

# NEUROMODULACIÓN DE LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN PACIENTES CON ICTUS AGUDO MEDIANTE ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA (MODUL-EXE).

## PROTOCOLO DE ESTUDIO PARA UN ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

Amaya-Pascasio, Laura<sup>1,3</sup>; García-Pinteño, José<sup>2,3</sup>; Sánchez-Kuhn, Ana<sup>2,3</sup>; Uceda Sánchez, Cristina<sup>2,3</sup>; León, José Juan<sup>2,3</sup>;  
Fernández-Martín, Pilar<sup>2,3</sup>; Rodríguez-Herrera, Rocio<sup>2,3</sup>; Flores, Pilar<sup>2,3</sup>; Martínez-Sánchez, Patricia<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

<sup>2</sup>Facultad de Psicología, Universidad de Almería, Almería, España.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Sanitaria (CEINSA-UAL), Almería, España.

Grupo 18



# INTRODUCCIÓN. Funciones Ejecutivas

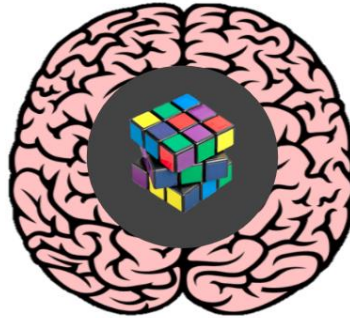
Procesos cognitivo que permiten autorregular y dirigir la conducta un objetivo.

## INHIBICIÓN

Cancelación/modulación  
de respuestas automáticas

## MEMORIA DE TRABAJO

Capacidad para almacenar y  
manipular información de forma  
temporal

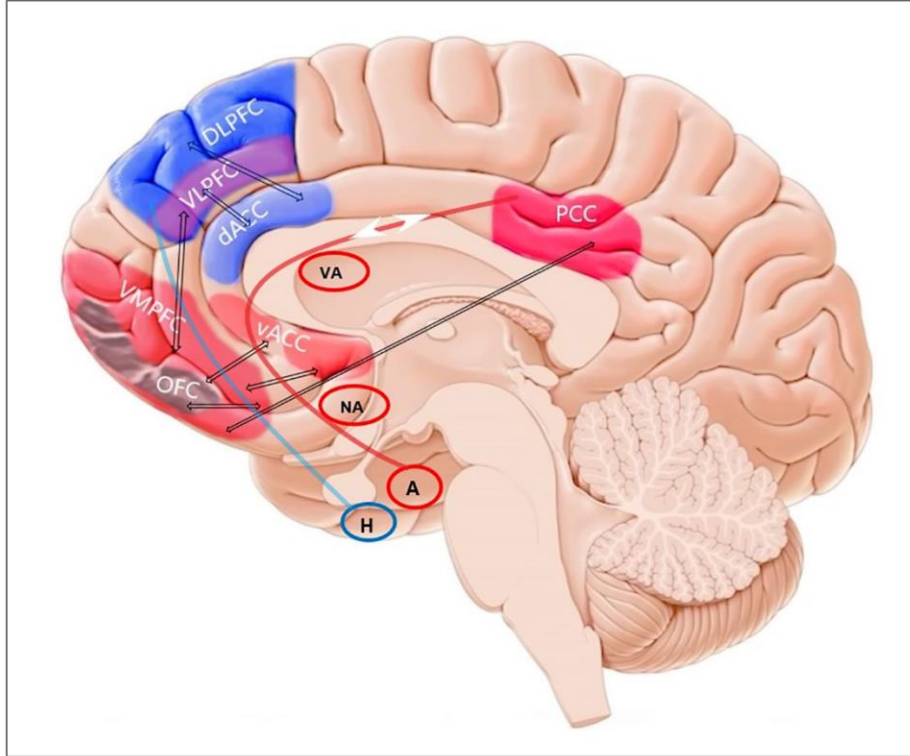


## FLEXIBILIDAD COGNITIVA

Habilidad para adaptarnos a  
factores cambiantes

**Entre 19-75% de pacientes con ictus presentan disfunción ejecutiva.**

# INTRODUCCIÓN. Funciones Ejecutivas



Cold executive functions			
major domains		major tasks	
working memory	set shifting	n-back / digit span	attention shifting
response inhibition	multi-tasking	Go/No-Go / SST	task-switching
attentional control	error detection	Stroop / AX-CPT	conflicting tasks
problem solving	performance monitoring	Tower of London	Stroop
cognitive flexibility	fluency	remote associate test	verbal fluency task

cortical	subcortical
dorsolateral prefrontal cortex	hippocampus
lateral prefrontal cortex	basal ganglia
anterior cingulate cortex	
inferior frontal cortex	

Hot executive functions			
major domains		major tasks	
emotion regulation	self-referential	ERT	self attribution task
reward processing	social cognition	reward-based tasks	theory of mind
delay discounting	any cold executive function domain with emotional or motivational features	monetary decision	any cold executive function task with emotional or motivational features
risky decision making		lowa gambling task	
affective decision		emotion tracking task	

cortical	subcortical
medial prefrontal cortex	amygdala
ventrolateral prefrontal cortex	insula
orbitofrontal cortex	limbic system
	striatum

