

Efecto de la neuromodulación en un modelo de resistencia a la insulina cerebral

Effect of neuromodulation in a model of cerebral insulin resistance.

Víctor Huggo Córdova Pluma,¹ Diana Gutiérrez Buenabad,² Víctor Zabaneh Campos,³ José Enrique Cruz Aranda⁴

Resumen

OBJETIVO: Explorar patrones con posibilidad de cambio neurocognitivo y afectivo asociados con una intervención de estimulación magnética transcraneal repetitiva en una cohorte longitudinal pre-post anclada en parámetros clínicamente reales.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio longitudinal pre-post llevado a cabo en pacientes con edad media de 68.8 ± 9.3 años. Se evaluaron el desempeño cognitivo mediante seis dominios derivados del NEUROPSI Atención y Memoria y los síntomas afectivos mediante la escala de Hamilton de 17 ítems. Para evaluar el efecto del tiempo y la influencia del estado de respuesta se aplicaron pruebas t pareadas y modelos lineales mixtos, con intercepto aleatorio por participante.

RESULTADOS: Se estudiaron 200 pacientes en quienes se observaron incrementos significativos en todos los dominios cognitivos luego de la intervención, con mayores tamaños del efecto en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas ($d > 1.0$). La orientación mostró un cambio pequeño pero significativo. La puntuación en la HAM-D-17 disminuyó de manera importante ($\Delta = -3.96$; $d = -1.31$). Los modelos mixtos confirmaron un efecto principal significativo del tiempo, sin interacción global tiempo \times dominio ni tiempo \times estatus de respuesta.

CONCLUSIONES: En esta cohorte anclada en parámetros clínicamente posibles, la estimulación magnética transcraneal repetitiva se asoció con mejoras cognitivas globales y disminución de los síntomas depresivos. Los hallazgos apoyan la factibilidad teórica de intervenciones dirigidas a redes frontales en contextos de vulnerabilidad cognitiva asociadas con diabetes mellitus tipo 3 y subrayan la utilidad de modelos longitudinales para los datos faltantes.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; neuromodulación; estimulación magnética transcraneal; deterioro cognitivo; depresión.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate whether repetitive transcranial magnetic stimulation produces measurable cognitive and affective changes in older adults with type 3 diabetes (T3D) using a longitudinal pre-post design.

MATERIALS AND METHODS: A longitudinal pre-post study was conducted including 200 participants (mean age 68.8 ± 9.3 years; 66% women). Cognitive performance was assessed across six domains derived from the NEUROPSI Attention and Memory battery, and affective symptoms were measured using the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. Paired t-tests and linear mixed-effects models with random intercepts were used to evaluate time effects and the influence of responder status.

RESULTS: Significant improvements were observed across all cognitive domains following the intervention, with the largest effect sizes in attention, working memory, and executive functions ($d > 1.0$). Orientation showed a small but significant increase. HAM-D-17 scores significantly decreased ($\Delta = -3.96$; $d = -1.31$). Mixed-effects models confirmed a significant main effect of time, with no significant time \times domain or time \times responder interactions.

¹ Médico internista, Departamento de Medicina Interna y Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

² Psicóloga titular, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

³ Médico pasante del servicio social en investigación, Hospital Ángeles Pedregal, Universidad Anáhuac México, Ciudad de México.

⁴ Médico internista y geriatra, Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Villa Coapa, IMSS, Ciudad de México.

Todos los autores son miembros del Grupo Internacional de Expertos en el Estudio del Síndrome Metabólico.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0000-6105-3980>
<https://orcid.org/0000-0003-4978-9930>

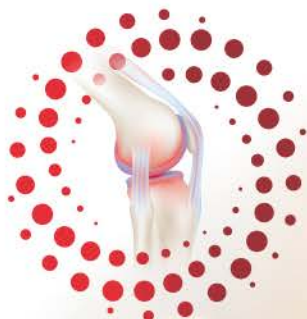
Recibido: noviembre 2025

Aceptado: enero 2026

Correspondencia

Víctor Huggo Córdova Pluma
vhcordova@huggocordova.org

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Gutiérrez-Buenabad D, Zabaneh-Campos V, Cruz-Aranda JE. Efecto de la neuromodulación en un modelo de resistencia a la insulina cerebral. Med Int Méx 2026; 42: e11031.



