que permiten caracterizar la conectividad entre dos señales derivadas de diferentes regiones anatómicas. Dentro de una misma banda frecuencial, se considera (i) el análisis por acoplamiento de fase (*Phase Locking Value*), que permite establecer una relación de fase fija entre señales de una banda de frecuencia determinada y dos regiones diferentes y (ii) el acoplamiento de amplitud, que busca correlacionar la variable de amplitud o de potencia oscilatoria entre dos regiones (Sadaghiani et al., 2022). Otros análisis consideran la comparación entre diferentes

frecuencias. Entre ellos se encuentran: (i) el acoplamiento de fase, que estudia la coincidencia rítmica de dos frecuencias en un punto de fase determinado, (ii) el acoplamiento de amplitud, que analiza la variación de la amplitud de dos patrones frecuenciales en un punto de tiempo, pero ubicadas en dos regiones diferentes, y por último (iii) el acoplamiento de fase-amplitud (PAC), que permite el estudio de la relación de la fase de una frecuencia baja y la modulación de la amplitud de una alta frecuencia en una misma región cerebral o zonas diferentes (Sadaghiani et al., 2022).

Mediante estas técnicas se ha podido establecer relaciones entre patrones oscilatorios y procesos cognitivos, sensoriales y motores. La Memoria de Trabajo (MDT) ha sido ampliamente estudiada mediante el análisis oscilatorio debido a (i) su rol central en los procesos cognitivos, (ii) a que sus bases neuroanatómicas son conocidas y, (iii) que existen paradigmas validados para su medición e intervención (Eriksson et al., 2015; Gathercole et al., 2019; Miller et al., 2018). A la fecha, se han asociado patrones oscilatorios específicos para diferentes procesos de la MDT, los que dependerán de la naturaleza de la tarea, la localización de las zonas sensoriales y de almacenamiento de la información (Gevins et al., 1997).

En este contexto, y dado que la MDT es el proceso cognitivo en estudio en la presente investigación, se revisará su conceptualización, los paradigmas experimentales para su medición y su relación con el fenómeno oscilatorio.

c. Memoria de Trabajo

El concepto de memoria de trabajo corresponde a un sistema dedicado a mantener, almacenar y manipular información en un periodo breve de tiempo y que subyace a los procesos de pensamiento (Baddeley, 2003). Este sistema se organiza mediante 3 componentes esenciales, control ejecutivo, *loop* fonológico y el *sketchpad* visuoespacial; correspondientes al control de la capacidad atencional y zonas de almacenamiento respectivamente (Baddeley, 2003). Sumado a lo anterior, un cuarto elemento denominado *buffer* episódico entrega una interfase entre los elementos de la MDT y las representaciones existentes en la Memoria a Largo Plazo (MLP) como se observa en la Figura 2 (Baddeley, 2003).

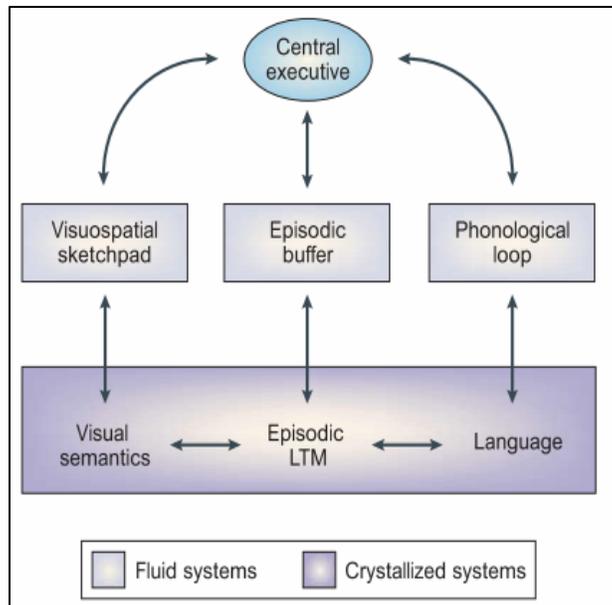


Figura 2. Revisión de los multicomponentes de la Memoria de Trabajo. Las áreas de morado oscuro representan a la memoria de largo plazo o el conocimiento cristalizado. El *buffer* episódico provee una interface entre los subsistemas de la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo. Figura extraída desde Baddeley, 2003.

Tabla 1. Paradigmas de Memoria de Trabajo

Paradigma	Descripción
<i>Sternberg Task</i>	Consiste en (i) presentación de un estímulo que contiene letras (3 o más), (ii) un estímulo de comparación, (iii) decisión binaria y (iv) respuesta conductual (Klabes et al., 2021).
<i>N-Back</i>	Consiste en que el participante debe decidir si cada estímulo en una secuencia, es correspondiente al que apareció N veces antes (Kane et al., 2007).
<i>Digit Span</i>	Consiste en la repetición de una cantidad de dígitos por el sujeto. Esta tarea se puede realizar de dos formas, solicitando la repetición de los dígitos en el mismo orden (<i>forward</i>) o en orden inverso (<i>backward</i>) (Geva et al., 2021).
<i>Match-to-Sample</i>	Corresponde a una tarea constituida por 3 eventos separados por un tiempo de 1 a 2 segundos; (i) se presenta un primer estímulo que puede contener 3 o más estímulos, (ii) comparación de un estímulo con la imagen inicial y (iii) respuesta a la tarea si existe o no correspondencia entre los estímulos (Steffener et al., 2020)
<i>Change Detection</i>	Corresponde a un paradigma utilizado principalmente en tareas de naturaleza visual. En esta tarea se presenta un estímulo que el participante debe memorizar, para posterior a un tiempo interestímulo responder si hubo o no cambios en el nuevo estímulo en comparación al inicial (Feldmann-Wüstefeld, 2021).

Se han implementado diferentes paradigmas experimentales para evaluar el funcionamiento de la MDT que varían en complejidad, naturaleza del estímulo y modalidad de aplicación. La Tabla 1 expone los principales paradigmas y entrega una breve descripción de cada uno de ellos.

En relación a este dominio cognitivo, se ha discutido principalmente cómo y dónde se almacena la información en la MDT, siendo difícil determinar una estructura particular (Christophel et al., 2017). Es en este punto donde la actividad eléctrica oscilatoria toma un rol fundamental para su análisis (Miller et al., 2018). Los estudios centrados en las oscilaciones han relacionado la onda theta con el límite de la capacidad de almacenamiento de la MDT y se manifiesta en diferentes zonas corticales (Jensen & Lisman, 1998; Moran et al., 2010). Mediante el uso de una versión modificada del paradigma de Stenberg y Magnetoencefalografía (MEG) se analizó la actividad a nivel de la CPF y se reportó que la actividad theta es dependiente del número de ítems, y además que la actividad oscila entre 7 y 8.5 Hz según la demanda de la tarea (Jensen & Tesche, 2002). En un estudio realizado el 2010 se señala que a mayor carga de estímulos existe una tendencia al enlentecimiento de la onda theta (Axmacher et al., 2010). Además, se describe que la potencia espectral de la onda theta aumenta tras elevar la carga de los estímulos (Jensen & Tesche, 2002). Sumado a lo ya descrito, la actividad theta está distribuida a través de la corteza según la naturaleza de los estímulos en los periodos de almacenamiento, ligado a la representación sensorial y a las cortezas prefrontales (Xie et al., 2021). Finalmente, se describe que la actividad de almacenamiento es modulada por proyecciones axonales desde la CPF (considerando su red hipocampal) en ciclos de frecuencia entre 4 – 7,5 Hz para sostener la mayor demanda de la MDT (Moran et al., 2010).

Ondas de tipo gamma están asociadas directamente con la mantención de las entradas sensoriales en la MDT (Miller et al., 2018). La actividad eléctrica registrada en la CPF de monos en tareas del paradigma *match-to-sample* (Ver Tabla 1), demostró que el aumento en la potencia de la actividad gamma correspondía a periodos en donde el estímulo estaba presente o era recordado (Lundqvist et al., 2018). Además, se describe que la actividad oscilatoria se logra registrar tanto en la corteza asociada a la naturaleza del estímulo como también en la CPF (Catherine Tallon-Baudry et al., 1998). Esta actividad aumenta su potencia

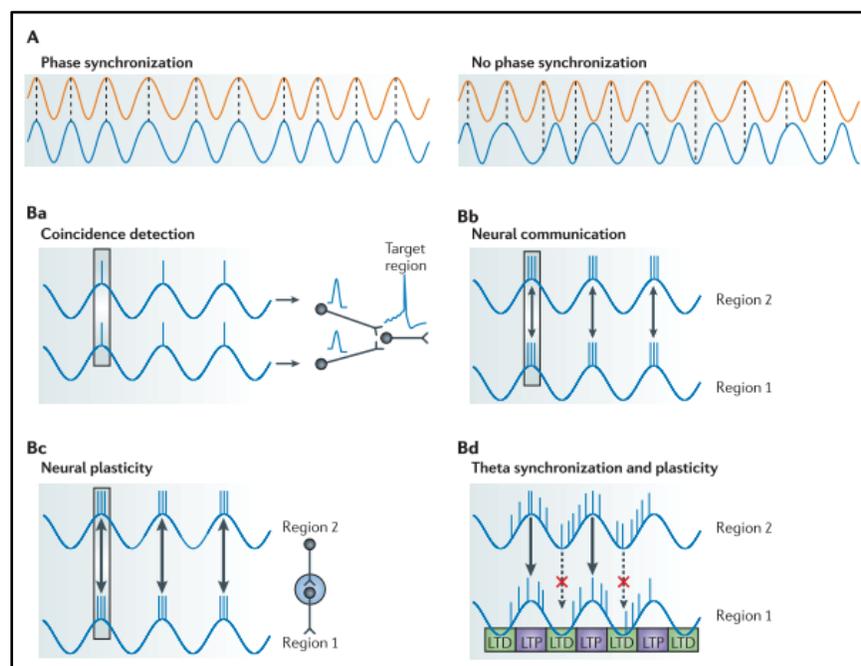
a medida que crece el número de ítems tanto en la CPF como en zonas sensoriales (Howard et al., 2003; Rajji et al., 2017), y depende de la actividad postsináptica inhibitoria de las interneuronas (Buzsáki, 2009).

La onda beta se describe anticorrelacionada a la actividad de oscilación gamma, disminuyendo su registro durante la presencia del estímulo en la corteza prefrontal (Lundqvist et al., 2018). En modelos animales la actividad eléctrica en beta aumenta en las zonas de almacenamiento una vez que los elementos recordados ya no son necesarios (Lundqvist et al., 2018). En pacientes con epilepsia y mediante el uso de Resonancia Magnética Funcional (fMRI) se describió actividad sincronizada entre el sulcus occipital lateral y el giro fusiforme en patrón beta durante el periodo de mantención de la tarea (C. Tallon-Baudry et al., 2001). Esto último, deja en evidencia que la actividad beta se distribuye en diferentes zonas de la corteza durante las tareas de memoria de trabajo principalmente en zonas que no requieren atención durante la MDT (Kopell et al., 2011; Miller et al., 2018).

Finalmente, Jensen et al. (2002) señalan en su estudio la presencia de *peaks* de actividad oscilatoria alpha (8 – 12 Hz) durante el periodo de retención principalmente en la zona parieto-occipital. Además, la potencia de alfa disminuye a través del tiempo de las tareas o bien al disminuir su dificultad, asociándose a la cantidad de recursos corticales requeridos (Gevins et al., 1997). La relevancia de este patrón oscilatorio hace referencia principalmente a componentes inhibitorios de estímulos distractores, de ahí que la amplitud de onda aumenta con la complejidad de la tarea (Kaiser et al., 2007; Miller et al., 2018)

En la literatura especializada se señala que los patrones oscilatorios ocurren de manera coordinada y a su vez sincronizada. La sincronización se describe como un evento que coincide en su fase en dos redes neuronales diferentes de la corteza cerebral (Fell & Axmacher, 2011). Lo anterior, permite la comunicación neuronal, plasticidad sináptica y es considerado como un fenómeno relevante para los procesos de memoria como se muestra en la Figura 3 (Bergmann & Born, 2018; Fell & Axmacher, 2011). Sumado a lo recién mencionado, en el año 2006, mediante el uso de electrodos intracraneales, se describe actividad de *phase-amplitude coupling* (PAC) y se plantea como parte fundamental del proceso de consolidación de memoria (Bergmann & Born, 2018; Canolty et al., 2006). PAC es observado tanto en redes locales como también a nivel global, mediante redes cortico-

cortical, cortico-hipocampal y cortico-tálamo-cortical (Bergmann & Born, 2018). En el caso de la MDT, se señala que la fase de la onda theta modula la amplitud de la onda gamma teniendo directa relación con la cantidad de ítems almacenados (Fell & Axmacher, 2011). Considerando lo anterior y la evidencia existente, se considera que PAC corresponde a un mecanismo que soporta el registro y almacenamiento de los objetos en tareas de memoria de



trabajo (Axmacher et al., 2010; Fell & Axmacher, 2011).