# Proyecto TRANS-IMPULSE. Funciones Ejecutivas en pacientes con ictus frontal.

Inhibición motora

**Stop Signal Task**

Memoria de trabajo

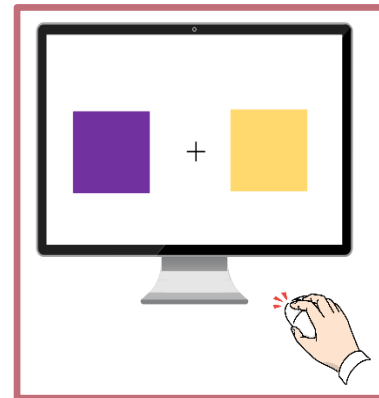
**Realidad virtual (ICE CREAM)**

Flexibilidad cognitiva

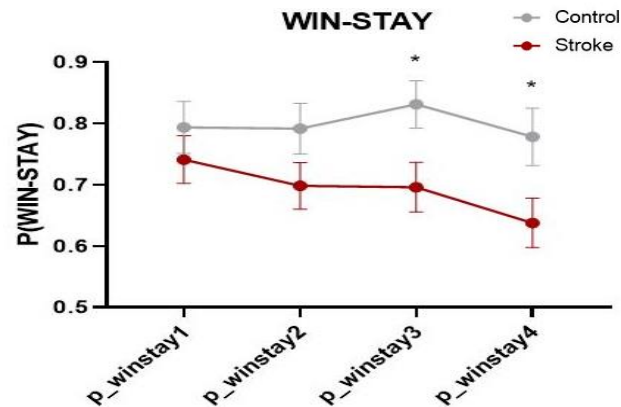
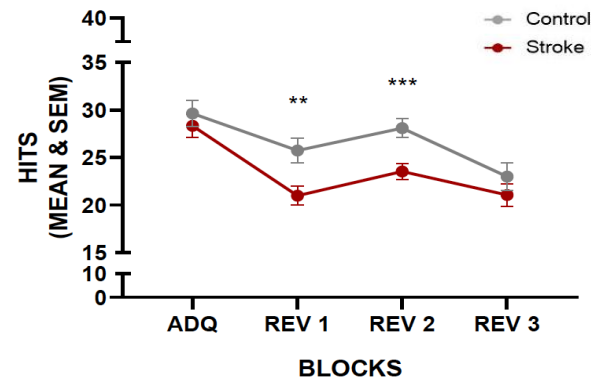
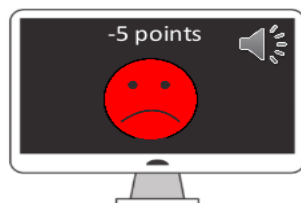
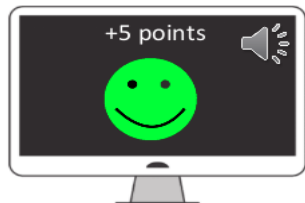
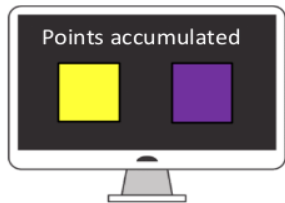
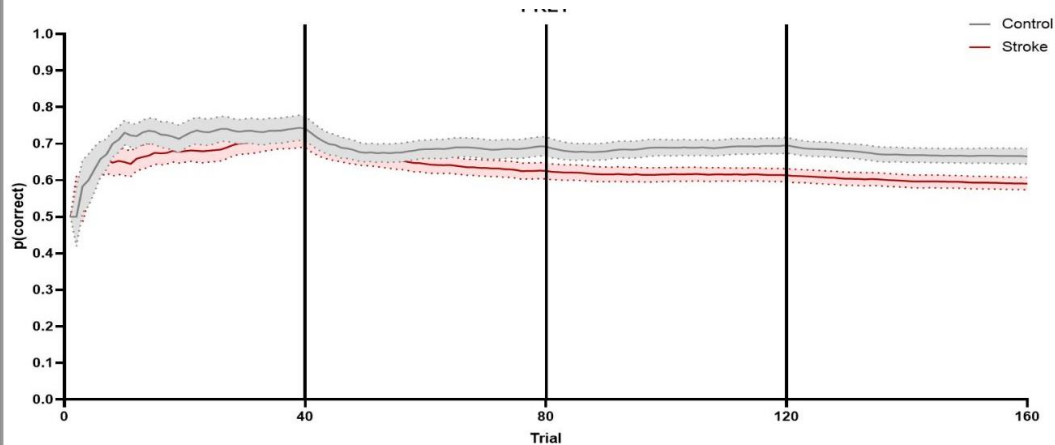
**Tarea de aprendizaje inverso probabilístico (PRLT)**

Toma decisiones impulsivas

**Tarea de Descuento Por Demora (DDT)**



## Tarea de aprendizaje inverso probabilístico



# Disfunción ejecutiva e ictus

Fallos memoria trabajo



Limita aprendizaje, planificación

Alteración control inhibición



CONDUCTA IMPULSIVA

(No adaptada a necesidades/consecuencias)

Déficit flexibilidad cognitiva



CONDUCTA RÍGIDA

(No modulada en función de cambios del medio)