Mitigal®

Mitiga el dolor

> Celecoxib

Muestra menor riesgo gastrointestinal frente a etoricoxib ⁽¹⁾

> Eficacia comprobada, seguridad cardiovascular respaldada ⁽²⁾

- ✓ Artritis reumatoide
- ✓ Osteoartritis
- ✓ Dismenorrea
- ✓ Lumbalgia
- ✓ Espondilitis anquilosante
- ✓ Dolor agudo



MITG-01AT-25
NO. DE ENTRADA: 2511032002C00067

BIBLIOGRAFÍA:

1. Martin L. et al. (2019). Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2. *Societ e Franc aise de Pharmacologie et de Therapeutique Fundamental & Clinical Pharmacology*; (33): 134-147.
2. Cheng B-R, Chen J-Q, Zhang X-W, Gao Q-Y, Li W-H, Yan L-J, et al. (2021) Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 16(12): e0261239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261239>.

Revisar IPP:



CONCLUSIONS: In this clinically anchored cohort, repetitive transcranial magnetic stimulation was associated with global cognitive improvement and reduced depressive symptoms. These findings support the theoretical plausibility of frontal network-targeted neuromodulation in contexts of cognitive vulnerability linked to diabetes mellitus type 3 and highlight the value of longitudinal modeling approaches in the presence of missing data.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; Neuromodulation; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Cognitive impairment; Depression.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia en el mundo; se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, con una afectación funcional creciente. A pesar de décadas de investigación, la eficacia clínica de muchas estrategias dirigidas a dianas clásicas (por ejemplo, amiloide y tau) ha sido limitada, lo que ha impulsado la búsqueda de marcos fisiopatológicos complementarios que expliquen parte de la heterogeneidad clínica y abran nuevas oportunidades terapéuticas. En este contexto, la hipótesis metabólica, en particular la disfunción de la señalización de insulina y de factores relacionados con el sistema nervioso central, ha cobrado relevancia como posibilidad para entender vulnerabilidades cognitivas y diseñar intervenciones.^{1,2,3}

La idea de “resistencia a la insulina cerebral” propone que, aun en ausencia de diabetes mellitus periférica, pueden haber alteraciones en la señalización de la insulina/IGF en el cerebro que afectan procesos esenciales para la plasticidad sináptica, la homeostasia energética neuronal, la neuroinflamación y para los mecanismos de proteostasis implicados en la depuración de β -amiloide y en la fosforilación de tau.^{2,4} En términos conceptuales, este conjunto de alte-

raciones en la bibliografía está descrito como un fenotipo metabólico de la enfermedad de Alzheimer, a veces denominado diabetes tipo 3, no como un diagnóstico nosológico formal, sino como un modelo explicativo que integra hallazgos moleculares, bioquímicos y neuropatológicos asociados con una disfunción en la vía de insulina/IGF en el sistema nervioso central.^{1,2,4,5} Este marco resulta atractivo porque es coherente con observaciones clínicas de vulnerabilidad selectiva (más que un deterioro global uniforme) en dominios de atención compleja, codificación-evocación mnésica y funciones ejecutivas, procesos que dependen de redes frontotemporales y frontoparietales con alta demanda metabólica.

La evidencia empírica de la relación entre resistencia a la insulina cerebral y gravedad clínica-cognitiva en enfermedad de Alzheimer sigue siendo heterogénea. Las revisiones recientes señalan que si bien existe un cuerpo creciente de hallazgos compatibles con disfunción insulinérgica central, persisten limitaciones metodológicas (definiciones operacionales, medidas indirectas, variabilidad de muestras y desenlaces) que dificultan establecer conclusiones causales o estimaciones robustas del tamaño del efecto.⁵ Esta incertidumbre justifica, por un lado, diseños clínicos con medición neurocognitiva detallada y, por otro, enfoques

analíticos que modelen adecuadamente la variabilidad intrasujeto y el control de datos faltantes, frecuentes en estudios longitudinales con poblaciones mayores.

En paralelo al interés fisiopatológico se ha estudiado la estimulación magnética transcraneal repetitiva como intervención no farmacológica con potencial para modular la excitabilidad cortical y la plasticidad sináptica, con efectos que podrían traducirse en cambios cognitivos medibles.⁶ En la enfermedad de Alzheimer y en el deterioro cognitivo leve, los metanálisis y las revisiones sistemáticas han reportado mejoras en medidas globales y en dominios específicos con ciertos parámetros (frecuencia, sitio de estimulación, sesiones, estimulación multisitio y combinación con entrenamiento cognitivo), aunque con variabilidad importante entre protocolos y calidad metodológica desigual entre estudios.^{7,8,9} La evidencia sugiere que los protocolos de alta frecuencia aplicados a regiones frontales (por ejemplo, corteza prefrontal dorso-lateral) y estrategias multisitio pueden asociarse con mayores beneficios cognitivos en algunos estudios; sin embargo, la bibliografía también hace hincapié en la necesidad de estandarización, personalización y reportes transparentes de parámetros y desenlaces.^{8,9,10}

