

Modelado e Identificación de la Dinámica de Depresión Clínica y Respuesta a Tratamiento

González-Olvera, Marcos A.

Universidad Autónoma de la Ciudad de México

San Lorenzo Tezonco. Mexico City, Mexico, e-mail: marcos.angel.gonzalez@uacm.edu.mx

González-Olvera, Jorge J.

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”, email: jjgonz@gmail.com

Abstract—El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es uno de los principales problemas de salud pública que actualmente está incrementándose, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este trabajo mostramos un nuevo modelo dinámico para el análisis de datos clinimétricos obtenidos del seguimiento de pacientes con TDM, el cual permite evaluar el equilibrio, dinámica y estabilidad, así como la efectividad de diversos tratamientos indicados. El modelo es un sistema no lineal positivo con dos señales de control a identificar que relacionan la intensidad del tratamiento y su relación con los niveles de depresión clínica medidos en la Escala de Valoración de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (EVHED). Para verificar la validez del modelo, se presenta un análisis con 39 pacientes diagnosticados con TDM de acuerdo con el criterio DSM-IV separado en cuatro grupos, incluyendo un grupo control, asignados aleatoriamente en uno de cuatro posibles tratamientos: a) Estimulación Magnética Transcranial repetitiva (EMTr) + escitalopram; b) EMTr + placebo; c) EMTr-falso + escitalopram; y d) EMTr-falso + placebo. Se realizaron evaluaciones clínicas cada semana empleando la EVHED como principal medición con el objetivo de identificar las entradas al modelo empleando un algoritmo de mínimos cuadrados. Los resultados obtenidos muestran que la intensidad y dinámica de los tratamientos del TDM se pueden establecer con un modelo simple no lineal positivo en tiempo discreto. **Palabras clave:** Biomedical systems, Medical applications, System identification, Parameter identification, Least-squares Identification, Nonlinear Models.

I. INTRODUCCIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se define como un trastorno mental caracterizado por una pérdida importante de interés en actividades usualmente placenteras, acompañado por una disminución de la autoestima, y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se proyecta que para el año 2020 se convierta en la segunda causa en la escala de Años Potencialmente Perdidos (DALY, por sus siglas en inglés *Disability Adjusted Life Years*), como lo señala (Murray and Lopez, 1997), que son la *suma de años de vida potencial debidos a mortalidad prematura y años perdidos de productividad a causa de una discapacidad* (de acuerdo con (World-Health-Organization, 2012)).

El TDM se caracteriza, de acuerdo con (APA, 2000), a partir de un temperamento depresivo durante el día, esto es, la incapacidad de sentir placer en actividades típicamente disfrutables, usualmente acompañado de insomnio,

baja autoestima, pensamientos recurrentes de muerte, entre otros síntomas. El riesgo de sufrir TDM durante la vida del individuo varía entre 5% y 10% entre hombres, y entre 5% y 9% para las mujeres. Aquellos que lo sufren suelen incluso mostrar un mayor número de enfermedades físicas que aquellos que no (Coulehan, Schulberg, Block, Janosky, and Arena, 1990), esto es, una alta comorbilidad (Papakostas, 2009).

Su severidad ha sido difícil de evaluar al ser un síndrome asociado con trastornos mentales. Sin embargo, a partir del descubrimiento entre los años 1950 y 1960 de nuevos medicamentos que alteran rápidamente las conductas psicopatológicas, fue necesario desarrollar exámenes que evaluaran los síntomas y eficiencia de los tratamientos. En este sentido, la Escala de Depresión de Hamilton (EDH o HDRS por sus siglas en inglés *Hamilton Depression Rating Scale*) es empleada ampliamente como un instrumento clinimétrico para la medición numérica de la severidad de la depresión mediante la cuantificación de los síntomas depresivos (Hamilton, 1960; Hamilton, 1980). El examen comprende veintinueve preguntas de opción múltiple que evalúan tres o cinco posibles respuestas con escalas que varían de 0 a 2 y 0 a 4 puntos respectivamente. Estas preguntas son contestadas no por el paciente directamente, sino por un médico calificado, con el fin de disminuir el sesgo del resultado o la propia falta de capacidad del paciente en identificar los síntomas evaluados. En cada respuesta, el menor valor (cero) indica el menor rango de severidad, y el mayor valor (2 o 4, dependiendo del número de opciones) valúa el mayor valor. De esta forma, el valor máximo en la escala es de 52 puntos, con un primer corte en 18, que indica el inicio del nivel *moderado* de TDM y 30 indica el inicio del nivel *severo* (Ramos-Brieva *et al.*, 1986; Knesevich, Biggs, Clayton, and Ziegler, 1977). No obstante, dado que la depresión es un trastorno multidimensional que comprende no solo el aspecto cognitivo, sino también factores sociales, de comportamiento y somáticos, cualquier escala tiene límites en evaluar un trastorno tan complejo como el TDM.