DIFICULTA ADAPTACIÓN SOCIO-LABORAL, FAMILAR TRAS EL ICTUS

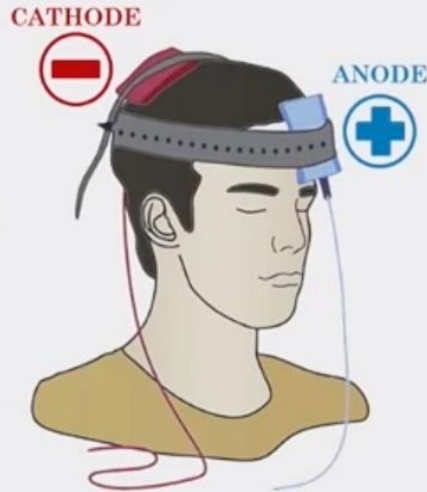
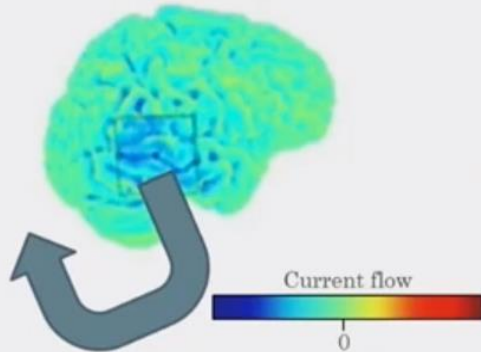
↑ DISCAPACIDAD ↓ CALIDAD DE VIDA

# INTRODUCCIÓN. Estimulación transcranial de corriente directa.

**Corriente directa continua de baja intensidad:** De/hiperpolarización tónica del potencial de reposo de membrana neuronal (No genera potenciales de acción).

## “Cathodal stimulation”

Decrease function (neuronal activity)  
Lowers plasticity (inhibitory)  
i.e. Epilepsy

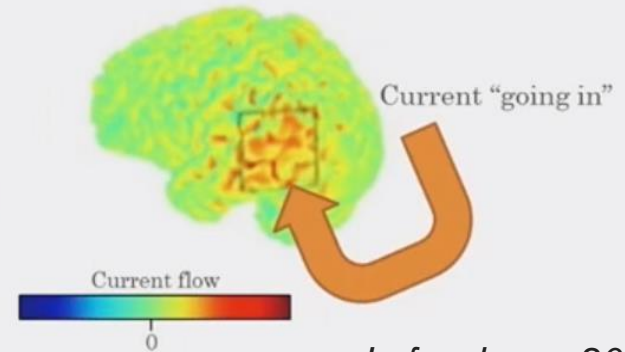


Brain impaired patient  
(pathology, lesion, etc)

1-2 mA . T= 20-40 minutos  
Electrodos 25-35 cm<sup>2</sup>  
Densidad corriente 0.28-0.80 A/m<sup>2</sup>.

## “Anodal stimulation”

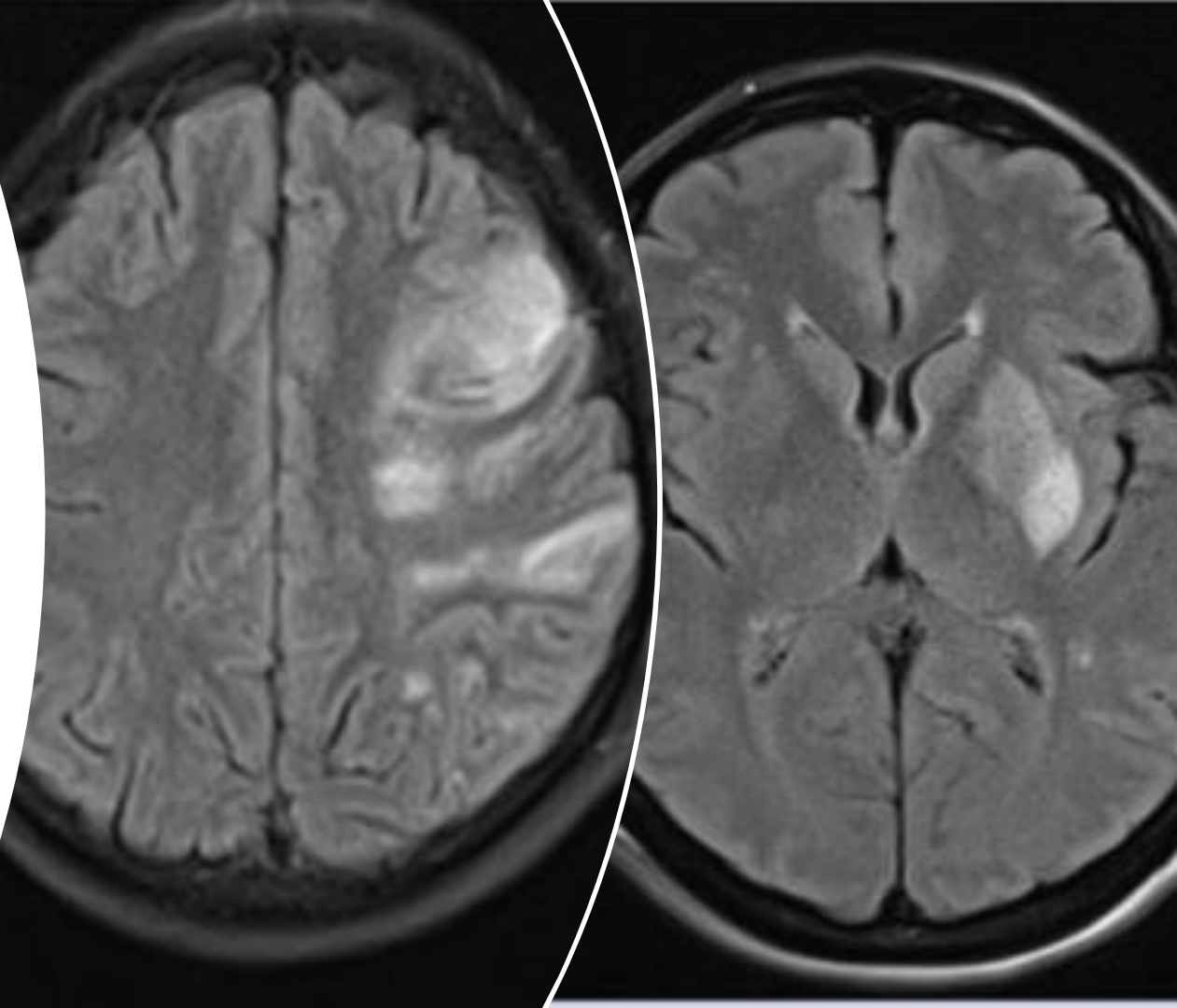
Increase function (neuronal activity)  
Augments plasticity (excitatory)  
i.e. Depression