En guías basadas en la evidencia referentes a la indicación terapéutica de estimulación magnética transcraneal repetitiva, se subraya que la eficacia depende, críticamente, del trastorno objetivo, de la configuración del protocolo y del equilibrio seguridad-beneficio, por lo que extrapolar parámetros sin justificación (por ejemplo, intensidades, frecuencias o patrones no habituales) puede afectar la interpretabilidad y comparabilidad con la bibliografía.⁶

Desde el punto de vista del análisis estadístico, los estudios pre-post y longitudinales en neuropsicología se benefician de enfoques que aprovechen toda la información disponible y

sean robustos ante datos faltantes. Los modelos lineales mixtos permiten modelar la correlación intrasujeto, incluir efectos fijos (tiempo, dominio cognitivo, respuesta clínica) y efectos aleatorios (interceptos por participante), y suelen ser preferibles en comparación con estrategias tradicionales (ANOVA de medidas repetidas) cuando existen mediciones incompletas o cuando se desea flexibilidad en la estructura del modelo.^{11,12,13} Además, existe consenso en la necesidad de reportar de forma clara la especificación del modelo, el manejo de supuestos y la justificación de términos (interacciones, covariables), para favorecer la reproducibilidad y la lectura crítica.^{12,13}

Con base en lo anterior, esta investigación se enmarca en el modelo de diabetes mellitus 3 como resistencia a la insulina cerebral asociada con vulnerabilidad neurocognitiva. Como intervención de referencia utiliza un protocolo de estimulación magnética transcraneal repetitiva aplicado en un escenario pre-post tratamiento. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: evaluar los cambios pre-post en dominios neurocognitivos y en un marcador clínico afectivo (HAM-D-17).^{1,5,6-10,12,13}

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal pre-post llevado a cabo para explorar patrones plausibles de cambio neurocognitivo asociados con una intervención de neuromodulación en un modelo de resistencia a la insulina cerebral (diabetes mellitus tipo 3).

Los principales análisis se hicieron mediante modelos lineales mixtos que permiten controlar adecuadamente los datos faltantes bajo el supuesto de datos faltantes al azar.

Además, se incluyó una variable indicadora de estatus de respuesta al tratamiento: pacientes con y sin respuesta. Se definió “respondedor” al participante con cambio pre-post en el puntaje

cognitivo global compuesto que resultó superior a la mediana del cambio observado en la cohorte. Esta variable se utilizó para modelar heterogeneidad interindividual en la trayectoria cognitiva.

Evaluación cognitiva y afectiva

El desempeño cognitivo se evaluó con el instrumento NEUROPSI Atención y Memoria diseñado para evaluar de manera objetiva las funciones de atención y memoria en personas de 65 a 85 años. Con base en el NEUROPSI se construyeron seis dominios cognitivos compuestos mediante el cálculo de promedios aritméticos por área funcional: orientación, atención, memoria de trabajo, codificación, evocación y funciones ejecutivas.

Los síntomas afectivos se representaron mediante puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17), ampliamente utilizada para cuantificar la gravedad de los síntomas depresivos. Para los análisis se recurrió a la puntuación total y su conversión a percentiles de acuerdo con los criterios clínicos.

Procedimiento

La intervención se basó en un protocolo clínico de estimulación magnética transcraneal repetitiva utilizado en contextos de deterioro cognitivo y demencia, referido de manera general como protocolo "Alzheimer". Los parámetros descriptivos incluyeron 20 sesiones con una intensidad relativa del 90%, estimulación de alta frecuencia, una duración aproximada de 45 minutos por sesión, bobina tipo mariposa, pulso continuo y forma de onda monofásica.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 200 participantes con evaluación basal completa. La edad media fue de 68.8 ± 9.3 años (límites 46 y 101),

con predominio femenino (75.5%). La evaluación posintervención estuvo disponible para 173 participantes (86.5%), con una pérdida de seguimiento del 13.5% restringida al momento post. El modelo mixto permitió incluir todos los casos disponibles con el supuesto de datos faltantes al azar, con lo que disminuyó el sesgo potencial asociado con el abandono. **Cuadro 1**

En la evaluación basal los puntajes de los dominios cognitivos se situaron, mayoritariamente, en límites normativos (media aproximada cercana a 10 en escala normalizada), aunque con variabilidad interindividual moderada. La puntuación media de la HAM-D-17 fue de 15.4 ± 7.8 , compatible con síntomas depresivos leves a moderados, lo que sugiere coexistencia de vulnerabilidad afectiva y cognitiva en la cohorte.