Figura 3. Función de la sincronización de fase. A. Oscilación neuronal puede mostrar sincronización de fase (izquierda; relación de fase estable) o podría no mostrar sincronización de fase (derecha; relación de fase variable). B. Roles potenciales de la sincronización de fase en el procesamiento neural. Curvas azules representan la oscilación de un ensamble neuronal en dos regiones del cerebro, las flechas denotan la información transferida de manera interregional. Ba. La sincronización de fase de un ensamble neuronal coordina los tiempos de las entradas sinápticas a una región objetivo común. Actividad coincidente (indicada por la caja rodeando dos disparos coincidentes) induce de forma certera potenciales de acción. Bb. La sincronización de fase entre múltiples regiones del cerebro permite una eficiente transferencia de información (indicado por las flechas) durante los períodos de excitabilidad (la caja indica el primero de dichos periodos). Bc. La precisión de los tiempos de los potenciales de acción resultante de la sincronización de fase de dos regiones puede inducir plasticidad dependiente del tiempo del potencial de las conexiones sinápticas (despreciado a la derecha) entre esas regiones. Consecuentemente, la comunicación es facilitada aún más (indicado por flechas pequeñas). Bd. La función putativa de la sincronización de fase en theta entre dos regiones. La predisposición de los potenciales de acción que son propagados desde la región 2 a la región 1 (indicado por las flechas) para inducir plasticidad sináptica en la región 1 dependen de la fase de theta en la región 1 durante la cual el potencial de acción es recibido. Por lo tanto, la sincronización de fase en el rango de theta serviría para reclutar regiones relacionadas a la memoria durante periodos de alta susceptibilidad a la potenciación sináptica (flechas continuas). LTD, depreciación a largo plazo; LTP, potenciación a largo plazo. Imagen extraída en (Fell & Axmacher, 2011).

Existen diversas condiciones que afectan el desempeño conductual de la MDT y que tienen correlación con variaciones en el patrón oscilatorio. En primer lugar, ese ha demostrado que

la sincronización disminuye en edades avanzadas, siendo su principal causa la atrofia de la materia gris en la corteza prefrontal medial (Helfrich et al., 2018). En términos de patrones oscilatorios, se describe que personas mayores presentan PAC deficiente durante tareas de memoria de trabajo en comparación con grupos jóvenes, reflejado también en la tasa de respuestas correctas (Reinhart & Nguyen, 2019b). En segundo lugar, en estudios de personas con esquizofrenia se ha descrito que patrones de PAC no generan lateralización hemisférica como ocurre en sujetos sanos (Hirano et al., 2018). A su vez, no se observan diferencias de acoplamiento durante los procesos de consolidación de la memoria (Demanuele et al., 2017). En tercer lugar, en el caso del síndrome de DiGeorge (deleción 22q11.2) existe una disminución en la respuesta oscilatoria gamma, lo que afecta directamente la sincronización a nivel global como local (Mancini et al., 2022). Por último y sumado a lo anterior, en modelos animales se describe una disminución en PAC en ratas entre las zonas CA1 y CA3 de hipocampo tras ser sometidas a un protocolo de *chronic unpredictable stress* (CUS) (Wang et al., 2018).

Las investigaciones han descrito diferentes condiciones patológicas con sus respectivos patrones oscilatorios. Para ello se han desarrollado métodos no invasivos de estimulación (NIBS) cerebral los que han permitido analizar experimentalmente como la modulación de los patrones oscilatorios genera cambios en la conducta (Polanía et al., 2018). Es así como en una revisión de la literatura se señala que tanto la estimulación magnética transcraneal (TMS) como la estimulación eléctrica con corriente directa (tDCS) tienen un efecto diagnóstico en la memoria de trabajo (Begemann et al., 2020). Sumado a lo anterior, estas técnicas no invasivas han tomado relevancia terapéutica con el objetivo de reestablecer los patrones oscilatorios (Elyamany et al., 2021). A lo anterior, responde el desarrollo de la estimulación eléctrica transcraneal con corriente alterna (tACS) que tiene por objetivo la modulación de los patrones oscilatorios que serán descrito a continuación.

d. Estimulación Eléctrica Transcraneal de Corriente Alterna

Los efectos que busca conseguir la estimulación de oscilaciones son: (i) un aumento en la cantidad de neuronas sincronizada al unísono, lo que se traduce en aumento de la señal (potencia) del EEG y (ii) una alineación de fase del ensamble neuronal en torno al estímulo de entrada (Hanslmayr et al., 2019). El entrenamiento de las oscilaciones cerebrales se puede

realizar mediante tres vías; entrenamiento sensorial, entrenamiento invasivo y entrenamiento no invasivo (Hanslmayr et al., 2019). Dentro de las técnicas no invasivas se encuentran la estimulación magnética (rTMS) o estimulación eléctrica (tES) (Bikson, Brunoni, Charvet, Clark, Cohen, Deng, Dmochowski, Edwards, Frohlich, et al., 2018). En relación a esta última, se describen cuatro métodos de tES de aplicación, a saber, la estimulación con corriente directa (tDCS), con corriente alterna (tACS), mediante ruido aleatorio (tRNS) y mediante el uso de pulsos de corriente (tPCS) (Bikson et al., 2019).

Para efectos de esta investigación centraremos la información en tACS. Este tipo de estimulación utiliza ondas sinusoidales aplicadas en el cuero cabelludo mediante electrodos y genera cambios en el patrón oscilatorio endógeno ya sea en estado de reposo o una tarea cognitiva específica (Bikson et al., 2018). La amplitud de la onda no varía durante todo el periodo de estimulación y el entrenamiento puede ser programado mediante frecuencia única o en sincronización de frecuencias como es el caso de PAC (Bikson, Brunoni, Charvet, Clark, Cohen, Deng, Dmochowski, Edwards, Fröhlich, et al., 2018). En algunos casos, se ha utilizado el *peak* individual de la banda en estudio para así generar una estimulación personalizada al sujeto (Tavakoli & Yun, 2017).

Los montajes variarán según la naturaleza de la tarea y el objetivo anatómico que tenga la investigación. En un entrenamiento con tACS aplicado para la disminución de temblor de extremidad superior, la distancia entre los electrodos condicionó el área total de alcance de la tACS (Cancelli et al., 2015; Mehta et al., 2015). El tamaño de los electrodos varía entre 5 cm² a 45 cm² según el objetivo anatómico y la función cognitiva (Schutter & Wischnewski, 2016). En resumen, tanto la frecuencia, el montaje y los electrodos condicionarán el efecto que tendrá la estimulación eléctrica en el entrenamiento de los patrones oscilatorios endógenos (Bikson et al., 2019; Schutter & Wischnewski, 2016).

Existen efectos secundarios asociados a la tES que varían según el tipo de corriente aplicada. En una comparación entre tDCS, tRNS y tACS, estos últimos generan mejor adaptación y menor molestia durante su aplicación que la tDCS, sobretodo que la estimulación directa anodal (Fertonani et al., 2015). Lo mismo es mencionado en la comparación con la rTMS, tACS no genera náuseas, sensación de cosquilleo o incomodidad en general (Tavakoli &

Yun, 2017). Finalmente, en una revisión sistemática se señala que la tACS se acompaña de mínima sensación en la piel y en algunos casos de presencia de fosfeno (Fröhlich et al., 2014).

Según lo menciona Schutter y Wischnewski (2016), la tACS ha sido utilizada en diferentes tareas cognitivas tanto de percepción como de toma de decisiones, aprendizaje, memoria de trabajo y episódica, entre otras. En el caso de la memoria de trabajo se han señalado efectos comportamentales en disminución de los tiempos de reacción (Polanía et al., 2012), aumento de la capacidad de la MDT (Jaušovec & Jaušovec, 2014) y progreso en el porcentaje de aciertos (Meiron & Lavidor, 2014). Sumado a lo anterior, en otras investigaciones se ha señalado que la tACS podría mejorar la MDT incluso en personas mayores, reestableciendo redes corticales mediante el uso de PAC (Reinhart & Nguyen, 2019b).

Las limitaciones que se mencionan en los resultados obtenidos de la tACS sobre la MDT radican en la heterogeneidad de la metodología de los estudios; variabilidad de frecuencias, intensidad y montaje (Al Qasem et al., 2022). Además, el uso de diferentes paradigmas que consideran distintas regiones anatómicas y redes neuronales como objetivo de estimulación, complejiza la comparación de resultados (Schutter & Wischnewski, 2016). Finalmente, el efecto mantenido se ha visto cuestionado y existe escasa evidencia que señala su duración hasta un mes posterior a varias semanas de estimulación (Al Qasem et al., 2022).

En la literatura existe controversia en torno a los efectos que la tACS puede generar. Por un lado, se discute que podría generar un efecto contrario al esperado debido a imponer un patrón oscilatorio exógeno sobre el endógeno (Krause et al., 2021). Por otro lado, la modulación de PAC de manera exógena se piensa que ayudaría a generar potenciación a largo plazo (LTP), lo que favorecería la plasticidad sináptica (Bergmann & Born, 2018). Ambas teorías nos llevan a preguntarnos ¿Cuál es el efecto que se obtiene tras la aplicación de la tACS en los parámetros comportamentales y electrofisiológicos durante tareas de Memoria de Trabajo según la literatura especializada? Esta interrogante es la que buscará responder en la presente revisión sistemática y con ello se espera contribuir con el análisis de las metodologías utilizadas para la aplicación de la tACS.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a la información presentada, resulta de especial importancia la realización de investigaciones que busquen reunir datos suficientes sobre los efectos de la tACS en las tareas de memoria de trabajo, los parámetros frecuentemente utilizados, paradigmas de memoria de trabajo durante la estimulación y las características de la población estudiada. Para ello, es que la presente investigación plantea la pregunta:

¿Cuál es el efecto que se obtiene tras la aplicación de tACS en parámetros electrofisiológicos y medidas conductuales durante tareas de Memoria de Trabajo, de acuerdo a lo reportado en la literatura especializada?

IV. OBJETIVOS

Para llevar a cabo la investigación y lograr una respuesta a la interrogante investigativa se plantean los siguientes objetivos.

a. Objetivo General.

Describir el efecto de la tACS en los parámetros electrofisiológicos y medidas conductuales durante tareas de MDT en personas adultas.

b. Objetivos Específicos.

Categorizar los paradigmas de MDT y su correlato neuroanatómico en relación a la estimulación mediante la aplicación de tACS.

Contrastar las metodologías utilizadas en los diferentes estudios que utilizan tACS en tareas de MDT en personas adultas.

Estimar mediante un metaanálisis el efecto de la tACS en el porcentaje de aciertos y tiempos de reacción en tareas de MDT en personas adultas.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión sistemática fue realizada con el objetivo de analizar los efectos de la estimulación eléctrica transcraneal con corriente alterna en el desempeño de la memoria de trabajo en personas adultas. La presente revisión fue registrada en OSF Registries ([10.17605/OSF.IO/5UR8W](https://osf.io/5UR8W/)).

a. Búsqueda y Selección de Artículos.

La selección de las investigaciones consideró ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de medidas cruzadas (*crossover*) y estudios de diseño pre y post. Además, se consideró personas adultas (incluyendo personas mayores), sin límite por fecha de publicación y presentar a medidas comportamentales (tiempos de reacción y desempeño de aciertos). Las medidas electrofisiológicas se consideraron información complementaria. No se excluyó de la muestra estudios que presentan grupos con alteraciones neuropsiquiátricas.

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda.

		MeSH		Lenguaje Natural
Población	#1	"Adult"[Mesh] OR "Middle Aged"[Mesh] OR "Young Adult"[Mesh] OR "Aged"[Mesh]	#5	"adult" OR "human" OR "healthy adult" OR "young adult" OR "elder" OR "older adult"
Intervención	#2	"Electric Stimulation Therapy"[Mesh]	#6	"transcranial alternating current stimulation" OR "tACS"
Desenlace	#3	"Memory, Short Term"[Mesh]	#7	"working memory" OR "memory" OR "short-term memory"
Tipo Estudio	#4	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	#8	"clinical trial" OR "randomized trial" OR "controlled trial"

La búsqueda se realizó de manera electrónica en PubMed® y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). La estrategia de búsqueda fue en base a la guía PRISMA (Page et al, 2020) y se utilizaron los términos del *Medical Subject Heading* (MeSH) y lenguaje natural (Ver Tabla 2). Una vez realizada la búsqueda se procedió con el filtro de la información considerando los criterios de inclusión y exclusión los cuales se realizaron en base al formato PICOT como se muestra en la tabla 4. Mediante la lectura de títulos,

resúmenes y finalmente texto completo se realizó el análisis y posterior selección de los artículos. Para la decisión de elegibilidad de los artículos dos lectores realizaron cribado y no fue requerido una tercera persona para la discusión de elección de artículos.

Tabla 3. Tópicos de búsqueda y resultados.

	TÓPICOS DE BÚSQUEDA	PUBMED
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #4	61
#10	#1 AND #2 AND #3	178
#11	#5 AND #6 AND #7 AND #8	13
#12	#5 AND #6 AND #7	58
#13	#9 OR #11	71
#14	#10 OR #12	223

De todos los artículos que cumplieron los criterios de elegibilidad se extrajeron los datos acordes a los objetivos de la investigación. Por lo anterior, se obtuvo información de la efectividad de la intervención, características de los estudios, metodología de la intervención, resultados de análisis y los hallazgos de la investigación.

Tabla 4. Criterios de Selección de artículos en base al formato PICOT.

Pregunta de Investigación	¿Cuál es el efecto que se obtiene a tras la aplicación de tACS en parámetros electrofisiológicos y medidas conductuales durante tareas de Memoria de Trabajo, de acuerdo a lo reportado en la literatura especializada?
Población	Personas adultas y/o adultas mayores, con o sin patología neuropsiquiátrica.
Intervención	Estimulación Eléctrica Transcraneal de Corriente Alterna (tACS)
Comparación	Grupo Experimental (tACS) v/s Grupo Control (Sham/Placebo)
Outcome	EEG; Porcentajes de Aciertos; Tiempos de Reacción.
Tipos de Estudios	Ensayos Clínicos Aleatorizados; Estudios de Medidas Cruzadas; Diseños Cuasiexperimentales (Medidas Pre-Post).

b. Análisis de Sesgo.