# HIPÓTESIS

Neuromodulación tDCS +  
entrenamiento cognitivo PRECOZ  
mejorará la disfunción ejecutiva,  
en comparación con la  
estimulación simulada, en  
pacientes con ictus prefrontal o  
afectando a sus principales  
conexiones subcorticales.





# MÉTODOS

Ensayo clínico piloto, unicéntrico, aleatorizado, triple ciego, controlado con estimulación simulada.

Objetivo: 60 participantes (randomización 1:1).

## **GRUPO EXPERIMENTAL:**

- Pacientes con ictus de < 70 años edad y < 3 m de evolución
- Funcionamiento cognitivo subóptimo : <26 puntos en el test de MoCA
- Intervención: tDCS diario durante 2 semanas + entrenamiento cognitivo

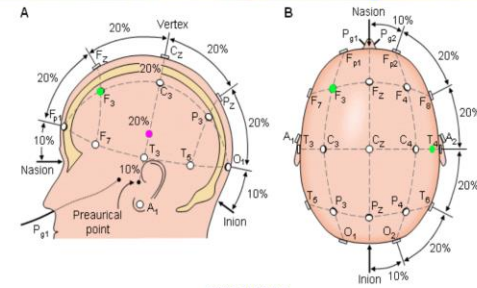
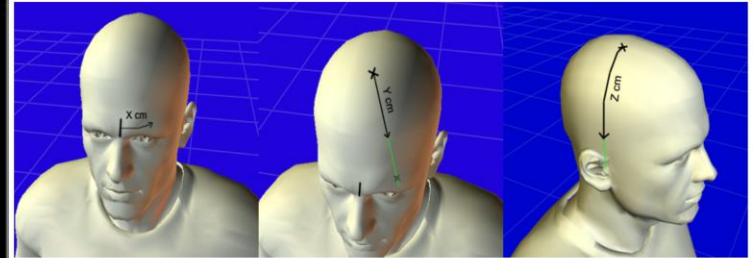
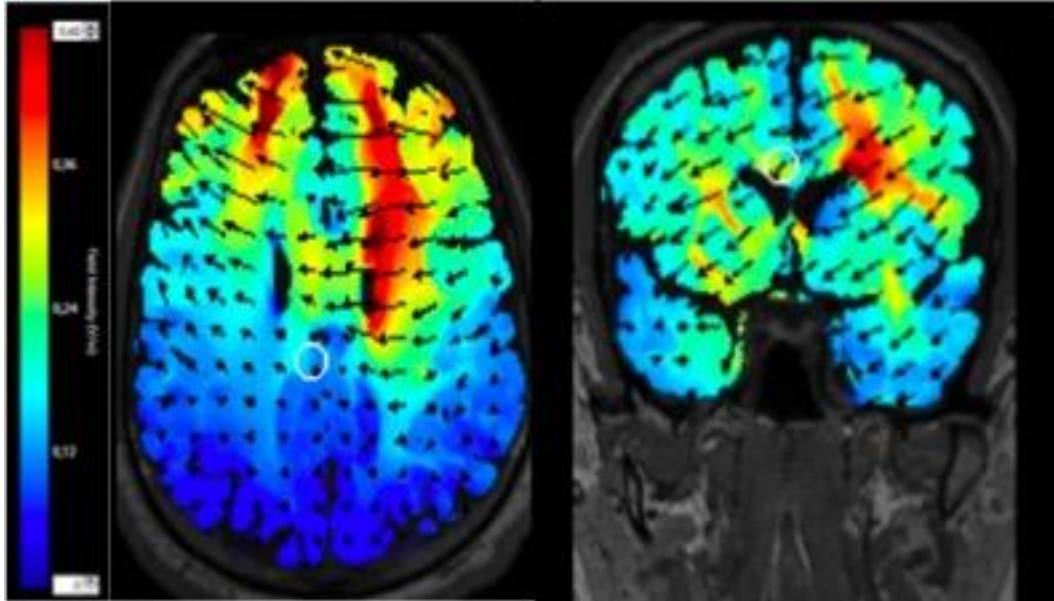
**GRUPO CONTROL:** estimulación control o *sham* + entrenamiento cognitivo

# INTERVENCIÓN

## BA9 BA8 BA42 Location System

Will Beam & Jeff Borckardt  
Web Interface Developed 6/7/2010

(F3) Distance along circumference from midline (X):	(F3) Distance from vertex (Y):	(BA43) Distance from vertex through tragus (Z):
<b>7.60 cm</b>	<b>12.56 cm</b> Adjusted*: 12.91 cm	<b>14.36 cm</b>



NEW PATIENT

Estimulación anodal: CPF dorsolateral izquierda (F3) (electrodo rojo).  
Estimulación cátodo: CPF supraorbitaria derecha (Fp2) (electrodo azul).  
20 minutos

# INTERVENCIÓN

Estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) anodal + Entrenamiento cognitivo



- Tarea N-back
- Go/NoGo
- Aprendizaje de inversión probabilística  
(20 min)