Las comparaciones pre-post mostraron incrementos significativos en todos los dominios cognitivos. No obstante, la magnitud del cambio no fue homogénea. Los mayores tamaños del efecto se observaron en atención ($d = 1.47$), memoria de trabajo ($d = 1.28$) y funciones ejecutivas ($d = 1.29$), lo que indica cambios de gran magnitud estadística y potencial relevancia clínica.

Cuadro 1. Características basales de la cohorte y seguimiento

Variable	Valor
Tamaño muestral, n	200
Edad (años), media (DE)	67.1 (8.3)
Edad (años), límites	47-96
Mujeres, n (%)	151 (75.5)
Hombres, n (%)	49 (24.5)
Respondedores, n (%)	NA (NA)
No respondedores, n (%)	NA (NA)
HAM-D-17 basal, media (DE)	15.0 (7.7)
HAM-D-17 basal, rango	0.39
Evaluación post disponible, n (%)	173 (86.5)
Pérdida de seguimiento post, n (%)	27 (13.5)

Nota: los porcentajes se calcularon sobre N total. La pérdida de seguimiento se restringió al momento post.

Estos dominios comparten una alta dependencia de redes frontoparietales y circuitos dorsolaterales prefrontales, lo que sugiere un patrón de mejoría coherente con intervenciones dirigidas a circuitos ejecutivos. **Cuadro 2 y Figuras 1 y 2**

En contraste, el dominio de orientación mostró un tamaño del efecto pequeño ($d = 0.34$), aunque estadísticamente significativo. Puesto que la orientación suele preservarse relativamente en fases tempranas de deterioro cognitivo y tiene

Cuadro 2. Comparaciones pre-post por dominio cognitivo (t pareadas) y tamaños de efecto

Dominio	n	Pre (M ± DE)	Post (M ± DE)	Δ (pre-post)	t (gl)	p	d
Orientación	173	9.26 ± 1.87	9.36 ± 1.91	0.09	4.19 (172)	< .001	0.34
Atención	173	9.64 ± 1.54	10.19 ± 1.60	0.55	19.75 (172)	< .001	1.47
Memoria de trabajo	173	10.15 ± 2.25	10.65 ± 2.28	0.49	16.52 (172)	< .001	1.28
Codificación	173	9.57 ± 1.92	9.96 ± 1.93	0.39	14.65 (172)	< .001	1.11
Evocación	173	9.72 ± 1.37	10.10 ± 1.43	0.38	14.85 (172)	< .001	1.13
Funciones ejecutivas	173	9.22 ± 1.09	9.70 ± 1.15	0.49	17.50 (172)	< .001	1.29

Nota: se incluyen únicamente pares completos (pre y post) por dominio. $d = d$ de Cohen para muestras pareadas $\Delta/DE\Delta$.