Los resultados se presentan en una síntesis narrativa basada en los tres resultados principales; tiempos de reacción, aciertos y electrofisiológicos. Cada uno de los estudios fueron analizados en base a la herramienta de Riesgo de Sesgo de Cochrane (Higgins, 2012) con los ítems de selección de participantes, asignación de la muestra, desgaste de la muestra, detección y publicación (Ver Tabla 5). Para cada uno de los puntos mencionados se asignó un alto o bajo riesgo de sesgo y, en caso de no tener la información para la asignación se determinó como “inconcluso” (Ver Anexo Flujograma). El análisis fue realizado por dos investigadores de manera independiente, y posteriormente se discutieron los casos en que existió diferencia de criterio y se llegó a un consenso.

Tabla 5. Riesgo de Sesgo.

Tipo de Sesgo	Definición	Clasificación
Sesgo de Selección	En este punto se realiza análisis de las características sistemáticas de los grupos de análisis. La aleatorización de la selección disminuye el sesgo y su oposición corresponde a la ocultación de la selección del grupo de estudio.	Bajo Riesgo
		Alto Riesgo
		Inconcluso
Sesgo de Asignación	Hace referencia a las diferencias entre los grupos de estudios, su exposición a la intervención y factores que puedan influenciar su comportamiento para los resultados. El cegamiento de los participantes disminuye la presencia de sesgo juega un rol fundamental en la presencia de este tipo de sesgo.	Bajo Riesgo
		Alto Riesgo
		Inconcluso
Sesgo de Detección	Hace referencia en la obtención de los resultados en los diferentes grupos y la metodología de recopilación. Es así, como el cegamiento de los evaluadores determinará si corresponde a un bajo o alto riesgo de sesgo, disminuyendo las apreciaciones subjetivas de los mismos resultados.	Bajo Riesgo
		Alto Riesgo
		Inconcluso
Sesgo de Desgaste	Se analiza en cuanto a las diferencias sistemáticas de los grupos asociado al abandono o exclusión de los resultados. La presencia de riesgo de sesgo dependerá de la disponibilidad de acceso a la información de todos los participantes y/o de la justificación de la omisión de datos.	Bajo Riesgo
		Alto Riesgo
		Inconcluso
Sesgo de Publicación	Implica la selección de los resultados expuestos en la publicación final y su concordancia con el planteamiento inicial del estudio. Este análisis busca la presencia de manipulación de la información publicada.	Bajo Riesgo
		Alto Riesgo
		Inconcluso

c. Metaanálisis.

El metaanálisis se realizó con el uso del software *RevMan*® en su versión 5.4.1 según las recomendaciones de Cochrane®. Para el análisis se establecieron subgrupos según la frecuencia de estimulación considerando theta, beta, alpha y gamma, y adicionalmente estimulación en *phase-amplitude coupling*. Los parámetros utilizados en la medición fueron variables continuas, a saber, tiempos de reacción en milisegundos y porcentaje de aciertos de respuestas. Este análisis se realizó entre diferencias de medias y con modelo de efecto aleatorio y se consideró el valor de I^2 válido inferior al 50%, para medición de heterogeneidad. No fue posible realizar metaanálisis de los parámetros electrofisiológicos debido a la heterogeneidad de los datos obtenidos y las diferentes metodologías de análisis que se describen en la literatura.

VI. RESULTADOS

PubMed® y LILACS fueron los motores de búsqueda de los cuales se obtuvo un total de 606 artículos. Luego de realizar el filtro mediante la lectura de títulos, resúmenes y texto completo se identificó un total de 20 investigaciones para ser analizadas en la presente investigación (Fig. 4).

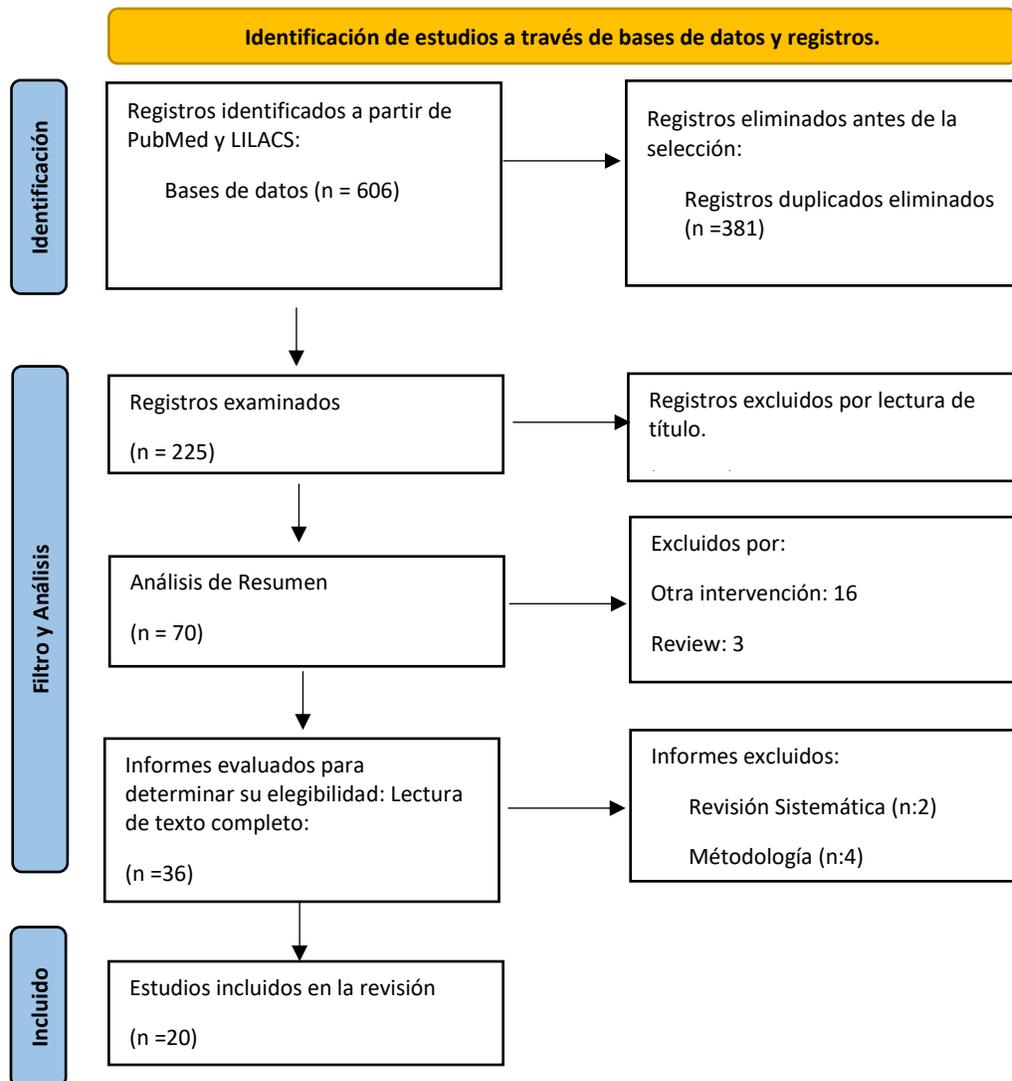


Figura 4. Diagrama de flujo de los estudios.

Se incluyeron en total 20 artículos para su análisis en la revisión sistemática, de los cuales solo 6 fueron utilizados para el metaanálisis. No se limitó la búsqueda en torno a la fecha de las publicaciones y, según esto, los experimentos fueron realizados entre los años 2012 y 2020. Todos los reportes fueron realizados en inglés y realizados en población sobre los 18 años de edad. Trece estudios se realizaron en Europa (Abellaneda-Perez, 2020; Alekseichuk, 2016; Alekseichuk, 2016; Bender, 2019; Feurra, 2016; Jausovec, 2014; Jausovec, 2014; Kleinert, 2017; Polanía, 2012; Schaal, 2015; Violante, 2017; Vosskuhl, 2015 y Wolinski, 2018), dos en Estados Unidos (Jones, 2019; Reinhart, 2019), dos en Australia (Hoy, 2015; Hoy, 2016), dos en Taiwán (Tseng, 2016; Tseng, 2018) y uno en Israel (Meiron, 2014) (ver Tabla 6).

Todos los estudios presentan resultados en parámetros conductuales (desempeño y tiempos de reacción). Siete estudios señalan variables electrofisiológicas (EEG) y/o hemodinámicas (fMRI) (Alekseichuk, 2016; Alekseichuk, 2016; Jausovec, 2014; Kleinert, 2017; Polanía, 2012; Reinhart, 2019 y Vosskuhl, 2015) y dos presentan resultado neuroimagen mediante el uso de resonancia magnética funcional (Abellaneda-Perez, 2020; Violante, 2017).

En la Tabla 6 se puede observar el título de cada uno de los estudios, el número de sujetos que participaron y el diseño que utilizaron en su investigación.

Tabla 6. Autor, año, título, diseño y participantes de las investigaciones analizadas.

AUTOR	AÑO	TÍTULO	PAÍS	Nº SUJETOS	DISEÑO
Abellaneda-Perez, K.	2020	Differential tDCS and tACS Effects on Working Memory-Related Neural Activity and Resting-State Connectivity	España	44	Aleatorizado, Placebo Control.
Alekseichuk, I.	2017	Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory	Alemania	25	Doble Ciego, Medidas Repetidas
Alekseichuk, I.	2016	Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex Article Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex	Alemania	45	Doble Ciego, Medidas Repetidas
Bender, M.	2019	Slow Theta tACS of the Right Parietal Cortex Enhances Contralateral Visual Working Memory Capacity	Alemania	28	Ciego, Medidas Cruzadas
Feurra, M.	2016	Frequency-specific insight into short-term memory capacity	Italia	28	Experimenta intra e inter grupos.
Hoy, K.(a)	2016	The effect of γ -tACS on working memory performance in healthy controls	Australia	18	Ciego, randomizado de medidas repetidas.
Hoy, K.(b)	2016	Preliminary investigation of the effects of γ -tACS on working memory in schizophrenia	Australia	11	Ciego, randomizado de medidas repetidas.
Jausovec, N.(a)	2014	The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on working memory storage and processing functions	Slovenia	36	Ciego, Controlado.
Jausovec, N.(b)	2014	Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS)	Slovenia	24	Doble ciego, Medidas Cruzadas

Jones, K.	2019	Replacing tDCS with theta tACS provides selective, but not general WM benefits	Estrados Unidos	68	Doble ciego, Medidas Cruzadas
Kleinert, M.	2017	Frequency-Unspecific Effects of θ -tACS Related to a Visuospatial Working Memory Task	Alemania	18	Ciego, Medidas Cruzadas
Meiron, O.	2014	Clinical Neurophysiology Prefrontal oscillatory stimulation modulates access to cognitive control references in retrospective metacognitive commentary	Israel	24	Ciego
Polanía, R.	2012	The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance	Alemania	18	No Ciego, Medidas Cruzadas.
Reinhart, R.	2019	Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits	Estados Unidos	84	Doble Ciego, placebo control.
Schaal, N.	2015	From amusic to musical ?— Improving pitch memory in congenital amusia with transcranial alternating current stimulation	Alemania	17	Experimental
Tseng, P.	2016	The critical role of phase difference in gamma oscillation within the temporoparietal network for binding visual working memory	Taiwán	20	Medidas Cruzadas
Tseng, P.	2018	The critical role of phase difference in theta oscillation between bilateral parietal cortices for visuospatial working memory	Taiwán	24	Randomizado
Violante, I.	2017	Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance	Inglaterra	34	Pseudo Randomizado, Medidas Cruzadas.
Vosskuhl, J.	2015	Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation	Alemania	33	Ciego, Randomizado.
Wolinski, N.	2018	The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity	Inglaterra	32	Ciego, Medidas Repetidas.

a. Riesgo de Sesgo

Todos los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo para los ítems de publicación y desgote (Tabla. 7). Solo seis artículos de un total de 20 fueron calificados en los 5 ítems con bajo riesgo de sesgo (Alekseichuk et al., 2017; Borghini et al., 2018; Hoy et al., 2016; Jones et al., 2019; Kleinert et al., 2017; Polanía et al., 2012; Reinhart & Nguyen, 2019b). Siete artículos se describen como inconcluso al sesgo de selección (Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, et al., 2016; Bender et al., 2019; Jaušovec et al., 2014; Jaušovec & Jaušovec, 2014; Meiron & Lavidor, 2014; Tseng et al., 2016; Wolinski et al., 2018) y dos con alto riesgo de sesgo para el mismo ítem (Feurra et al., 2016; Schaal et al., 2015). Once de los artículos fueron clasificados como inconclusos para el sesgo de asignación (Abellaneda-Pérez et al., 2020; Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, et al., 2016; Bender et al., 2019; Feurra et al., 2016; Jaušovec et al., 2014; Jaušovec & Jaušovec, 2014; Meiron & Lavidor, 2014; Tseng et al., 2016, 2018; Vosskuhl et al., 2015; Wolinski et al., 2018). Finalmente, trece artículos se consideraron como inconclusos para el riesgo de detección (Abellaneda-Pérez et al., 2020; Bender et al., 2019; Feurra et al., 2016; Hoy et al., 2016; Jaušovec et al., 2014; Jaušovec & Jaušovec, 2014; Meiron & Lavidor, 2014;

Schaal et al., 2015; Tseng et al., 2016, 2018; Violante et al., 2017; Vosskuhl et al., 2015; Wolinski et al., 2018). La proporción de artículos con bajo, inconcluso o alto riesgo se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Análisis de Sesgo

AUTOR	AÑO	SESGO SELECCIÓN	SESGO ASIGNACIÓN	SESGO DESGASTE	SESGO DETECCIÓN	SESGO PUBLICACIÓN
Abellana-Perez, K.	2020	BAJO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Alekseichuk, I.	2017	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Alekseichuk, I.	2016	INCONCLUSO	INCONCLUSO	BAJO	BAJO	BAJO
Bender, M.	2019	INCONCLUSO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Feurra, M.	2016	ALTO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Hoy, K.(a)	2016	BAJO	BAJO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Hoy, K.(b)	2016	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Jausovec, N.(a)	2014	INCONCLUSO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Jausovec, N.(b)	2014	INCONCLUSO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Jones, K.	2019	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Kleinert, M.	2017	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Meiron, O.	2014	INCONCLUSO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Polanía, R.	2012	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Reinhart, R.	2019	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Schaal, N.	2015	ALTO	BAJO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Tseng, P.	2016	INCONCLUSO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Tseng, P.	2018	BAJO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Violante, I.	2017	BAJO	BAJO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Vosskuhl, J.	2015	BAJO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO
Wolinski, N.	2018	INCONCLUSO	INCONCLUSO	BAJO	INCONCLUSO	BAJO

b. Paradigmas de Memoria de Trabajo

La naturaleza del estímulo fue considerada dentro del análisis de los documentos. 7 artículos consideraron formato visuoespacial, 7 de origen verbal, 5 visual, 1 artículo espacial y 1 auditivo (ver Tabla 8). Sumado a lo anterior, los paradigmas utilizados en orden de frecuencia fueron *digit span task* (8), *n-back task* (8), *match to sample task* (4), *change detection task* (4), *delayed letter recognition task* (1) y *visual-array comparison task* (1). Tal como se muestra en la tabla 8, existe una mayor utilización de estímulos de naturaleza visual para el análisis de MDT y todos los artículos realizaron mediciones comportamentales.