# MAIN OUTCOMES

Test MoCA

Test de Wisconsin abreviado (flexibilidad cognitiva)

Test de los 5 dígitos (control inhibitorio)

Test Digit Span (memoria de trabajo)

Reincorporación laboral

## Outcomes secundarios:

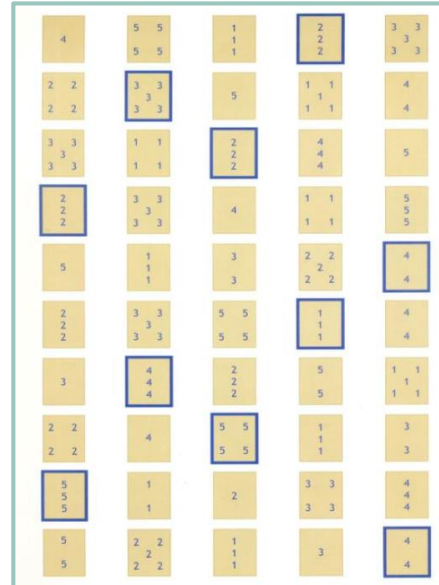
Depresión (BDI-II)

Apatia (AES)

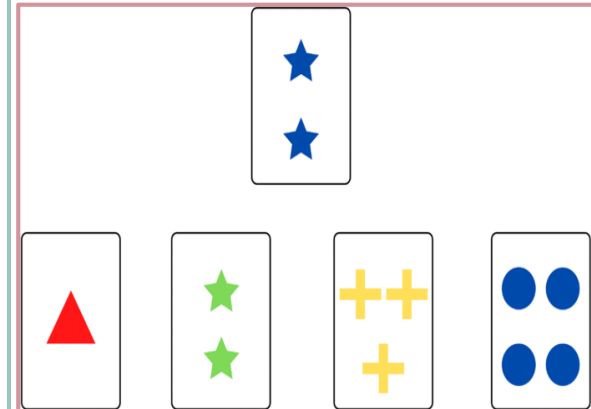
Calidad de vida

Motor: Test 9 clavijas, marcha (25 pies)

Escala Rankin modificada



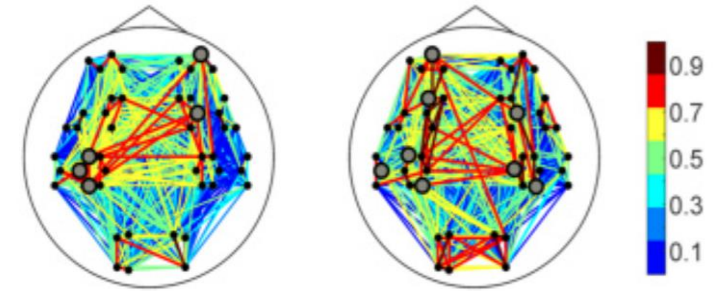
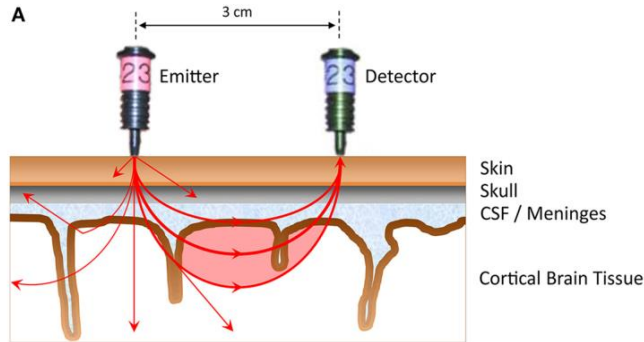
Forward	Backward
Sequences	
5, 8, 2	6, 2, 9
6, 9, 4	4, 1, 5
6, 4, 3, 9	3, 2, 7, 9
7, 2, 8, 6	1, 9, 6, 8
4, 2, 7, 3, 1	1, 5, 2, 8, 6
7, 5, 8, 3, 6	6, 1, 8, 4, 3
6, 1, 9, 4, 7, 2	5, 3, 9, 4, 1, 8
3, 9, 2, 4, 8, 7	7, 2, 4, 8, 5, 6
5, 9, 1, 7, 4, 2, 8	8, 1, 2, 9, 3, 6, 5
4, 1, 7, 9, 3, 8, 6	4, 7, 3, 9, 1, 2, 8



# Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS)

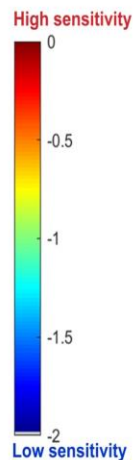
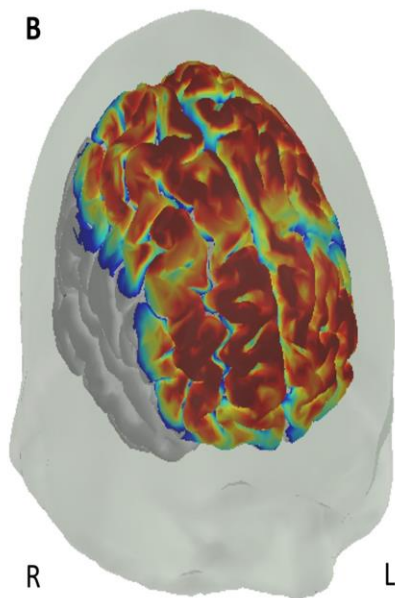
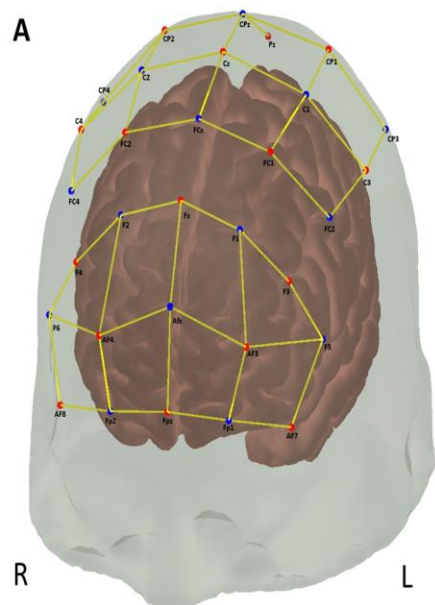
## Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano

- Evalúa cambios en la oxigenación y volumen sanguíneo en relación con la actividad cerebral.
- Emisión de luz infrarroja que es absorbida por la sangre y refleja el espectro la hemoglobina con y sin oxígeno.
- Cambios en Oxi-Desoxi hemoglobina -> Grado de activación cortical cerebral.



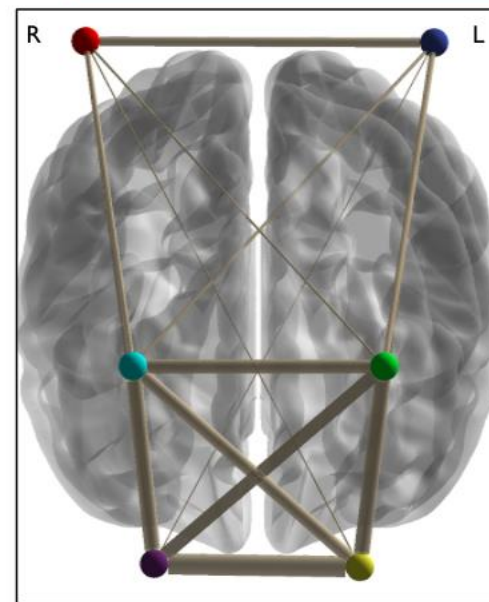


# Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS)



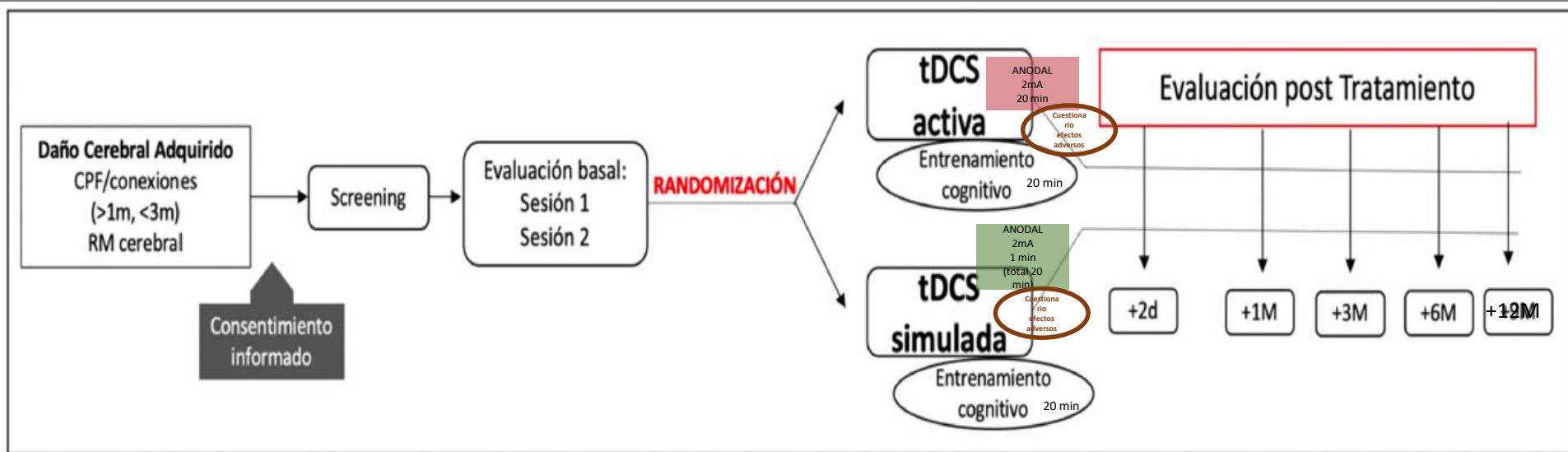
rpPC  
lpPC

rDLPFC  
IDLDPFC  
rOFC  
IOFC



16 x 16 (sources / detectors)  
45 channels (22 prefrontal / 23 Motor)

# DIAGRAMA DE FLUJO DEL ENSAYO CLÍNICO

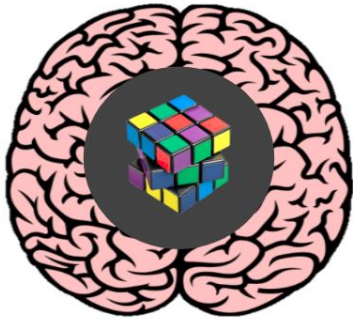


Biomarcadores  
V0, V1



Conectividad  
funcional de reposo  
(fNIRS)