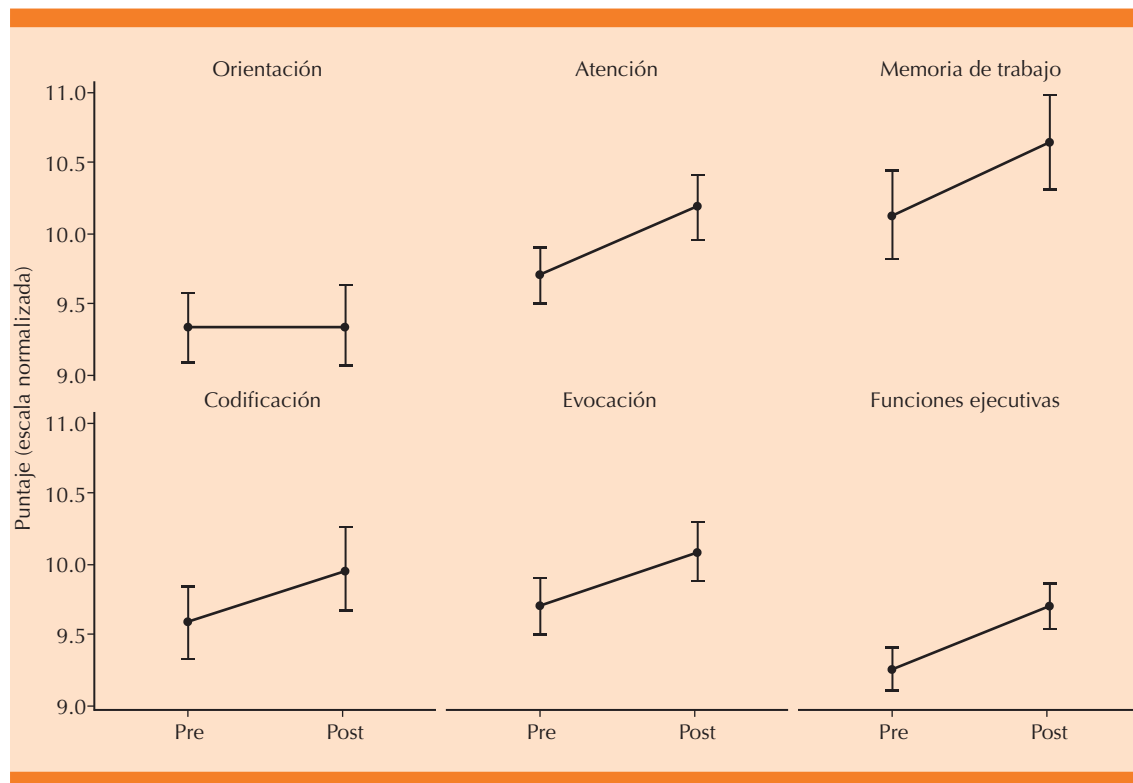


Figura 1. Cambios pre-post en dominios cognitivos. Medias e intervalos de confianza al 95% de los puntajes normalizados en los dominios cognitivos antes y después de la intervención. Se observan incrementos consistentes en todos los dominios, con mayor magnitud en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas.

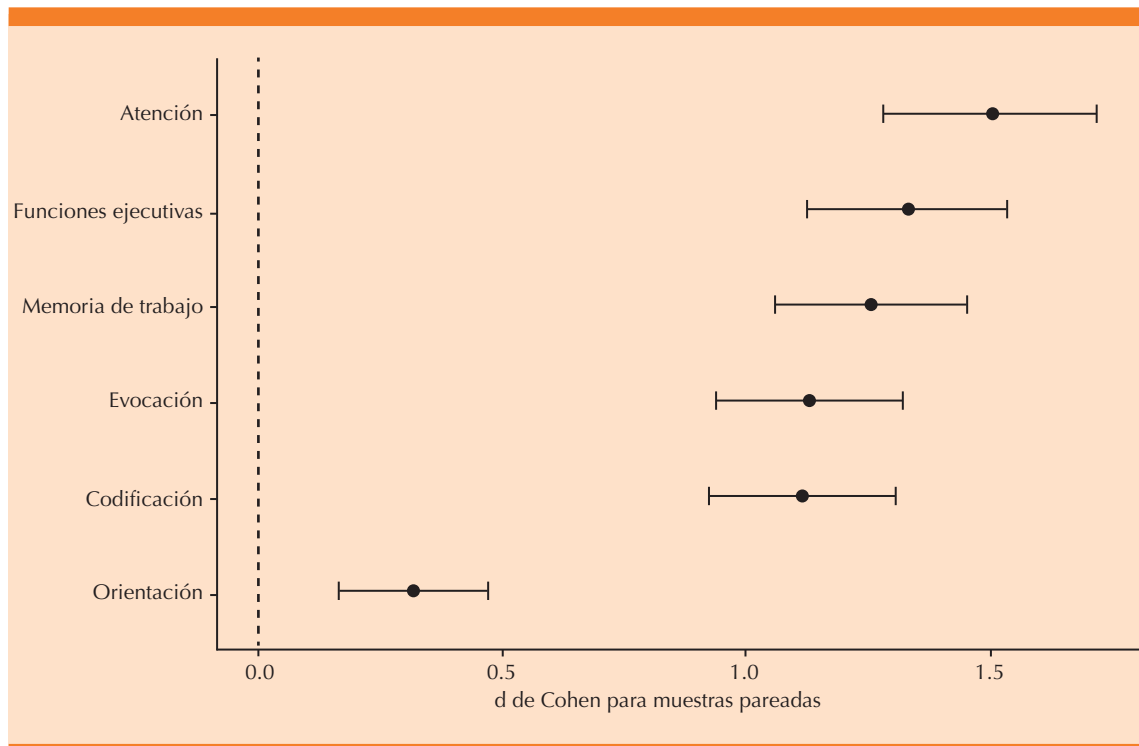


Figura 2. Tamaños del efecto pre-post por dominio cognitivo. Tamaños del efecto (d de Cohen) correspondientes a las comparaciones pre-post en cada dominio cognitivo. La línea vertical indica ausencia de efecto (d = 0). Los dominios atencionales y ejecutivos mostraron los mayores tamaños del efecto.

menor variabilidad basal, la menor magnitud de cambio podría reflejar un efecto techo más que ausencia de repercusión terapéutica. **Cuadro 2**