En cuanto al estudio del TDM, este ha sido un área de intensa investigación en la comunidad médica, habiéndose desarrollado un gran número de estudios que buscan clarificar sus factores etiológicos. En general, se observa

que algunas de sus causas pueden ser disfunciones en los sistemas neurotransmisores de noradrenalina y serotonina, y varios estudios recientes muestran incluso que los factores de liberación de dopamina y corticotropina muestran cierta correlación con este trastorno (Garlow and Nemeroff, 2004). En paralelo, varios estudios basados en neuroimágenes buscan si existe correlación existente con el TDM, habiendo encontrado comúnmente un decrecimiento en el volumen del lóbulo frontal (Brody, Barsom, Bota, and Saxena, 2001; Drevets, 2001) e incluso una reducción sustancial en el metabolismo del córtex prefrontal (Graff-Guerrero, González-Olvera, Mendoza-Espinosa, Vaugier, and Garcia-Reyna, 2004).

En general, el tratamiento del TDM se ha basado en medicamentos psicoactivos, aunque se recomienda que su empleo sea acompañado de psicoterapia (APA, 2000). Algunos medicamentos antidepresivos comunes son los inhibidores de monoamina-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATCs), inhibidores de recaptación de serotonina selectivos (IRS) -como el escitalopram-, o los inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina, que tienden a incrementar la noradrenalina, la serotonina, y/o los niveles de dopamina en el cerebro (Salin-Pascual, 2008).

Otras formas de tratamiento van desde la terapia electroconvulsiva (ECT), que aunque han sido eficaces para tratar algunos tipos de depresión, aún son controvertidas como un tratamiento general aplicable (Kramer, 1987). De igual forma, se ha propuesto la *luminoterapia* como forma de tratamiento, dada la correlación del TDM con los cambios de estación del año (Robins and Regier, 1991). En el mismo sentido, al ser una enfermedad del ánimo, los tratamientos basados en placebo también han mostrado algún grado de efectividad. Como se puede observar, la investigación en el diagnóstico y tratamiento del TDM es aún un campo abierto.

A medida que la naturaleza del TDM ha sido mejor comprendida por la comunidad, se han probado técnicas novedosas en su tratamiento. Uno de ellos es la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr), la cual se basa en pulsos electromagnéticos de alta energía y corta duración aplicados de manera no invasiva, los cuales provocan microcorrientes focalizadas en zonas específicas de la corteza cerebral. Típicamente, el EMTr se basa en un equipo que consta de una bobina en forma de 8 que, conectada a un circuito electrónico de potencia y rectificadores, puede crear pulsos magnéticos de hasta 2.5 [T] durante 250 μ s con una corriente de hasta 1 kA (Gershon, Dannon, and Grunhaus, 2003; Bohning *et al.*, 2000), como se muestra en la Figura 2a.

Esta técnica mostró en sus primeros años la capacidad de evocar potenciales motrices en el sistema nervioso periférico (Polson, Barker, and Freeston, 1982), y más tarde demostró ser útil en diversos tratamientos y causar un menor impacto en efectos secundarios a aquellos asociados a medicamentos o técnicas invasivas. De esta forma, diversas investigaciones se han centrado en el EMTr al ser una

técnica no invasiva y no basada en medicamentos que emplea un equipo relativamente sencillo, y ha mostrado su utilidad en diversas aplicaciones científicas y clínicas (Rudiak and Marg, 1994). En evaluaciones clínicas, como al EMTr estimula varios grupos de axones neuronales que disparan potenciales de acción (inhibidores, excitadores o neuromoduladores, (Huerta and Volpe, 2009)), se ha empleado como tratamiento para el TDM, en vista de que es posible estimular la corteza prefrontal dorsolateral (CPD), la cual se asocia con estructuras límbicas identificadas como moduladores del ánimo y por lo tanto asociadas con el TDM (Drevets, 2000; Soares and Mann, 1997).