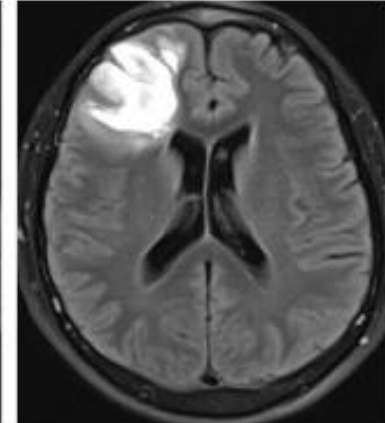
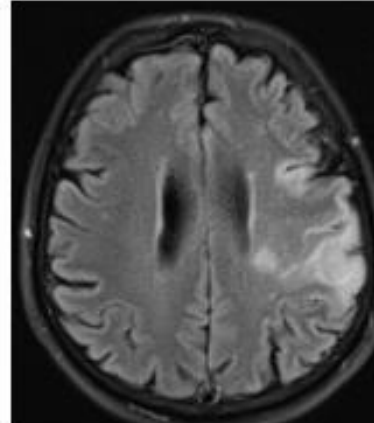
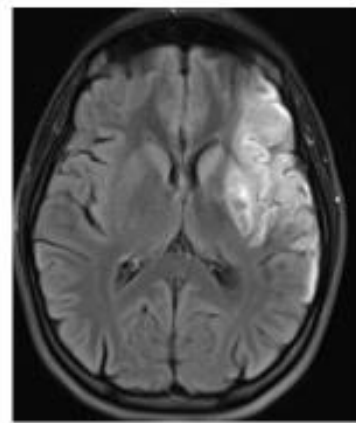
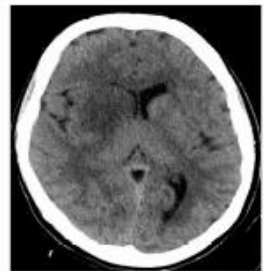
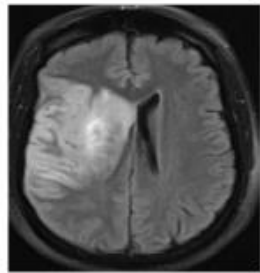
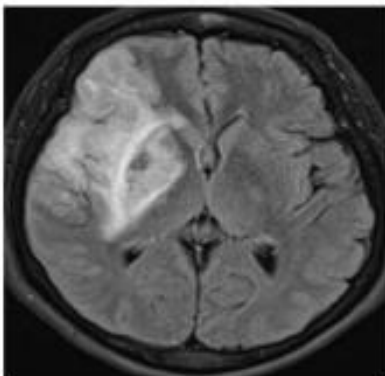
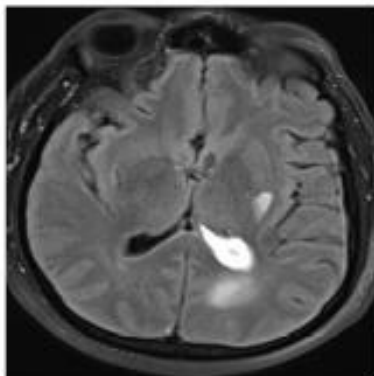
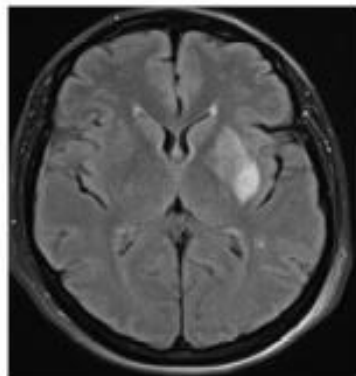
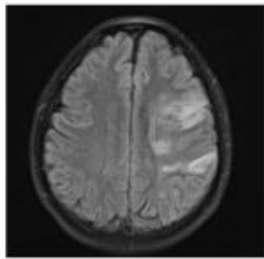
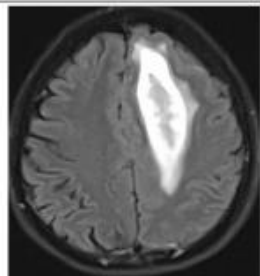