Los síntomas depresivos mostraron una disminución media de 3.96 puntos en la HAM-D-17 (d = -1.31), lo que corresponde a un tamaño del efecto grande. Esta disminución sugiere que la intervención podría repercutir, simultáneamente, en las dimensiones cognitivas y afectivas, lo que es consistente con la superposición neurobiológica entre redes ejecutivas y circuitos reguladores del estado de ánimo. **Figura 3**

Los modelos lineales mixtos confirmaron un efecto principal robusto del tiempo en el desempeño cognitivo global. La ausencia de una

interacción significativa tiempo × dominio indica que si bien las magnitudes varían, el patrón direccional de mejoría fue consistente entre dominios. Esto refuerza la interpretación de un efecto global en la red cognitiva más que un efecto altamente selectivo en un único dominio.

Al incorporar el estatus de respuesta se observó que los respondedores tuvieron puntajes globalmente más altos; sin embargo, la ausencia de interacción significativa tiempo × respuesta sugiere que la magnitud del cambio fue comparable entre grupos. Esto indica que el estatus de respuesta podría estar capturando diferencias basales o trayectorias individuales previas más que una susceptibilidad diferencial al efecto temporal. **Figura 4**

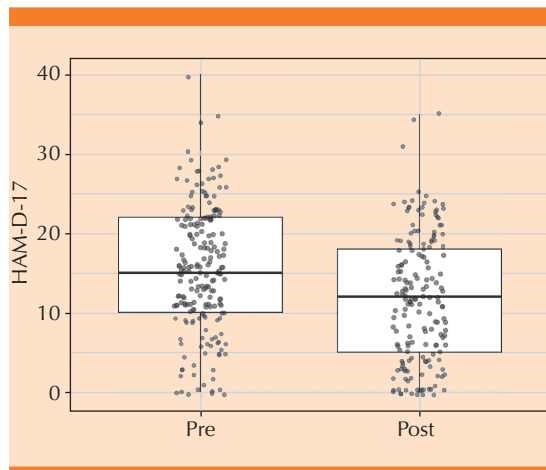


Figura 3. Síntomas depresivos (HAM-D-17) pre y posintervención. Distribución de las puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton (17 ítems) en la evaluación basal y posintervención. Se observa una disminución significativa de los síntomas depresivos luego de la intervención.

En conjunto, los resultados sugieren un patrón de mejoría cognitiva global con mayor sensibilidad en dominios ejecutivos y de atención, acompañado de una disminución significativa de los síntomas depresivos. La consistencia del efecto temporal en modelos longitudinales refuerza la estabilidad del hallazgo, incluso ante la pérdida de seguimiento.

DISCUSIÓN

En los antecedentes se planteó que la resistencia a la insulina cerebral, conceptualizada como diabetes mellitus tipo 3, constituye un marco integrador para comprender la interacción entre alteraciones metabólicas, disfunción sináptica y deterioro cognitivo progresivo. Asimismo, se destacó la vulnerabilidad particular de los circuitos frontales y frontoparietales, así como el interés creciente en la estimulación magnética