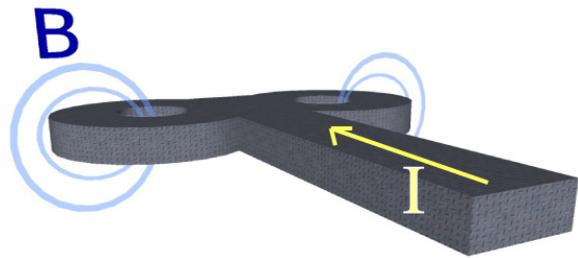


Fig. 1. Bobina en forma de 8 para la EMTr

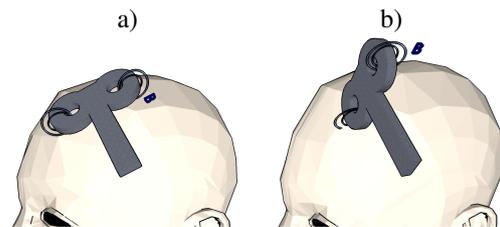


Fig. 2. a.Posición de la bobina para tratar el TDM con EMTr. b.EMTr falso

A la fecha, los parámetros del cambio del TDM varían dependiendo de la fuente consultada, dado que se han empleado diferentes zonas de estimulación, frecuencias e intensidades. Sin embargo, varios estudios muestran que las puntuaciones obtenidas en la EHD mejoran tras un corto tiempo de aplicación, incluso en pacientes que han desarrollado cierto nivel de resistencia a los medicamentos (Pascual-Leone, Rubio, Pallardó, and Catalá, 1996), e incluso se demuestra que existe un cierto efecto placebo al emplearse una estimulación “falsa” (esto es, encendiendo el equipo pero aplicando la bobina de forma que el foco de estimulación se encuentre fuera del volumen craneal, minimizando el efecto de la corriente inducida pero permitiendo al paciente escuchar el funcionamiento del dispositivo; ya que cada pulso va acompañado de un sonido explosivo, similar a un pequeño arco eléctrico), como la mostrada en la Fig 2b). Sin embargo, esta estimulación “falsa” muestra una mucho menor efectividad que la real. Incluso se ha reportado que la variación de la intensidad del campo magnético y/o la frecuencia entre pulsos produce resultados diferentes en los circuitos cerebrales y en estudios

clínicos (George, 2000; Padberg, Haag, Zwanzger, Thoma, Kathmann, Stubner, Hampel, and Moller, 1998; Fitzgerald, Huntsman, Gunewardene, Kulkarni, and Daskalakis, 2006).

Se observa de esta forma que la investigación clínica del tratamiento del TDM es aún un campo abierto, donde se estudian nuevas técnicas y metodologías, y donde los principales problemas recaen en cómo evaluar sus diferencias además de un simple análisis estadístico, así como determinar si sus diferencias pueden ser medidas y comparadas dado un cierto modelo de predicción.

Salvo un mejor conocimiento, los autores del presente trabajo no han encontrado reportado un modelo que permita evaluar la dinámica del TDM cuando existe uno o varios tratamientos, fuera de trabajos que apelan al análisis de electroencefalogramas (EEGs) que emplean modelos caóticos (Pezard, Nandrino, Renault, El Massioui, Allilaire, Müller, Varela, and Martinerie, 1996) y/o analizan los resultados a partir de exponentes de Lyapunov o los potenciales relacionados con eventos (Sanei and Chambers, 2007). Incluso, algunos autores se enfocan en los patrones dinámicos de la depresión bipolar (M. B. Bonsall and Holmes, 2011), sin determinar un modelo que evalúe el tratamiento (Johnson and Nowak, 2002); o analizando estos datos mediante series de tiempo, sin emplear un modelo analítico.

En este trabajo reportamos un modelo novedoso para evaluar la dinámica en el tratamiento del TDM mediante diversos tratamientos basado en el análisis del cambio temporal en la EDH empleando datos clínicos y mostramos una propuesta de evaluación de la efectividad de determinados tratamientos basados en terapia farmacológica y/o EMTr. El modelo obtenido consideramos permite evaluar el nivel de respuesta de dichos tratamientos, así como la velocidad de convergencia hacia el equilibrio de los mismos.