RESULTADOS

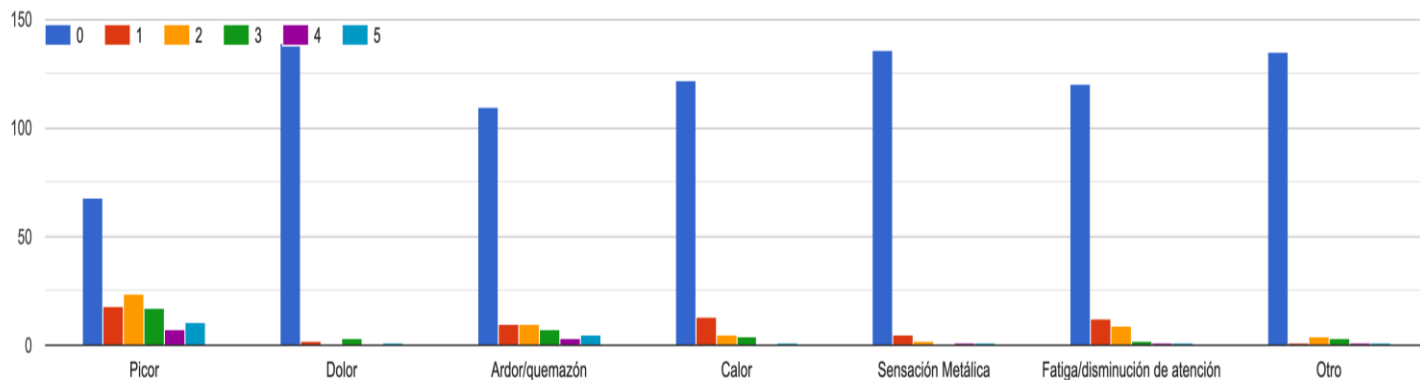
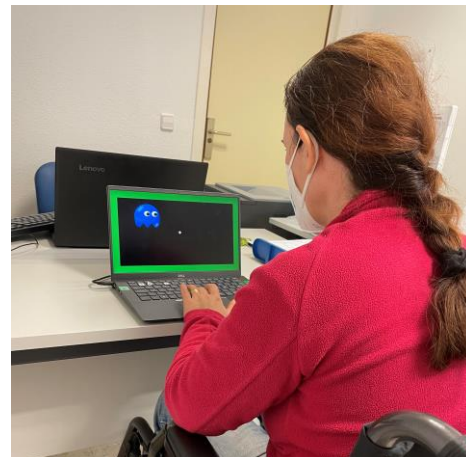
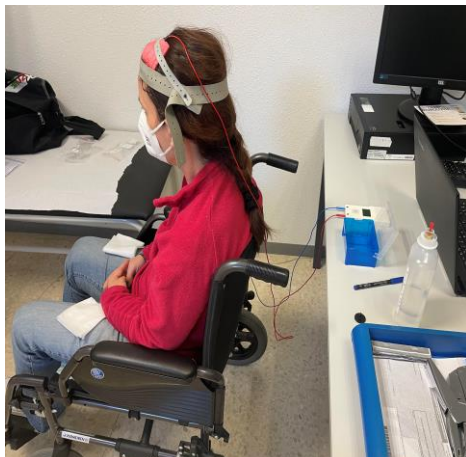
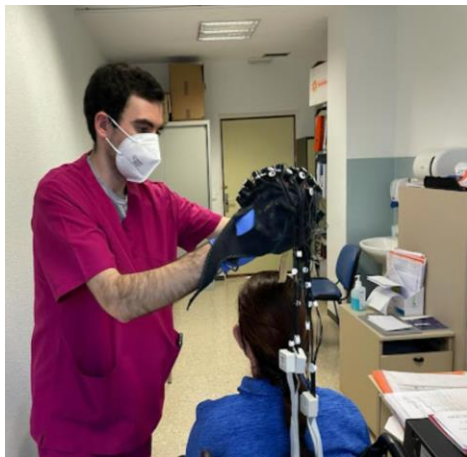
# RESULTADOS: RECLUTAMIENTO

Se han incluido un total de 22 pacientes, 11 hombres y 11 mujeres

Variables	Pacientes (n = 22)
Datos demográficos	
Edad, media (DE)	48,7 (13,6)
Sexo masculino, n (%)	11 (50%)
Comorbilidades y factores de riesgo vascular	
Hipertensión arterial, n (%)	10 (45,5%)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (18,2%)
Dislipemia, n (%)	9 (41%)
Obesidad, n (%)	8 (36,3%)
Tabaquismo activo, n (%)	6 (27,3)
Cardiopatía embolígena, (%)	4 (18,2%)
Datos del ictus	
Escala NIHSS al ingreso, mediana (rango)	8 (2-16)
MoCA, mediana (rango)	19 (17-24)
Tipo de ictus	
Infarto cerebral, n (%)	18 (81,8%)
Hemorragia cerebral, n (%)	3 (13,6%)
Infarto + hemorragia cerebral, n (%)	1 (4,5%)



# RESULTADOS: INTERVENCIÓN



# ENSAYO CLÍNICO MODUL-EXE

## **Ventajas:**

- Primer ensayo clínico que evalúa la eficacia de la tDCS en la mejoría de la disfunción ejecutiva en pacientes con daño cerebral adquirido, limitado a la corteza prefrontal o sus conexiones, en la FASE AGUDA-SUBAGUDA.
- Evaluación del efecto y de las funciones ejecutivas a largo (12 meses)
- Biomarcadores, conectividad funcional

## **Limitaciones:**

- Diseño complejo, evaluaciones largas
- Heterogeneidad de las lesiones: tamaño – hemisferio - subcortical
- Futuros pasos: modelos animales. Estudio multicéntrico

## HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS

### Servicio de Neurología

Patricia Martínez Sánchez (IP RICORS)

Laura Amaya Pascasio

Antonio J Rodríguez Sánchez (biólogo post-doc)

Cristina del Toro Pérez

Miguel Quesada López

Antonio Arjona Padillo

Francisco J. Fernández Pérez

Marina Blanco Ruiz

María Victoria Mejías Olmedo

Irene Andrade Andrade (enfermera)

### Servicio de Psiquiatría

Miguel Soto Ontoso

### Unidad de Investigación Biomédica

Juan Manuel García Torrecillas

Pedro David Urquiza Ortiz



## UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

### Facultad de Psicología

#### CLÍNICA

Pilar Flores Cubos (IP)

José García Pinteño

Ana Sánchez Kuhn

Fernando Sanchez Santed

Pilar Fernández Martín

José Juan León Domene

Cristina Uceda Sánchez

#### BÁSICA

Margarita Moreno Montoya (IP)

Antonio José Rodríguez Sánchez

Natalia de la Heras

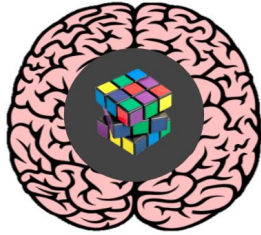
Elena Martín González

### Facultad de Ciencias de la Salud

Tania Romacho Romero



# Muchas gracias



**TORRECÁRDENAS**  
Hospital Universitario



UNIVERSIDAD  
DE ALMERÍA



**RICORS-ICTUS**

  
Instituto de Salud Carlos III