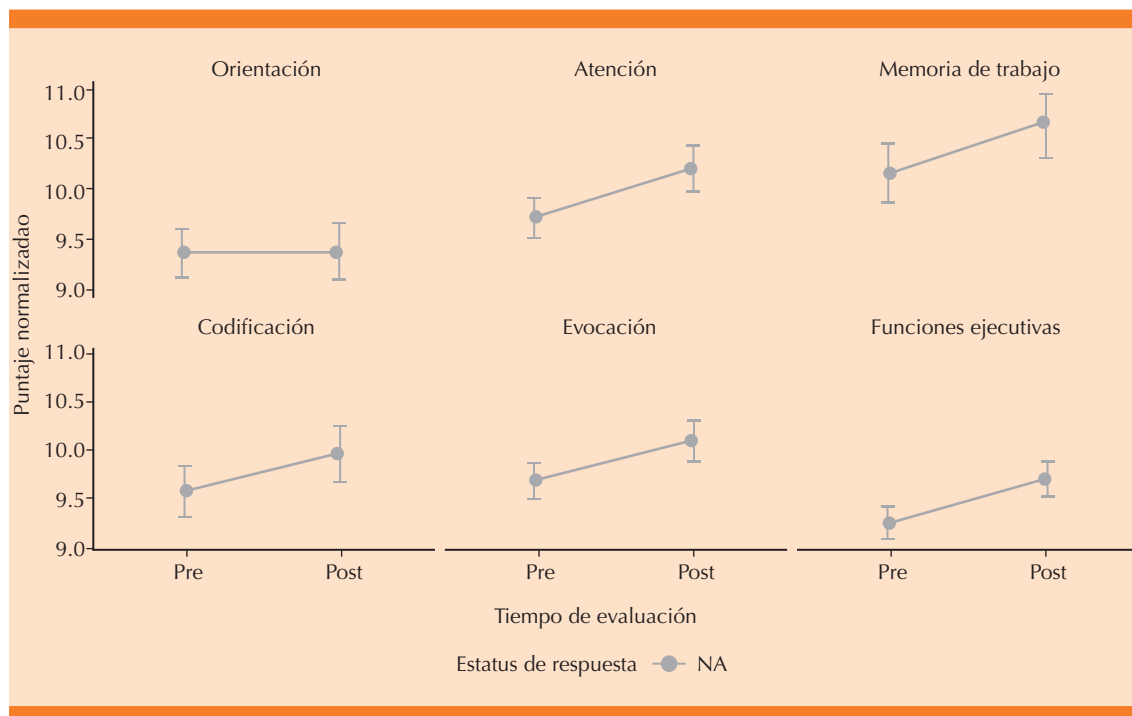


Figura 4. Cambios cognitivos según el estatus de respuesta. Evolución pre-post de los dominios cognitivos estratificada por estatus de respuesta. Si bien los respondedores tuvieron puntajes globalmente más altos, la magnitud del cambio fue comparable entre respondedores y no respondedores.

transcraneal repetitiva como estrategia potencial para modular esas redes. En este contexto, el estudio exploró patrones factibles de cambio neurocognitivo asociados con una intervención de estimulación magnética transcraneal repetitiva y evaluó la utilidad de modelos longitudinales para capturar esa dinámica.

Cambios cognitivos y vulnerabilidad frontal en el modelo diabetes mellitus tipo 3

Los resultados mostraron mejoras cognitivas significativas luego de la intervención en todos los dominios evaluados, con mayor magnitud en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Este patrón es consistente con la hipótesis expuesta en los antecedentes, que plantea que las funciones ejecutivas y de atención representan dominios particularmente sensibles en la diabetes mellitus tipo 3 debido a su alta dependencia del metabolismo energético y de la señalización insulinérgica. La evidencia previa ha demostrado que la resistencia a la insulina cerebral se asocia con alteraciones tempranas en la plasticidad sináptica, el transporte de glucosa neuronal y la conectividad funcional de redes frontales, incluso antes de la aparición de un deterioro cognitivo global manifiesto.^{14,15,16}

Desde esta perspectiva, la mayor magnitud de cambio observada en dominios ejecutivos y de atención resulta neurobiológicamente factible. Estos dominios tienen un mayor margen de modulación funcional en comparación con funciones más cristalizadas, como la orientación, que suelen preservarse hasta etapas más avanzadas del deterioro cognitivo. La menor magnitud de cambio observada en orientación podría reflejar un efecto de techo o la relativa estabilidad de este dominio en fases tempranas, más que una ausencia de efecto de la intervención.

Homogeneidad del efecto y ausencia de interacción tiempo × dominio

El análisis mediante modelos lineales mixtos no mostró una interacción global significativa entre tiempo y dominio cognitivo, lo que sugiere que el efecto de la intervención fue relativamente homogéneo entre dominios. Este hallazgo es congruente con la bibliografía de estimulación magnética transcraneal repetitiva en deterioro cognitivo y demencia incipiente, donde se han reportado mejoras cognitivas globales con diferencias modestas entre funciones específicas.^{17,18,19}

La ausencia de una interacción robusta refuerza la noción de que la estimulación magnética transcraneal repetitiva podría actuar como un modulador de redes distribuidas, más que como una intervención estrictamente focal, particularmente en condiciones caracterizadas por disfunción metabólica cerebral difusa, como la diabetes mellitus tipo 3. Este planteamiento coincide con modelos contemporáneos que conceptualizan los efectos de la neuromodulación como dependientes de la reorganización funcional de redes, más que de la estimulación aislada de regiones específicas.

Heterogeneidad interindividual y estatus de respuesta

Uno de los principales retos en la aplicación clínica de la estimulación magnética transcraneal repetitiva es la marcada heterogeneidad interindividual en la respuesta. En este estudio, el estatus de respondedor mostró un efecto principal significativo en el desempeño cognitivo global, con puntajes consistentemente más altos en los participantes clasificados como respondedores. Sin embargo, no se observó una interacción significativa entre tiempo y estatus

de respuesta, lo que indica que la magnitud del cambio pre-post fue comparable entre respondedores y no respondedores.