Tabla 8. Paradigmas de MDT utilizados durante la aplicación de tACS.

AUTOR	PARADIGMA	ESTÍMULO	OBJETIVO ANATÓMICO	MODALIDAD	ANÁLISIS
Abellana-Perez, K.	N-Back	Verbal	Corteza Frontal Izquierda	Online	Medidas Conductuales fMRI
Alekseichuk, I.	N-Back	Visuoespacial	Corteza Prefrontal y Corteza Parietal Bilateral	Online	Medidas Conductuales EEG
Alekseichuk, I.	Match-to-sample	Visuoespacial	Corteza Prefrontal Izquierda	Online	Medidas Conductuales EEG
Bender, M.	Match-to-sample	Visuoespacial	Corteza Parietal Derecha	Online	Medidas Conductuales
Feurra, M.	Digit Span	Verbal	Corteza Parietal Izquierda	Online	Medidas Conductuales
Hoy, K.(a)	N-Back	Verbal	Corteza Frontal Izquierda	Online	Medidas Conductuales
Hoy, K.(b)	N-Back	Verbal	Corteza Frontal Izquierda	Online	Medidas Conductuales
Jausovec, N.(a)	N-Back Digit Span	Verbal	Corteza Frontal Izquierda Corteza Parietal Bilateral	Online	Medidas Conductuales
Jausovec, N.(b)	Visual Array Comparison	Visual	Corteza Frontoparietal Izquierda	Offline	Medidas Conductuales EEG – ERP
Jones, K.	N-Back Digit Span	Visuoespacial	Corteza Frontal Bilateral Corteza Parietal Bilateral	Online	Medidas Conductuales
Kleinert, M.	Match-to-sample	Visuoespacial	Corteza Frontal Derecha Corteza Parietal Derecha	Online	Medidas Conductuales EEG
Meiron, O.	N-Back	Verbal	Corteza Prefrontal Bilateral Corteza Frontal Bilateral	Online	Medidas Conductuales
Polanía, R.	Delayed Letter Recognition	Verbal	Corteza Frontoparietal Izquierda	Online	Medidas Conductuales EEG
Reinhart, R.	Change Detection	Visual	Corteza Prefrontal Izquierda Corteza Temporal Izquierda	Online	Medidas Conductuales EEG
Schaal, N.	Visual Span Auditory Span	Auditivo Visual	Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda	Online	Medidas Conductuales
Tseng, P.	Change Detection	Visual	Corteza Temporal	Online	Medidas Conductuales
Tseng, P.	Change Detection	Visuoespacial	Corteza Parietal Derecha	Online	Medidas Conductuales
Violante, I.	N-Back	Visual	Corteza Frontoparietal Derecha	Online	Medidas Conductuales fMRI
Vosskuhl, J.	Digit Span	Visual	Corteza Central Frontoparietal	Online	Medidas Conductuales EEG
Wolinski, N.	Match-to-sample	Visuoespacial	Corteza Parietal Derecha	Online	Medidas Conductuales

Tal como se reporta en la Tabla 8 y en relación a los objetivos anatómicos, la estimulación se enfocó principalmente en el hemisferio izquierdo (9 estudios). Sumado a lo anterior, las cortezas estimuladas fueron 4: (i) Corteza Parietal (12 artículos); (ii) Corteza Frontal (11 artículos); (iii) Corteza Prefrontal (5 artículos); y Corteza Temporal (2 artículos). De esta forma, es posible señalar que existe una predominancia de zonas prefrontales y frontales de la corteza del hemisferio izquierdo para la aplicación de la tACS.

c. Programa de Estimulación, Montaje, Frecuencia e Intensidad.

La estimulación se realizó de 1 a un máximo de 4 sesiones en los diferentes estudios. El tiempo que duró la estimulación varió desde 9 a 26,5 minutos. De los protocolos de estimulación, 8

realizaron estimulación desincronizada o *antiphase* y solo 3 de ellos realizaron estimulación en PAC (Ver tabla 9) (Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, et al., 2016; Vosskuhl et al., 2015; Wolinski et al., 2018).

Tabla 9. Montaje y parámetros eléctricos utilizados en la aplicación de tACS en tareas de MDT.

AUTOR	FASE	f (Hz)	ONDA	i (mA)	MONTAJE tACS	ELECTRODO (cm ²)	IMPEDANCIA	DURACIÓN (min)	SESIÓN (n°)
Abellanedo-Perez, K.	-	6 Hz	Theta	1.5 mA	F3 – FP2	35 cm ²	-	20 min	1
Alekseichuk, I.	En fase Antifase	6 Hz	Theta	1 mA	AF3 – P3 AF4 – P4	3,14 cm ²	↓ 10 kOhm	18 min	3
Alekseichuk, I.	En fase Antifase	6 Hz 80 a 200 Hz	Theta Gamma PAC	1 mA	AF3	3,14 cm ²	↓ 10 kOhm	9 min	4
Bender, M.	-	4 Hz 7 Hz	Theta	1 mA 2 mA	P4 Oz – Cz – T8	19,6 cm ²	-	-	3
Feurra, M.	-	5 Hz 10 Hz 20 Hz 40 Hz	Theta Alfa Beta Gamma	1 mA	P3	35 cm ²	↓ 10 kOhm	-	2
Hoy, K.(a)	-	40 Hz	Gamma	0.750 mA	F3	35 cm ²	-	20 min	1
Hoy, K.(b)	-	40 Hz	Gamma	1 mA	F3	35 cm ²	↓ 20 kOhm	20 min	1
Jausovec, N.(a)	En fase	Individual	Theta	1 a 2.23 mA	F3 – P3 – P4	35 cm ²	↓ 10 kOhm	15 min	1
Jausovec, N.(b)	En fase	Individual	Theta	1.75 mA	F3 – P3	35 cm ²	↓ 10 kOhm	15 min	1
Jones, K.	En fase	4,5 Hz 7 Hz 11 Hz	Theta Alfa	1 mA 2 mA	F4 – P4 F3 – P3 F3 – P4	25 cm ²	-	15 min	3
Kleinert, M.	En fase Antifase	5 Hz	Theta	1 mA	F4 – P4 – Cz	25 cm ²	↓ 10 kOhm	14 min	3
Meiron, O.	-	4,5 Hz	Theta	1 mA	AF3 – F3 AF4 – F4	16 cm ²	↓ 10 kOhm	20 min	1
Polanía, R.	En fase Antifase	6 Hz 35 Hz	Theta Gamma	1 mA	F3 – P3 – Cz	25 cm ²	↓ 10 kOhm	14 min	1
Reinhart, R.	En fase Antifase	7 a 9 Hz 26 a 34 Hz	Theta Gamma PAC	1 mA	E12 – E27 – E29 G32 – L4 – K5	1,13 cm ²	-	25 min	2
Schaal, N.	-	35 Hz 90 Hz	Gamma	1 mA	Neuronavigation x=45, y=31, z=25	25 cm ²	-	20 min	2
Tseng, P.	Antifase	40 Hz	Gamma	1.6 mA	T5 – CP1	25 cm ²	-	20 min	1
Tseng, P.	En fase Antifase	6 Hz	Theta	1.5 mA	P3 – P4	16 cm ²	-	20 a 24 min	1
Violante, I.	En fase Antifase	6 Hz	Theta	1 mA	F4 – P4 – T8	19,6 cm ²	↓ 10 kOhm	26,5 min	1
Vosskuhl, J.	-	6 Hz 40 Hz	Theta Gamma PAC	0.843 mA (promedio)	FCz – Pz	35 cm ²	-	20 min	1
Wolinski, N.	-	4 Hz 7 Hz	Theta	1.5 mA	P4 P4 – Cz	35 cm ²	↓ 5 kOhm	12 min	3

El detalle del montaje específico según el Sistema Internacional 10-20 se puede observar en la tabla 9, solo dos estudios utilizan Neuronavegación para la instalación de electrodos (Reinhart & Nguyen, 2019a; Schaal et al., 2015). De igual manera, el montaje más utilizado en las investigaciones revisadas corresponde al de la corteza prefrontal izquierda (electrodos AF3) y la corteza frontal izquierda (F3).

En cuanto a los parámetros eléctricos utilizados, la intensidad varió desde 1 a 2,25 mA. De lo anterior, dos artículos utilizaron ajuste individual según tolerancia (Jaušovec et al., 2014; Vosskuhl et al., 2015) (Tabla 9). Seis de los estudios no señalan la impedancia de los electrodos, el resto mantiene impedancia bajo los 10 kOhm o inferior (Tabla 9). Solo un estudio aplicó tACS de modo *offline* (Jausovec, 2014), el resto de los estudios aplicaron la intervención durante la realización de una tarea de memoria de trabajo en el grupo experimental (*online*) (Tabla 8).

Continuando, 16 artículos utilizaron onda theta, 9 onda gamma, 2 onda alfa y 1 estudio onda beta. Los estudios que utilizaron PAC fueron mediante acoplamiento de fase de onda theta-gamma (Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, et al., 2016; Reinhart & Nguyen, 2019a; Vosskuhl et al., 2015) como se observa en la tabla 9. En general, zonas cerebrales que fueron estimuladas con patrón theta corresponden a sectores frontales o prefrontales de corteza, mientras que zonas más posteriores como corteza parietal y/o temporal con patrones gamma o alfa. Esto último no es excluyente ya que algunos estudios generaron estimulación con los cuatro patrones oscilatorios (Feurra et al., 2016) y con ondas lentas en regiones no frontales (Wolinski et al., 2018).

d. Resultados Cognitivos

De los estudios revisados 15 presentaron modulación del desempeño en la tarea de MDT posterior a la aplicación de la tACS y 5 estudios no describen ningún tipo de modulación conductual (Abellaneda-Pérez et al., 2020; Bender et al., 2019; Hoy et al., 2015; Polanía et al., 2012; Violante et al., 2017). De los 15 estudios que señalan modificación del desempeño en la tarea, Feurra (2016) señala que esto solo se expresó con la tACS-Beta y en el grupo más joven. Meiron (2014) indicó que el grupo que recibió estimulación de manera bilateral en tACS-Theta mejoró su desempeño. Reinhart (2019) describe una mejora en el porcentaje de aciertos en las personas mayores que recibieron tACS-PAC. Tres estudios señalan que el efecto de la tACS se expresa en un aumento tanto de gamma como de theta, cuando la exigencia en número de ítems era mayor (Bender et al., 2019; Hoy et al., 2016; Kleinert et al., 2017). Tres estudios señalan que el efecto aparece en grupos con peor desempeño, estando ausente en grupos con buen desempeño (Ver Tabla 10) (Reinhart & Nguyen, 2019b; Tseng et al., 2016, 2018).

Tabla 10. Resumen de los principales resultados obtenidos por los estudios analizados.

RESUMEN DE RESULTADOS PRINCIPALES		
AUTOR	CONDUCTUALES	ELECTROFISIOLÓGICOS
Abellaneda-Perez, K.	<ul style="list-style-type: none"> - No se evidenciaron variaciones en las respuestas conductuales posterior a la aplicación de Theta-tACS 	<ul style="list-style-type: none"> - Theta-tACS generaría una disrupción del estado de reposo de la resonancia magnética (<i>resting state fMRI</i>). - Theta-tACS aumentaría la actividad neuronal durante la estimulación, generando modulación principalmente en la red frontoparietal medial (<i>DMN Network</i>). - Durante las tareas de MDT en fMRI, Theta-tACS indujo actividad distribuida que se superpuso principalmente en la red DMN.
Alekseichuk, I.	<ul style="list-style-type: none"> - No se encontró mejoras cognitivas la aplicación de tACS_{sincronizada} entre la región prefrontal y parietal (tanto izquierda como derecha). - La aplicación de tACS_{desincronizada} entre las cortezas frontales y parietales tuvo un efecto negativo en el desempeño de la MDT y los tiempos de reacción. 	<ul style="list-style-type: none"> - El análisis de EEG posterior a la aplicación de la tACS_{desincronizada} mostró una disminución en la conectividad de fase de theta entre la región anterior y posterior.
Alekseichuk, I.	<ul style="list-style-type: none"> - tACS de acoplamiento de frecuencias (tACS_{cross-frequency}) fue superior que tACS de frecuencia única cuando gamma se acopla en la fase pico de theta (PAC) para los resultados del desempeño cognitivo. - tACS_{cross-frequency} describe una mayor optimización de los resultados cuando la onda gamma se encontraba entre el rango de 80 y 100 Hz. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tanto la aplicación de tACS con una frecuencia única (Theta-tACS) como acoplamiento de frecuencias (PAC-tACS) alteran las características registradas del estado cerebral.
Bender, M.	<ul style="list-style-type: none"> - La aplicación de la Theta-tACS de 4 Hz mejoró la capacidad de la MDT. - No hubo una evidencia de que Theta-tACS de 7 Hz generara una disminución de la capacidad. - La modulación en la respuesta conductual tras la aplicación de Theta-tACS solo se observó en los ensayos que contaban con mayor dificultad. 	
Feurra, M.	<ul style="list-style-type: none"> - Indica una mejora considerable en el desempeño del Digit Span (<i>forward</i>) tras la aplicación de Beta-tACS (20 Hz) en la corteza parietal en personas jóvenes. - El resto de las modalidades de tACS no influenciaron en el desempeño de los sujetos. 	
Hoy, K.(a)	<ul style="list-style-type: none"> - No se observó un efecto significativo de la estimulación en general de la Gamma-tACS en el desempeño conductual. - Señalaron un efecto positivo de la Gamma-tACS que es dependiente de la cantidad de ítems a memorizar (<i>3-Back</i>). 	
Hoy, K.(b)	<ul style="list-style-type: none"> - Gamma-tACS no mostró ningún efecto en el desempeño en tareas de <i>n-back</i> a través del tiempo. 	
Jausovec, N.(a)	<ul style="list-style-type: none"> - La estimulación de las zonas parietales tuvo un efecto positivo en la capacidad de almacenamiento de la MDT. - El efecto mencionado no fue similar con la aplicación de Theta-tACS en la zona frontal izquierda. - La influencia de la Theta-tACS fue pronunciada en la recuperación de la información de manera inversa (<i>Digit Span</i>), independiente de la naturaleza del estímulo. 	
Jausovec, N.(b)	<ul style="list-style-type: none"> - La aplicación de la Theta-tACS en la región parietal izquierda generó un aumento significativo en la capacidad de almacenamiento. - Lo anterior, no ocurrió tras la aplicación de la estimulación en la corteza frontal izquierda. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tras la aplicación de la Theta-tACS en al corteza parietal izquierda, se evidenció una disminución en la latencia del P300.
Jones, K.	<ul style="list-style-type: none"> - Señalan una mejora en el desempeño de tareas de MDT tras la aplicación de PAC-tACS. - Indican que el efecto de 4 Hz es mayor que el de 7 Hz. - Señalan que existe una diferencia en los resultados según la modalidad del estímulo, siendo menor desempeño en la MDT espacial debido a la interferencia de la tACS en la red que representa ese tipo de estímulo. 	
Kleinert, M.	<ul style="list-style-type: none"> - Describen ausencia de efecto entre las diferentes condiciones (<i>sham</i>, en fase, antifase). 	<ul style="list-style-type: none"> - No señalan efectos de mejora en la potencia registrada en EEG para la frecuencia de theta.

Meiron, O.	<ul style="list-style-type: none"> - En la evaluación de la conciencia metacognitiva, tanto el porcentaje de aciertos como los tiempos de reacción se correlacionaron con el puntaje de autoevaluación retrospectivo de los sujetos. - En el caso de la estimulación de Theta-tACS solo se asoció el resultado basado en el porcentaje de aciertos con la el puntaje retrospectivo. - Estos resultados supondrían que la Theta-tACS en la corteza prefrontal dorsolateral favorecería la función de control cognitivo y sus efectos en la memoria de trabajo serían predictor de la conciencia metacognitiva retrospectiva. 	
Polanía, R.	<ul style="list-style-type: none"> - El efecto de la Theta-tACS en el desempeño de tareas de MDT es dependiente de la sincronización entre las dos regiones estimuladas (CFP y CP). - En torno a los tiempos de reacción señalan un aumento significativo en el grupo que recibió Theta-tACS_{desincronizada} en comparación con sham y el grupo con sincronización. - Indican que existe una disminución en los tiempos de reacción en el grupo Theta-tACS_{sincronizado} al compararse con el grupo sham. - En el experimento control que realizaron con Gamma-tACS no obtuvieron resultados significativos. 	
Reinhart, R.	<ul style="list-style-type: none"> - El desempeño en personas mayores sanas en tareas de MDT en comparación con adultos jóvenes es menor tanto en el porcentaje de aciertos como en los tiempos de reacción. - Tras la aplicación de la PAC-tACS de 20 minutos aproximadamente el grupo de personas mayores mostró un aumento significativo en el porcentaje de aciertos en comparación al grupo sham. Este efecto se inicia aproximadamente 12 minutos después de la estimulación y dura cerca de 50 minutos. - Theta-tACS sincronizada frontotemporal mejoró el desempeño en tareas de MDT en comparación grupo Sham. - La estimulación no sincronizada e individual no tuvo efecto en el desempeño. - En grupo de personas jóvenes, la aplicación de PAC-tACS desincronizada entre las cortezas frontotemporales indujo un efecto negativo en el desempeño de MDT. - En el grupo de bajo desempeño de jóvenes, la PAC-tACS optimizó los resultados en la tarea de memoria de trabajo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los patrones de oscilación Theta-Gamma se encuentran desacoplados en personas mayores durante la mantención de la información en tareas de MDT en la región frontotemporal. - Mediante el análisis de <i>phase locking value</i> describen que la sincronización de ensambles lejanos (theta) se encuentra comprometida en personas mayores, pero no así la sincronización en baja escala (gamma). - PAC-tACS reinstala el acoplamiento Theta-Gamma en personas mayores y su relevancia en el desempeño conductual. - PAC-tACS mejora la fase de sincronización de Theta pero no de Gamma en las personas mayores.
Schaal, N.	<ul style="list-style-type: none"> - Señala que la memoria de tonos mejora cuando se aplica la Gamma-tACS a 35 hz, a diferencia de lo que ocurre con 90 Hz. - La tarea visual no presentó modificación tras la aplicación de la Gamma-tACS. 	
Tseng, P.	<ul style="list-style-type: none"> - Observaron una mejora en el desempeño de la MDT visual en el grupo con peor desempeño tras la aplicación de Gamma-tACS en antifase. - El efecto se observó hasta 20 minutos después de la aplicación de la estimulación. - Aplicaron el mismo protocolo de Gamma-tACS pero en fase en un segundo experimento y no observaron modulación del desempeño. 	
Tseng, P.	<ul style="list-style-type: none"> - En el experimento 1, Theta-tACS en fase mejoró la capacidad de almacenamiento de MDT visual en el grupo con bajo rendimiento. - En el experimento 2, la aplicación de Theta-tACS antifase no generó cambios en el grupo de bajo rendimiento. Por el contrario, empeoró la capacidad de la MDT visual del grupo con mayor rendimiento. 	
Violante, I.	<ul style="list-style-type: none"> - Theta-tACS sincrónica mejoró el desempeño conductual de la MDT; disminución de los tiempos de reacción, pero sin modulación del porcentaje de aciertos. 	<ul style="list-style-type: none"> - La Theta-tACS moduló la actividad cerebral y conectividad; esto fue observado en el lóbulo parietal inferior. La actividad BOLD aumentó en esta región y se correlacionó negativamente con los tiempos de reacción solo en la tACS sincronizada (0°).

		<ul style="list-style-type: none"> - La actividad sincrónica de tACS moduló redes a larga escala al momento de aumentar la demanda cognitiva; generando aumento de la actividad BOLD en la red frontoparietal, corteza prefrontal lateral y regiones subcorticales. - La actividad sincronizada de Theta-tACS aumentó la conectividad funcional entre regiones parietales y zonas posteriores de la corteza prefrontal dorsolateral.
Vosskuhl, J.	<ul style="list-style-type: none"> - El desempeño en la versión de <i>digit span</i> en orden PAC-tACS provocó un mejor desempeño, lo que no se observó en la versión de orden inverso. - El efecto solo es observable durante el periodo de estimulación. 	<ul style="list-style-type: none"> - La amplitud de la onda alrededor de la frecuencia 6 aumentó tras la aplicación de PAC-tACS. - El análisis espectral de frecuencia señaló un aumento de la señal para la frecuencia de 6.7 Hz en los electrodos de la corteza frontocentral.
Wolinski, N.	<ul style="list-style-type: none"> - La aplicación de la Theta-tACS tanto de 4 como de 7 Hz moduló la capacidad de la MDT en comparación al grupo sham, siendo un aumento en la primera y una disminución con la segunda frecuencia. - No hubo diferencia en la lateralización de la aplicación de la tACS y en la capacidad de la MDT. 	

De los estudios analizados, 6 señalan el efecto de la tACS en la capacidad de la memoria de trabajo. Bender (2019) y Wolinski (2018) señalan que la aplicación de tACS en 4 Hz aumentaba la capacidad de la MDT. Lo mismo señala Jausovec (2014a, 2014b) en torno al aumento de la capacidad cuando se aplica tACS en la región parietal. La utilización de tACS en onda theta mayor como lo es en 7 Hz se asoció con una disminución en la capacidad de la MDT (Wolinski et al., 2018), así como también el uso de tACS en antifase (Tseng et al., 2018).

En torno a los tiempos de reacción, solo dos estudios señalan una disminución en estos tras la aplicación de la tACS (Polanía et al., 2012; Violante et al., 2017). Polanía (2012) indicó que la aplicación de tACS desincronizada generó un aumento en los tiempos de reacción, mientras que la tACS sincronizada disminuyó los tiempos de reacción en comparación al grupo sham. Violante (2017) por su parte, señala una disminución en los tiempos de reacción inversamente correlacionado a la señal BOLD de la fMRI.

De las frecuencias utilizadas, Theta-tACS es la que presenta mayores resultados de modulación del porcentaje de aciertos (Alekseichuk et al., 2017; Bender et al., 2019; Jaušovec et al., 2014; Jones et al., 2019; Kleinert et al., 2017; Meiron & Lavidor, 2014; Polanía et al., 2012; Tseng et al., 2018; Wolinski et al., 2018). Para Gamma-tACS se describen tres artículos con efecto favorable posterior a la estimulación (Hoy et al., 2016; Schaal et al., 2015; Tseng et al., 2016), al igual que el caso de tACS-PAC (Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, et al., 2016; Reinhart & Nguyen, 2019b; Vosskuhl et al., 2015). Solo un artículo señala una mejora tras la aplicación de tACS-Beta (Feurra et al., 2016).

El uso de tACS desincronizada generó modulación de la respuesta conductual de los sujetos. Alekseichuk (2017) señala que la aplicación de la tACS desincronizada entre la región frontal y parietal tenía un impacto negativo en tiempos de reacción y porcentaje de aciertos. Tseng (2016) señala que la tACS en antifase generó un mejor desempeño en el grupo de bajo nivel, mientras que en su estudio de 2018 indicó que la aplicación de tACS antifase empeoró el desempeño del grupo de alto nivel (Tseng et al., 2018). A diferencia de lo anterior, Kleinert (2017), Reinhart (2019) y Violante (2017) indican cambios nulos tras la aplicación de tACS desincronizada.

e. Resultados Electrofisiológicos

De los estudios seleccionados solo dos utilizan fMRI como método de extracción de datos (Abellaneda-Pérez et al., 2020; Violante et al., 2017). De lo anterior, Violante (2017) señala una tendencia (no estadísticamente significativa) de aumento de la actividad BOLD tras la aplicación de la tACS y Abellaneda-Perez (2020) no señala variaciones en comparación con el grupo control. Del resto de los estudios 7 utilizaron como metodología de extracción de datos EEG previo y posterior a la aplicación de la tACS (Alekseichuk et al., 2017; Alekseichuk, Turi, Lara, et al., 2016; Jaušovec & Jaušovec, 2014; Kleinert et al., 2017; Polanía et al., 2012; Reinhart & Nguyen, 2019a; Violante et al., 2017; Vosskuhl et al., 2015). De los artículos mencionados 4 utilizan análisis de *phase locking value* (PLV), señalando una variación en la conectividad en onda theta dependiente del acoplamiento en fase o antifase (Alekseichuk et al., 2017). Sumado a esto, la modalidad PAC logra un aumento en acoplamiento de fase perdido en el envejecimiento entre theta (6 Hz) y gamma (80 Hz) (Reinhart & Nguyen, 2019a). Polanía (2012) por su parte, indica que el aumento de la conectividad ocurre principalmente en el periodo posterior a la presentación del estímulo durante la tACS. Por último, el valor del PLV mejora la comunicación global en personas mayores, favoreciendo la sincronización en theta y reestableciendo la red neuronal (Reinhart & Nguyen, 2019a).

Solo un artículo utiliza análisis de potenciales relacionados a eventos (ERP) demostrando una disminución en la latencia del potencial P300 tras la estimulación en la corteza parietal al ser comparada con la prefrontal (Jaušovec & Jaušovec, 2014). En el análisis de la potencia y amplitud de onda, por un lado se indica que tras la aplicación de tACS no existe una variación en la potencia de onda (Kleinert et al., 2017). Por otro lado, un resultado señala el aumento en la amplitud de onda theta tras la aplicación de tACS (Vosskuhl et al., 2015).

f. Metaanálisis

El análisis se realizó solo de los estudios que presentan los resultados conductuales en torno a los tiempos de reacción y porcentajes de acierto. Para ello se dividió entre el efecto por frecuencia de estimulación (theta, gamma, alpha y PAC). En el caso de los tiempos de reacción el valor de la heterogeneidad para el grupo general es $I^2=62\%$, lo que se considera moderada. En el caso del análisis por frecuencia $I_{\text{theta}}^2=48\%$ (Moderado); $I_{\text{gamma}}^2=0\%$ (nula); $I_{\text{alpha}}^2=0\%$ (nula) y $I_{\text{PAC}}^2=\text{No Aplica}$. Por lo anterior, es que ninguno de los efectos puede ser considerado como significativo en su análisis.