Este patrón sugiere que las diferencias entre grupos podrían estar relacionadas con características basales relativamente estables, como la reserva cognitiva o la integridad funcional de las redes cerebrales, más que con una sensibilidad diferencial al efecto de la intervención. Los estudios previos han señalado que las variables estructurales, funcionales y metabólicas influyen de manera significativa en la respuesta a la neuromodulación, lo que contribuye a la variabilidad observada entre individuos.^{20,21,22} En el marco de la diabetes mellitus tipo 3 es factible que la gravedad de la resistencia a la insulina cerebral module el desempeño cognitivo basal y el potencial de recuperación funcional.

Cambios afectivos y su relación con la cognición

Otro hallazgo relevante fue la disminución significativa de los síntomas depresivos luego de la intervención. La depresión es altamente prevalente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, deterioro cognitivo y demencia, y se ha asociado con un mayor riesgo de progresión cognitiva y peor pronóstico funcional. La magnitud del efecto observada en la HAM-D-17 es congruente con la amplia evidencia que respalda la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en el tratamiento de la depresión mayor, incluso en poblaciones con comorbilidad médica.²³⁻²⁶

No obstante, en este estudio los puntajes afectivos se modelaron de manera independiente al desempeño cognitivo para evitar asumir una relación causal directa entre la mejoría del estado de ánimo y los cambios cognitivos. Esta aproximación es consistente con modelos que consideran a la depresión y al deterioro cognitivo fenómenos parcialmente solapados, pero no reducibles uno al otro, particularmente en el contexto de alteraciones metabólicas cerebrales.

CONCLUSIONES

Este estudio exploró los patrones de cambio neurocognitivo asociados con una intervención de estimulación magnética transcraneal repetitiva en un modelo de resistencia a la insulina cerebral (diabetes mellitus tipo 3). Los resultados mostraron mejoras significativas en el desempeño cognitivo global, con mayor magnitud en dominios ejecutivos y de atención, así como una disminución concomitante de los síntomas depresivos.

El análisis mediante modelos lineales mixtos confirmó un efecto robusto del tiempo y evidenció la heterogeneidad interindividual en el desempeño cognitivo, sin interacciones diferenciales marcadas entre dominios. Estos hallazgos respaldan la posibilidad teórica de que intervenciones dirigidas a redes frontales puedan repercutir en dominios vulnerables en el contexto de diabetes mellitus tipo 3 y subrayan la importancia de usar modelos longitudinales adecuados en estudios con pérdida de seguimiento.

REFERENCIAS

1. De la Monte SM. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2 (6): 1101-1113. <https://doi.org/10.1177/193229680800200619>
2. De la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7 (1): 45-61. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-7106>
3. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (5): 2687. <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>
4. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19 (9): 758-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
5. De Oliveira Andrade LJ, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGCL, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2024; 18: e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>

6. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131 (2): 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
7. Liao X, Li G, Wang A, Liu T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 48 (2): 463-472. <https://doi.org/10.3233/JAD-15034>
8. Lin Y, Jiang WJ, Shan PY, Lu M, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2019; 398: 184-91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.038>
9. Xue H, Li Y-x, Xiao Y-s, Fan J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2024; 16: 1383278. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1383278>
10. Menardi A, Dotti L, Rossi S, et al. Transcranial magnetic stimulation treatment in Alzheimer's disease: a meta-analysis of its efficacy as a function of protocol characteristics and degree of personalization. *J Neurol* 2022; 269 (10): 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11236-1>
11. Gueorguieva R, Krystal JH. Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61 (3): 310-317. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.3.310>
12. Meteyard L, Davies RAI. Best practice guidance for linear mixed-effects models in psychological science. *J Mem Lang* 2020; 112: 104092. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2020.104092>
13. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw* 2015; 67 (1): 1-48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
14. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4 (2): 147-52. <https://doi.org/10.2174/156720507780362137>
15. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122 (4): 1316-38. <https://doi.org/10.1172/jci59903>
16. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018; 14 (3): 168-81. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.185>
17. Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2015; 36 (8): 2348-59. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016>
18. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125(11): 2150-206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
19. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2013; 120 (5): 813-19. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1606-6>
20. López-Alonso V, Cheeran B, Río-Rodríguez D, Fernández-del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul* 2014; 7 (3): 372-80. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>
21. Conde V, Vollmann H, Taubert M, Sehm B, et al. Reversed timing-dependent associative plasticity in the human brain through interhemispheric interactions. *J Neurophysiol* 2013; 109 (9): 2260-71.
22. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, et al. Pre-clinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016; 12 (3): 292-323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
23. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (11): 1208-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
24. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011; 168 (4): 35664. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060864>
25. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2013; 43 (11): 2245-54. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>
26. Twisk JWR. Applied longitudinal data analysis for epidemiology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.