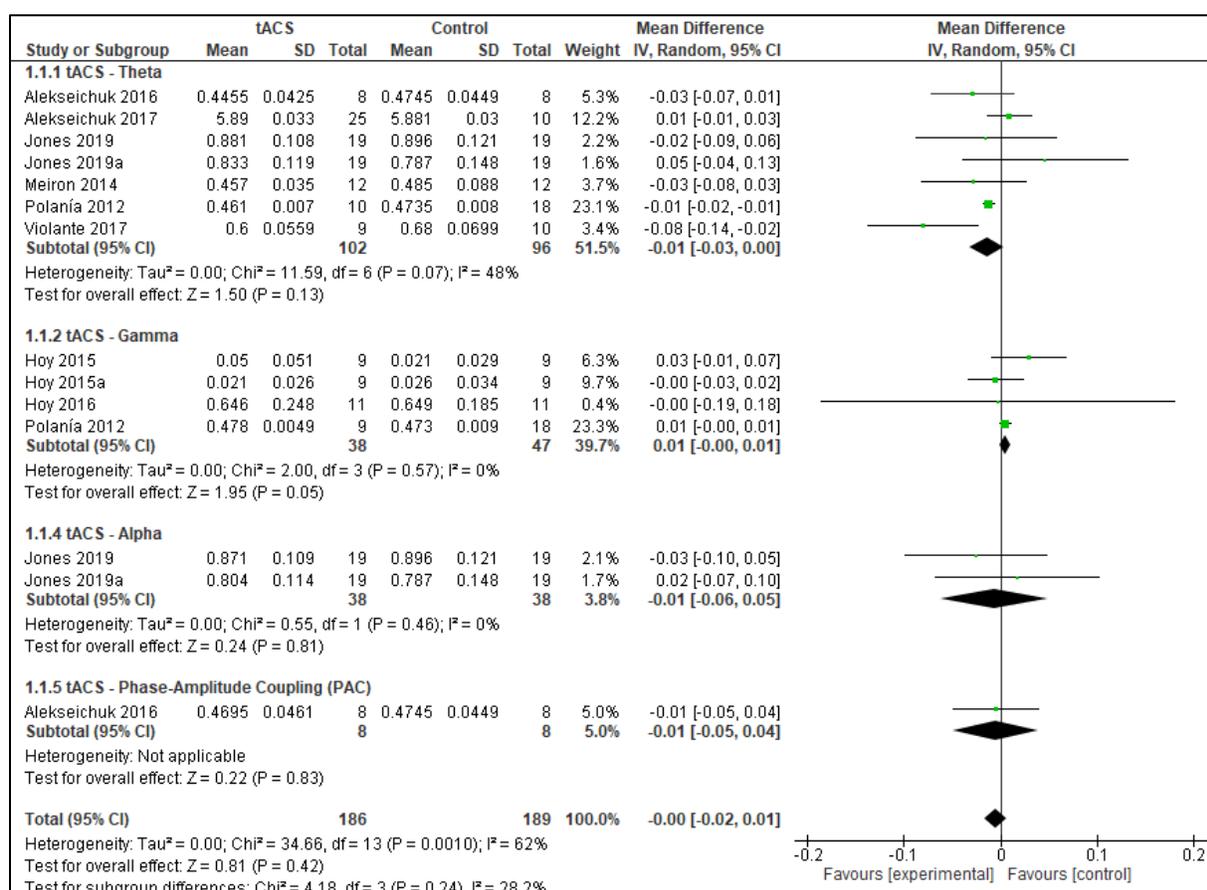


Figura 5. Forest Plots del Efecto de la tACS en los tiempos de reacción. (1.1.1) Forest Plots de la tACS – Theta sobre los tiempos de reacción. (1.1.2) Forest Plots de la tACS – Gamma sobre los tiempos de reacción. (1.1.4) Forest Plots de tACS – Alpha sobre los tiempos de reacción. (1.1.5) Forest Plots de tACS – PAC sobre los tiempos de reacción.

Los resultados de desempeño en las tareas de memoria de trabajo se analizaron bajo la misma subdivisión y selección de los artículos. El valor de la heterogeneidad para el grupo general es $I^2=88\%$, lo que se considera moderada. En el caso del análisis por frecuencia $I_{\text{theta}}^2=91\%$

(Moderado); $I_{\alpha}^2=0\%$ (nula) y $I_{PAC}^2=No$ Aplica (Figura 6). Por lo anterior, es que ninguno de los efectos puede ser considerado como significativo en su análisis.

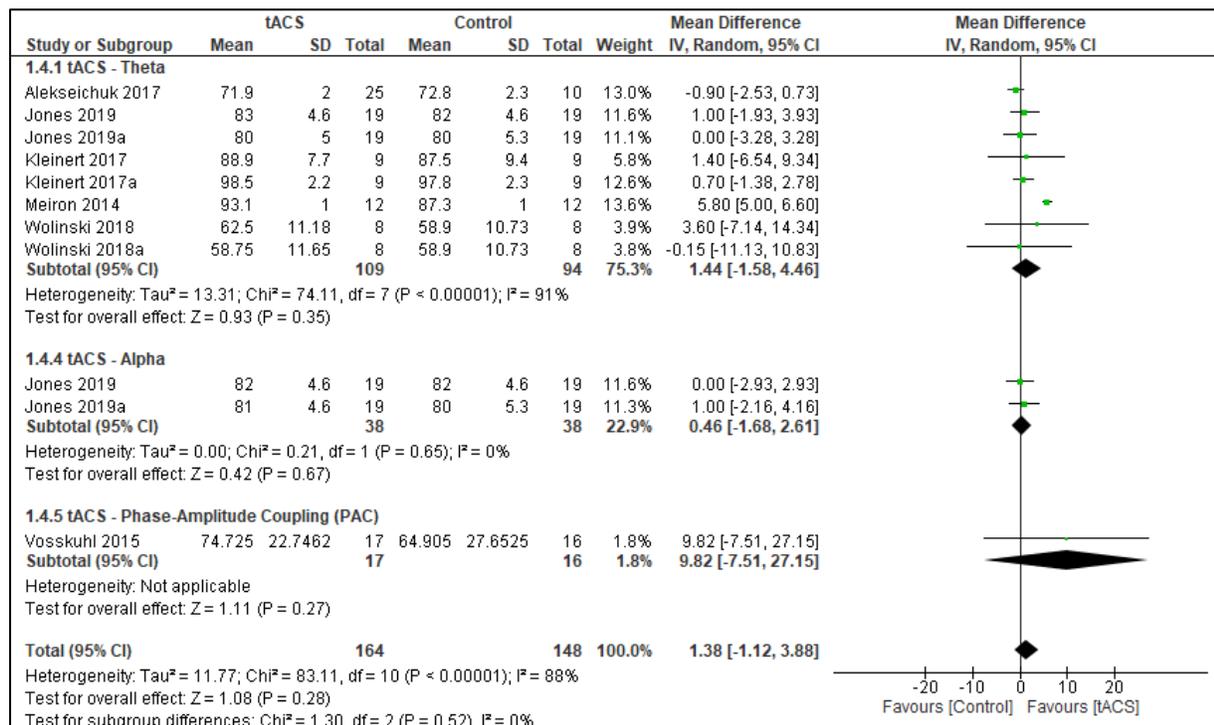


Figura 6. Forest Plots del Efecto de la tACS en el porcentaje de aciertos. (1.1.1) Forest Plots de la tACS – Theta sobre porcentaje de aciertos. (1.1.2) Forest Plots de la tACS – Gamma sobre porcentaje de aciertos. (1.1.4) Forest Plots de tACS – Alpha sobre porcentaje de aciertos. (1.1.5) Forest Plots de tACS – PAC sobre porcentaje de aciertos.

VII. DISCUSIÓN

En el presente estudio se planteó como objetivo analizar el efecto de la tACS sobre la memoria de trabajo, analizando narrativamente los resultados de desempeño en tareas de MDT, tiempos de reacción y cambios electrofisiológicos. Sumado a lo anterior, se acompañó la investigación con la descripción de los paradigmas de MDT más utilizados, los montajes de estimulación eléctrica y la aplicación de metaanálisis para los resultados conductuales.

¿Cuál es la implicancia de los paradigmas y el montaje en el efecto de la tACS en la MDT?

La naturaleza del estímulo corresponde a uno de los factores determinantes en la elección del montaje para la aplicación de la tACS. Lo anterior supone que el efecto observado dependerá del montaje y la modalidad del paradigma utilizado. Es así como Jones et al. (2019), señala que la aplicación de la tACS a nivel frontoparietal solo mejoró las respuestas a nivel de la tarea visual, pero no así con la tarea espacial. Similares datos aportan Schaal et al. (2015) en su grupo con amusia, donde solo existe una mejora en la tarea auditiva, pero no así con los resultados obtenidos para la tarea visual.

La distribución de los electrodos condiciona la distribución eléctrica recibida por la corteza cerebral y, por consecuencia, la estimulación aplicada. En el caso de las regiones cerebrales seleccionadas para la estimulación, Jones et al. (2019) indica en su segundo experimento que la estimulación de tACS solo generó modulación de la respuesta conductual tras la aplicación de tACS en la región frontoparietal derecha (F4-P4) y no así en la estimulación bifrontal (F3-F4). A pesar de lo anterior descrito, otro estudio señaló resultados positivos en la estimulación bilateral de la corteza prefrontal dorsolateral (Meiron & Lavidor, 2014), estas diferencias podrían explicarse debido a que ambos estudios utilizan paradigmas diferentes de análisis y con diferencia en la modalidad de los estímulos. Las diferencias anatómicas también son factores que determinan la dispersión de la señal eléctrica en la corteza, generando una disminución del efecto al no estimular completamente la zona esperada o afectando a zonas adyacentes (Evans et al., 2022). Para prevenir lo anterior, Evans et al. (2022) sugiere el uso de un modelo predictivo de flujo de corrientes, el cual no requiere de análisis de neuronavegación con fMRI.

¿Cuáles son los parámetros eléctricos de la tACS que generan un efecto en la MDT?

Existen tres aspectos fundamentales dentro de los parámetros eléctricos para obtener un efecto deseado tras la aplicación de tACS; la impedancia, la intensidad y la frecuencia de la corriente utilizada. En términos de la impedancia, como se resume en los resultados la mayoría de los estudios obtuvo resultados con valores por debajo de los 10 kOhm, mediante la utilización de soluciones salinas o geles electroconductivos que disminuyen la resistencia de la piel ante la estimulación eléctrica (Fertonani et al., 2015). Sumado a lo anterior, la intensidad ha sido analizada principalmente desde las sensaciones táctiles, generación de fosfeno u otra respuesta sensorial. En la literatura se señala que el tamaño de electrodos y la intensidad de corriente son factores que influyen en la sensación de discomfort tras la aplicación de tES (Fertonani et al., 2015). Igualmente, lo reportado por esta revisión no señala eventos adversos o sensaciones de molestia en ninguno de los estudios, incluso en ellos que sobrepasan el valor de intensidad y el tamaño de electrodos descritos por Fertonani et al. (2015). Igualmente, es importante considerar que existen documentos con recomendaciones para la aplicación de estimulación eléctrica transcraneal disponibles en la literatura (Bikson et al., 2019; Bikson, Brunoni, Charvet, Clark, Cohen, Deng, Dmochowski, Edwards, Fröhlich, et al., 2018).

El último parámetro corresponde a la frecuencia utilizada en la tACS y su efecto en la MDT. En base a esto, es importante considerar que las frecuencias más utilizadas para la estimulación corresponden a onda theta y gamma, considerando también la modalidad *Phase-Amplitude Coupling* (PAC). Estudios sobre efectos adversos asocian rangos frecuenciales de 1 a 100 Hz con efectos visuales, entre 10 y 10.000 Hz con sensaciones auditivas y todo el espectro con sensaciones táctiles en la zona de implementación de la estimulación (Zeng et al., 2019). En base a ello y como ya se mencionó, los protocolos analizados no presentaron ninguna molestia en los sujetos. Existe una mayor tendencia de asociación de frecuencias theta y gamma con la MDT debido a la teoría de codificación de Theta-Gamma, donde supone que la capacidad corresponde a la cantidad de ciclos gamma contenidos en un ciclo de theta (Voskuhl et al., 2015). Esto ha sido consistentemente manifestado en varios estudios señalando en primer lugar que a menores frecuencias de onda theta incrementa la capacidad de la MDT; y en segundo lugar, que el aumento de la frecuencia de la onda lenta empeora el desempeño conductual (Bender et al., 2019; Jones et al., 2019; Wolinski et al., 2018). En términos de gamma existen resultados inconsistentes en los diferentes estudios, siendo con efecto nulo en el desempeño de la tarea (Feurra et al., 2016; Hoy et al., 2015, 2016), efecto positivo de modulación de la

conducta en una frecuencia gamma baja de 35 Hz (Feurra et al., 2016) y también un efecto positivo en la estimulación de tipo antifase (Tseng et al., 2016). Ante lo anterior, es importante indagar más sobre las regiones corticales estimuladas con esta frecuencia y el paradigma de MDT utilizado durante la estimulación.

El uso de PAC como método de estimulación tuvo efectos positivos en todos los estudios analizados (Alekseichuk, Turi, Lara, et al., 2016; Reinhart & Nguyen, 2019b; Vosskuhl et al., 2015). Reinhart & Nguyen (2019) señalan que la aplicación favoreció la conectividad global en las personas mayores afectando positivamente su desempeño en tareas de MDT. Lo mismo ocurre con el grupo de peor desempeño en los experimentos realizados por Alekseichuk et al. (2016), quienes además determinan que el mejor desempeño se logró con una frecuencia de 6 Hz y 80 Hz, en el acoplamiento de theta y gamma respectivamente. Lo anterior, es posible explicarlo según lo comentado en la literatura donde se plantea que el PAC es el mecanismo para la generación de memoria y la plasticidad sináptica (Bergmann & Born, 2018).

¿Cuál es el efecto que tiene la tACS en la MDT?

Según los resultados obtenidos en la presente revisión, la tACS como estimulación genera modulación de la conducta bajo condiciones ideales de montaje, paradigma y la realidad del propio sujeto. Además, a nivel de conectividad se demostró que existe una modulación del estado cerebral a diferentes niveles. En primer lugar, la disminución en la latencia del P300 según los autores supone una mejora en los procesos atencionales de la memoria ya que no se correlacionó directamente con disminución en tiempos de reacción (Jaušovec & Jaušovec, 2014). Sumado a ello, la red neuronal frontoparietal fue modulada en dos estudios donde aumentó la actividad BOLD (Abellaneda-Pérez et al., 2020; Violante et al., 2017) y se correlacionó con disminución en los tiempos de reacción (Violante et al., 2017). Lo anteriormente señalado, resulta de interacciones tACS en frecuencia Theta o con uso de PAC y en fase, por el contrario el uso de tACS antifase generó disminución de la conectividad entre regiones anteriores y posteriores (Alekseichuk, Turi, Amador de Lara, et al., 2016). Por último, la aplicación de PAC-tACS en personas mayores reinstauró el acoplamiento de fase-amplitud endógeno en personas mayores hasta 30 minutos después de aplicada la estimulación (Reinhart & Nguyen, 2019a). Con esto último mencionado, es importante considerar lo mencionado por

Bergmann & Born (2018) y la importancia de PAC en los procesos de memoria y plasticidad sináptica.

Existe discusión en torno a la influencia en la neuroplasticidad de la tACS. Esto se ha explicado mediante dos mecanismos de plasticidad; (i) *long-term potentiation* (LTP) y (ii) *spiking-timing-dependent plasticity* (STDP). La generación de LTP a nivel de la corteza motora primaria (M1) ha sido ligada a modulación de la actividad GABAérgica tras la aplicación de Gamma-tACS (Guerra et al., 2018). El segundo, ha analizado mediante modelos computacionales y permitió establecer que tras la aplicación de tACS en un rango frecuencial preestablecido mejoró la conectividad funcional, pero no es capaz de explicar completamente el fenómeno (Schwab et al., 2021). Ambas teorías deben ser tomadas con precaución y considerar que la aplicación de NIBS modifica el ambiente extracelular afectando a neuronas, neuroglías, interneuronas, microglía y componentes biológicos del SNC (Cirillo et al., 2017).

Los resultados descritos en esta revisión señalan que existe una tendencia positiva hacia la tACS pero queda pendiente la realización de estudios con montajes, paradigmas y protocolos estandarizados para definir el real efecto de la tACS en la MDT. Igualmente, el uso de esta herramienta podría favorecer grupos con un desempeño inferior a la norma o ser una herramienta de mantención cognitiva en personas mayores. Como se menciona en otras publicaciones, queda por estudiar y analizar el real efecto de la tACS, considerando el uso de protocolos estandarizados, parámetros individuales y análisis de durabilidad de su efecto (Al Qasem et al., 2022).

VIII. CONCLUSIÓN

La tACS corresponde a una herramienta que permite entrenar las oscilaciones cerebrales mediante la aplicación exógena de corriente sinusoidal (Tavakoli & Yun, 2017). La modificación de dichos patrones cerebrales plantea modular la conectividad neuronal y por consiguiente la conducta de las personas. La Memoria de Trabajo ha sido descrita como una función cognitiva esencial para procesos cognitivos más complejos y, a su vez ha sido ampliamente estudiada desde la neurociencia, los patrones oscilatorios, análisis electrofisiológicos y la conducta.

Las herramientas de estimulación cerebral no invasiva deben ser consideradas cuidadosamente dentro de los tratamientos no farmacológicos en patologías que afectan los procesos cognitivos como la MDT, principalmente en periodos prodrómicos de demencia o durante el proceso de envejecimiento. Sus resultados deben seguir siendo estudiados, pero a la fecha ya son considerados como herramientas de bajo costo y con efecto prometedor incluso considerando efectos neuroplásticos.

Para su aplicación es primordial considerar las recomendaciones de los expertos, los resultados ya expuestos en los diversos grupos de investigación y la comodidad que presenta para las personas. En este último punto, la tACS ha presentado una buena adherencia y efectos positivos sobretodo a nivel de la conectividad funcional y en grupos que manifiestan diferencia negativa en comparación con otros. Sumado a lo anterior, es importante considerar que los efectos estarán condicionados al montaje, objetivo anatómico y naturaleza de la tarea. Los resultados son variables entre las diferentes investigaciones analizadas, pero existe una tendencia a tener buenos resultados posterior a la aplicación de la tACS. Esto último, se manifiesta no como una potenciación de la funcionalidad cerebral, si no como una reestructuración o restablecimiento de los patrones oscilatorios.

Las premisas obtenidas en la presente investigación se vieron limitadas en (i) el acceso a los datos obtenidos por los diferentes experimentos, (ii) la alta heterogeneidad de unidades de registro de las variables de los estudios y por último, (iii) la variedad de metodologías, paradigmas y diseños de los modelos experimentales. Es importante considerar que sistematización de la búsqueda se encuentra disponible en OSF Registries ([10.17605/OSF.IO/5UR8W](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/5UR8W)).

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Perellón-Alfonso, R., Bargalló, N., Kuo, M. F., Pascual-Leone, A., Nitsche, M. A., & Bartrés-Faz, D. (2020). Differential tDCS and tACS Effects on Working Memory-Related Neural Activity and Resting-State Connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, 13(January).
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01440>
- Al Qasem, W., Abubaker, M., & Kvašňák, E. (2022). Working Memory and Transcranial-Alternating Current Stimulation—State of the Art: Findings, Missing, and Challenges. *Frontiers in Psychology*, 13(February). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.822545>
- Albouy, P., Baillet, S., & Zatorre, R. J. (2018). Driving working memory with frequency-tuned noninvasive brain stimulation. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1423, Issue 1, pp. 126–137). <https://doi.org/10.1111/nyas.13664>
- Alekseichuk, I., Pabel, S. C., Antal, A., & Paulus, W. (2017). Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(2), 147–158. <https://doi.org/10.3233/RNN-160714>
- Alekseichuk, I., Turi, Z., Amador de Lara, G., Antal, A., & Paulus, W. (2016). Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Current Biology*, 26(12), 1513–1521.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.035>
- Alekseichuk, I., Turi, Z., Lara, A. De, Antal, A., Alekseichuk, I., Turi, Z., Lara, G. A. De, Antal, A., & Paulus, W. (2016). Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex Article Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Current Biology*, 26(12), 1513–1521.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.035>
- Amzica, F., & Neckelmann, D. (1999). Membrane capacitance of cortical neurons and glia during sleep oscillations and spike-wave seizures. *Journal of Neurophysiology*, 82(5), 2731–2746. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.5.2731>

- Axmacher, N., Henseler, M. M., Jensen, O., Weinreich, I., Elger, C. E., & Fell, J. (2010). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(7), 3228–3233. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911531107>
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(10), 829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Başar, E. (2013). A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(2), 99–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.07.005>
- Begemann, M. J., Brand, B. A., Čurčić-Blake, B., Aleman, A., & Sommer, I. E. (2020). Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: A meta-Analysis. *Psychological Medicine*, *50*(15), 2465–2486. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003670>
- Bender, M., Romei, V., & Sauseng, P. (2019). Slow Theta tACS of the Right Parietal Cortex Enhances Contralateral Visual Working Memory Capacity. *Brain Topography*, *32*(3), 477–481. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00702-2>
- Bergmann, T. O., & Born, J. (2018). Phase-Amplitude Coupling: A General Mechanism for Memory Processing and Synaptic Plasticity? *Neuron*, *97*(1), 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.023>
- Bikson, M., Brunoni, A. R., Charvet, L. E., Clark, V. P., Cohen, L. G., Deng, Z. De, Dmochowski, J., Edwards, D. J., Fröhlich, F., Kappenman, E. S., Lim, K. O., Loo, C., Mantovani, A., McMullen, D. P., Parra, L. C., Pearson, M., Richardson, J. D., Rumsey, J. M., Sehatpour, P., ... Lisanby, S. H. (2018). Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. *Brain Stimulation*, *11*(3), 465–480. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.008>
- Bikson, M., Brunoni, A. R., Charvet, L. E., Clark, V. P., Cohen, L. G., Deng, Z. De, Dmochowski, J., Edwards, D. J., Fröhlich, F., Kappenman, E. S., Lim, K. O., Loo, C., Mantovani, A., McMullen, D. P., Parra, L. C., Pearson, M., Richardson, J. D., Rumsey, J. M., Sehatpour, P., ... Lisanby, S. H. (2018). Rigor and reproducibility in research with

- transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. *Brain Stimulation*, *11*(3), 465–480. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.008>. Rigor
- Bikson, M., Esmailpour, Z., Adair, D., Kronberg, G., Tyler, W. J., Antal, A., Datta, A., Sabel, B. A., Nitsche, M. A., Loo, C., Edwards, D., Ekhtiari, H., Knotkova, H., Woods, A. J., Hampstead, B. M., Badran, B. W., & Peterchev, A. V. (2019). Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimulation*, *12*(6), 1349–1366. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.010>
- Binkowska, A. A., Jakubowska, N., Krystecka, K., Galant, N., Piotrowska-Cyplik, A., & Brzezicka, A. (2021). Theta and Alpha Oscillatory Activity During Working Memory Maintenance in Long-Term Cannabis Users: The Importance of the Polydrug Use Context. *Frontiers in Human Neuroscience*, *15*(October), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.740277>
- Bonnefond, M., & Jensen, O. (2012). Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipated distracters. *Current Biology*, *22*(20), 1969–1974. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.08.029>
- Borghini, G., Candini, M., Filannino, C., Hussain, M., Walsh, V., Romei, V., Zokaei, N., & Cappelletti, M. (2018). Alpha oscillations are causally linked to inhibitory abilities in ageing. *Journal of Neuroscience*, *38*(18), 4418–4429. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1285-17.2018>
- Buzsáki, G. (2001). Electrical wiring of the oscillating brain. *Neuron*, *31*, 342–344.
- Buzsáki, G. (2009). Rhythms of the Brain. In *Rhythms of the Brain*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2016). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, *304*(June), 1926–1929. <http://science.sciencemag.org/>
- Cancelli, A., Cottone, C., Di Giorgio, M., Carducci, F., & Tecchio, F. (2015). Personalizing

- the electrode to neuromodulate an extended cortical region. *Brain Stimulation*, 8(3), 555–560. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.398>
- Canolty, R. T., Edwards, E., Dalal, S. S., Soltani, M., Nagarajan, S. S., Kirsch, H. E., Berger, M. S., Barbare, N. M., & Knight, R. T. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*, 313(5793), 1626–1628. <https://doi.org/10.1126/science.1128115>
- Cardin, J. A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L. H., & Moore, C. I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459(7247), 663–667. <https://doi.org/10.1038/nature08002>
- Christophel, T. B., Klink, P. C., Spitzer, B., Roelfsema, P. R., & Haynes, J. D. (2017). The Distributed Nature of Working Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(2), 111–124. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.007>
- Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., Tedeschi, G., Funke, K., & Di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 10(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009>
- Demanele, C., Bartsch, U., Baran, B., Khan, S., Vangel, M. G., Cox, R., Hämläinen, M., Jones, M. W., Stickgold, R., & Manoach, D. S. (2017). Coordination of slow waves with sleep spindles predicts sleep-dependent memory consolidation in schizophrenia. *Sleep*, 40(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw013>
- Destexhe, A., & Sejnowski, T. J. (2003). Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiological Reviews*, 83(4), 1401–1453. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2003>
- Destexhe, Alain, & Marder, E. (2004). Plasticity in single neuron and circuit computations. *Nature*, 431(7010), 789–795. <https://doi.org/10.1038/nature03011>
- Elyamany, O., Leicht, G., Herrmann, C. S., & Mulert, C. (2021). Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(1), 135–156. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01209-9>

- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, 88(1), 33–46.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>
- Evans, C., Zich, C., Lee, J. S. A., Ward, N., & Bestmann, S. (2022). NeuroImage Inter-individual variability in current direction for common tDCS montages. *NeuroImage*, 260(July), 119501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119501>
- Feldmann-Wüstefeld, T. (2021). Neural measures of working memory in a bilateral change detection task. *Psychophysiology*, 58(1), 1–22. <https://doi.org/10.1111/psyp.13683>
- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 105–118. <https://doi.org/10.1038/nrn2979>
- Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2181–2188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015>
- Feurra, M., Galli, G., Pavone, E. F., Rossi, A., & Rossi, S. (2016). Frequency-specific insight into short-term memory capacity. *Journal of Neurophysiology*, 116(1), 153–158.
<https://doi.org/10.1152/jn.01080.2015>
- Flay, R. G. J., & Stevenson, D. C. (1988). Integral length scales in strong winds below 20 m. *Advances in Wind Engineering*, 28, 21–30. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-87156-5.50010-2>
- Foxe, J. J., & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Frontiers in Psychology*, 2(JUL), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00154>
- Freundl, T. F., & Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the Hippocampus. *Hippocampus*, 6, 347–470.
- Fröhlich, F., Sellers, K. K., & Cordle, A. L. (2014). Targeting the neurophysiology of cognitive systems with transcranial alternating current stimulation. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(2), 145–167. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.992782>

- Gao, P. P., Graham, J. W., Zhou, W. L., Jang, J., Angulo, S., Dura-Bernal, S., Hines, M., Lytton, W. W., & Antic, S. D. (2021). Local glutamate-mediated dendritic plateau potentials change the state of the cortical pyramidal neuron. *Journal of Neurophysiology*, *125*(1), 23–42. <https://doi.org/10.1152/JN.00734.2019>
- Gathercole, S. E., Dunning, D. L., Holmes, J., & Norris, D. (2019). Working memory training involves learning new skills. *Journal of Memory and Language*, *105*(October 2017), 19–42. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2018.10.003>
- Gepshtein, S., Pawar, A. S., Kwon, S., Savel'ev, S., & Albright, T. D. (2022). Spatially distributed computation in cortical circuits. *Science Advances*, *8*(16), 1–20. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl5865>
- Geva, S., Truneh, T., Seghier, M. L., Hope, T. M. H., Leff, A. P., Crinion, J. T., Gajardo-Vidal, A., Lorca-Puls, D. L., Green, D. W., & Price, C. J. (2021). Lesions that do or do not impair digit span: a study of 816 stroke survivors. *Brain Communications*, *3*(2), 1–15. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab031>
- Gevens, A., Smith, M. E., McEvoy, L., & Yu, D. (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: Effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cerebral Cortex*, *7*(4), 374–385. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.4.374>
- Griguoli, M., Maul, A., Nguyen, C., Giorgetti, A., Carloni, P., & Cherubini, E. (2010). Nicotine blocks the hyperpolarization-activated current I_h and severely impairs the oscillatory behavior of oriens-lacunosum moleculare interneurons. *Journal of Neuroscience*, *30*(32), 10773–10783. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2446-10.2010>
- Guerra, A., Suppa, A., Bologna, M., D'Onofrio, V., Bianchini, E., Brown, P., Di Lazzaro, V., & Berardelli, A. (2018). Boosting the LTP-like plasticity effect of intermittent theta-burst stimulation using gamma transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimulation*, *11*(4), 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.015>
- Hanslmayr, S., Axmacher, N., & Inman, C. S. (2019). Modulating Human Memory via Entrainment of Brain Oscillations. *Trends in Neurosciences*, *42*(7), 485–499. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.04.004>

- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*, *97*(1), 221-230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>
- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F., & Engel, A. K. (2016). EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, *103*, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
- Higgins. (2012). Manual Cochrane de Revisiões Sistemáticas de Intervenções, versão 5.1.0. *Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções, Versão 5.1.0, March*, 1–639. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Manual+Cochrane+de+revisiões+sistem?ticas+de+intervenções#1>
- Hirano, S., Nakhnikian, A., Hirano, Y., Oribe, N., Kanba, S., Onitsuka, T., Levin, M., & Spencer, K. M. (2018). Phase-Amplitude Coupling of the Electroencephalogram in the Auditory Cortex in Schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.09.001>
- Howard, M. W., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Madsen, J. R., Lisman, J., Aschenbrenner-Scheibe, R., Schulze-Bonhage, A., & Kahana, M. J. (2003). Gamma Oscillations Correlate with Working Memory Load in Humans. *Cerebral Cortex*, *13*(12), 1369–1374. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg084>
- Hoy, K. E., Bailey, N., Arnold, S., Windsor, K., John, J., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). The effect of γ -tACS on working memory performance in healthy controls. *Brain and Cognition*, *101*, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.11.002>
- Hoy, K. E., Whitty, D., Bailey, N., & Fitzgerald, P. B. (2016). Preliminary investigation of the effects of γ -tACS on working memory in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, *123*(10), 1205–1212. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1554-1>
- Hutcheon, B., Miura, R. M., & Puil, E. (1996). Subthreshold membrane resonance in neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, *76*(2), 683–697. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.2.683>

- Hutcheon, B., & Yarom, Y. (2000). Resonance , oscillation and the intrinsic. *Trends in Neuroscience*, 23(5), 216–222.
- Jaušovec, N., & Jaušovec, K. (2014). Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biological Psychology*, 96(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.006>
- Jaušovec, N., Jaušovec, K., & Pahor, A. (2014). The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on working memory storage and processing functions. *Acta Psychologica*, 146(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.11.011>
- Jensen, O., & Lisman, J. E. (1998). An oscillatory short-term memory buffer model can account for data on the Sternberg task. *Journal of Neuroscience*, 18(24), 10688–10699. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-24-10688.1998>
- Jensen, O., & Tesche, C. D. (2002). Frontal theta activity in human increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience*, 15, 5.
- Johnston, D., Christie, B. R., Frick, A., Gray, R., Hoffman, D. A., Schexnayder, L. K., Watanabe, S., & Yuan, L. L. (2003). Active dendrites, potassium channels and synaptic plasticity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 358(1432), 667–674. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1248>
- Jones, K. T., Arciniega, H., & Berryhill, M. E. (2019). Replacing tDCS with theta tACS provides selective, but not general WM benefits. *Brain Research*, 1720(July), 146324. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146324>
- Kaiser, J., Heidegger, T., Wibrál, M., Altmann, C. F., & Lutzenberger, W. (2007). Alpha synchronization during auditory spatial short-term memory. *NeuroReport*, 18(11), 1129–1132. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32821c553b>
- Kane, M. J., Conway, A. R. A., Miura, T. K., & Colflesh, G. J. H. (2007). Working Memory, Attention Control, and the N-Back Task: A Question of Construct Validity. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 33(3), 615–622. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.33.3.615>
- Karakaş, S. (2020). A review of theta oscillation and its functional correlates. *International*

- Journal of Psychophysiology*, 157(April), 82–99.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.04.008>
- Kitamura, K., & Kano, M. (2013). Dendritic calcium signaling in cerebellar Purkinje cell. *Neural Networks*, 47, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2012.08.001>
- Klabes, J., Babilon, S., Zandi, B., & Khanh, T. Q. (2021). The sternberg paradigm: Correcting encoding latencies in visual and auditory test designs. *Vision (Switzerland)*, 5(2), 1–13.
<https://doi.org/10.3390/vision5020021>
- Kleinert, M., Szymanski, C., & Müller, V. (2017). *Frequency-Unspecific Effects of θ -tACS Related to a Visuospatial Working Memory Task*. 11(July), 1–16.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00367>
- Kopell, N., Whittington, M. A., & Kramer, M. A. (2011). Neuronal assembly dynamics in the beta1 frequency range permits short-term memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(9), 3779–3784.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1019676108>
- Krause, M. R., Vieira, P. G., Thivierge, J.-P., & Pack, C. C. (2021). Brain stimulation competes with ongoing oscillations for control of spike timing in the primate brain. *BioRxiv*, 2021.10.01.462622. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001650>
- Lampl, I., & Yarom, Y. (1997). Subthreshold oscillations and resonant behavior: Two manifestations of the same mechanism. *Neuroscience*, 78(2), 325–341.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00588-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00588-X)
- Llinas, R. R. (1988). Intrinsic Electrophysiological Properties Central Nervous System Function. *Science*, 242, 1654–1664.
- Lundqvist, M., Herman, P., Warden, M. R., Brincat, S. L., & Miller, E. K. (2018). Gamma and beta bursts during working memory readout suggest roles in its volitional control. *Nature Communications*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02791-8>
- Luo, L. (2021). Architectures of neuronal circuits. *Science*, 373(6559).
<https://doi.org/10.1126/science.abg7285>

- Mancini, V., Rochas, V., Seeber, M., Roehri, N., Rihs, T. A., Ferat, V., Schneider, M., Uhlhaas, P. J., Eliez, S., & Michel, C. M. (2022). Aberrant Developmental Patterns of Gamma-Band Response and Long-Range Communication Disruption in Youths With 22q11.2 Deletion Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, *179*(3), 204–215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21020190>
- Mehta, A. R., Pogosyan, A., Brown, P., & Brittain, J. S. (2015). Montage matters: The influence of transcranial alternating current stimulation on human physiological tremor. *Brain Stimulation*, *8*(2), 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.003>
- Meiron, O., & Lavidor, M. (2014). Clinical Neurophysiology Prefrontal oscillatory stimulation modulates access to cognitive control references in retrospective metacognitive commentary. *Clinical Neurophysiology*, *125*(1), 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.013>
- Miller, E. K., Lundqvist, M., & Bastos, A. M. (2018). Working Memory 2.0. *Neuron*, *100*(2), 463–475. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.023>
- Moran, R. J., Campo, P., Maestu, F., Reilly, R. B., Dolan, R. J., & Strange, B. A. (2010). Peak frequency in the theta and alpha bands correlates with human working memory capacity. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*(November), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00200>
- Pelkey, K. A., Chittajallu, R., Craig, M. T., Tricoire, L., Wester, J. C., & McBain, C. J. (2017). Hippocampal gabaergic inhibitory interneurons. *Physiological Reviews*, *97*(4), 1619–1747. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2017>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., Korman, C., Batsikadze, G., & Paulus, W. (2012). The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance. *Current Biology*, *22*, 1314–1318. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.021>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, *21*(2), 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Rajji, T. K., Zomorodi, R., Barr, M. S., Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., & Daskalakis, Z.

- J. (2017). Ordering Information in Working Memory and Modulation of Gamma by Theta Oscillations in Humans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 27(2), 1482–1490. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv326>
- Regehr, W. G., & Abbott, L. F. (2004). Synaptic computation. *Nature*, 431(October), 796–803.
- Reinhart, R. M. G., & Nguyen, J. A. (2019a). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, 22(5), 820–827. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0371-x>
- Reinhart, R. M. G., & Nguyen, J. A. (2019b). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, 22(May). <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0371-x>
- Sadaghiani, S., Brookes, M. J., & Baillet, S. (2022). Connectomics of human electrophysiology. *NeuroImage*, 247(December 2021), 118788. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118788>
- Sadaghiani, S., & Kleinschmidt, A. (2016). Brain Networks and α -Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(11), 805–817. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.004>
- Schaal, N. K., Pfeifer, J., Krause, V., & Pollok, B. (2015). From amusic to musical ?—Improving pitch memory in congenital amusia with transcranial alternating current stimulation. *Behavioural Brain Research*, 294, 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.08.003>
- Schutter, D. J. L. G., & Wischniewski, M. (2016). A meta-analytic study of exogenous oscillatory electric potentials in neuroenhancement. *Neuropsychologia*, 86, 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.011>
- Schwab, B. C., König, P., & Engel, A. K. (2021). Spike-timing-dependent plasticity can account for connectivity aftereffects of dual-site transcranial alternating current stimulation. *NeuroImage*, 237(March), 118179. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118179>

- Silva, L., Amitai, Y., & Connors, B. (1990). Intrinsic Oscillations of Neocortex Generated by Layer 5 Pyramidal Neurons. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, *87*, 527–570. <http://www.citeulike.org/user/Philibikus/article/3907383>
- Steffener, J., Rana, Z., Dancey, S., Chang, Y. Y., Hernandez, F. R., & Guy, C. (2020). Screen position effects on task performance in a delayed match to sample task. *Acta Psychologica*, *208*(June), 103123. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2020.103123>
- Steriade, M., & Llinas, R. R. (1988). *The Functional States of the Thalamus and the Associated Neuronal Interplay*. *68*(3).
- Stoll, F. M., Wilson, C. R. E., Faraut, M. C. M., Vezoli, J., Knoblauch, K., & Procyk, E. (2016). The Effects of Cognitive Control and Time on Frontal Beta Oscillations. *Cerebral Cortex*, *26*(4), 1715–1732. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv006>
- Szentágothai, J. (1983). The modular architectonic principle of neural centers. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, *98*(1958), 11–61. <https://doi.org/10.1007/bfb0033866>
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., & Fischer, C. (2001). Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(20), 1–5. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-20-j0008.2001>
- Tallon-Baudry, Catherine, Bertrand, O., Peronnet, F., & Pernier, J. (1998). Induced γ -band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *Journal of Neuroscience*, *18*(11), 4244–4254. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-11-04244.1998>
- Tavakoli, A. V., & Yun, K. (2017). Transcranial alternating current stimulation (tACS) mechanisms and protocols. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00214>
- Tseng, P., Chang, Y., Chang, C., Liang, W., & Juan, C. (2016). The critical role of phase difference in gamma oscillation within the temporoparietal network for binding visual working memory. *Nature Publishing Group, March*, 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep32138>

- Tseng, P., Iu, K., & Juan, C. (2018). The critical role of phase difference in theta oscillation between bilateral parietal cortices for visuospatial working memory. *Scientific Reports*, December 2017, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18449-w>
- Violante, I. R., Li, L. M., Carmichael, D. W., Lorenz, R., Leech, R., Hampshire, A., Rothwell, J. C., & Sharp, D. J. (2017). *Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance*. 1–22. <https://doi.org/10.7554/eLife.22001>
- Vosskuhl, J., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2015). *Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation*. 9(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00257>
- Wang, L., Yang, J., Wang, F., Zhou, P., Wang, K., & Ming, D. (2018). Modulation of Low-Frequency Pulsed Magnetic Field on Hippocampal Neural Oscillation in Depression Rats. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2018-July*, 259–262. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512192>
- Wolinski, N., Cooper, N. R., Sauseng, P., & Romei, V. (2018). *The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity*. 1–17.
- Xie, Y., Li, Y., Duan, H., Xu, X., Zhang, W., & Fang, P. (2021). Theta Oscillations and Source Connectivity During Complex Audiovisual Object Encoding in Working Memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15(March). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.614950>
- Zeng, F. G., Tran, P., Richardson, M., Sun, S., & Xu, Y. (2019). Human Sensation of Transcranial Electric Stimulation. *Scientific Reports*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51792-8>

X. ANEXOS

Evaluación de Sesgos

El análisis de sesgos se realizará mediante la herramienta propuesta por Cochrane®; *Risk of Bias 2*; ROB2. Para ello se dispone de la siguiente tabla resumen de análisis. Por lo anterior, se procede al siguiente flujograma de análisis;