II. MODELO DE LA DINÁMICA DEL TDM

Como se mencionó anteriormente, el TDM es una enfermedad que, al ser diagnosticada por el médico, éste debe seguir determinadas guías clínicas que indican que debe administrar algún tipo de tratamiento que haya sido comprobado como efectivo. En primer lugar, con el fin de establecer el modelo y la respuesta ante un tratamiento, establecemos las principales variables clínicas a evaluar:

- $D_H(t)$: Puntos en la EDH $D_H \in [0, 52]$.
- $u_1(t)$: Rapidez de convergencia del tratamiento, en $\frac{1}{Time}$
- $u_2(t)$: Efecto del tratamiento en el valor final en la EDH en $[HDRS/Time]$

La puntuación en la EDH se obtiene al entrevistar clínicamente a cada paciente con un conjunto de 21 preguntas, donde las primeras 17 contribuyen a la puntuación final de $D_H(t)$, mientras que las preguntas 18 a 21 proveen de información sobre la naturaleza de la depresión y evalúan la existencia de variaciones en los síntomas diurnos o paranoides. El mayor valor en la escala es $\max\{D_H\} = 52$, la cual indica el mayor nivel de depresión medible por la

escala, mientras que $\min\{D_H\} = 0$ indica que no existe TDM medible.

La severidad en los síntomas depresivos, como se observa típicamente en pacientes, tiende a permanecer constante si no se administra tratamiento alguno (esto es, ni medicamentos psicoactivos, EMTr o placebos). Debe tomarse en cuenta que, si un paciente es diagnosticado con TDM, el médico debe, por ética, administrar algún tipo de tratamiento; por lo tanto, esta hipótesis no puede ser demostrada experimentalmente sin violar principios bioéticos. Sin embargo, algunos reportes indican que la EDH puede variar si no se administra tratamiento alguno, por lo que esta condición puede ser considerada en modelos más precisos.

De esta forma, si no se administra tratamiento (esto es, que $u_1(t) = u_2(t) = 0$), entonces el nivel de depresión al momento del diagnóstico $D_H(0)$ debe permanecer constante, es decir $D_H(t) = D_0(0) \forall t$. Además, al haberse observado en varios reportes médicos y de investigación que, una vez iniciado un tratamiento $u_1(t)$, $u_2(t)$, la depresión $D_H(t)$ tiende a cambiar dependiendo de cuál sea éste, así como sus efectos en su velocidad de convergencia y valor final asociado al tratamiento. Es razonable entonces suponer que, si el tratamiento es administrado y entonces interrumpido en algún punto, la depresión permanecerá con pocos cambios a partir de dicha interrupción; lo que puede ocurrir si el paciente decide abandonar el tratamiento o este fue modificado por uno sin efectos.

Por lo tanto, el modelo en tiempo continuo está dado por

$$\dot{D}_H(t) = -D_H(t)u_1(t) + u_2(t) \quad (1)$$

Dada una condición inicial en la EDH $D_H(0) = D_{H0}$, si $u_1(t) = u_2(t) = 0$, se observa que el sistema permanece en $D_H(t) \equiv D_{H0} \forall t$, y por lo tanto la severidad de la depresión permanece constante. Sin embargo, dado un tratamiento efectivo administrado de manera constante $u_1(t) \equiv U_1$ y $u_2(t) \equiv U_2$, entonces el punto de equilibrio se logra en

$$D_H^{eq} = \frac{U_2}{U_1}. \quad (2)$$

No obstante, un determinado tratamiento no puede ser administrado de manera continua, como la EMTr o medicamentos. En el primer caso, las sesiones de estimulación solo pueden ser efectuadas en cada visita del paciente al centro de tratamiento. De igual forma, la cantidad de medicamento solo se modifica en cada entrevista que éste tenga con su médico. En este mismo sentido, la EDH no puede ser aplicada o medida en forma continua sino en cada visita con un médico calificado. Entonces es posible obtener el siguiente modelo en tiempo discreto, obtenido a partir de (1) que asuma un tiempo de muestreo constante (visitas regulares calendarizadas al médico) T_s en $[Tiempo/Muestra]$:

$$\begin{aligned} D_H[k+1] &= (1 - T_s u_1[k])D_H[k] + T_s u_2[k] \\ &= D_H[k] - \alpha_d u_1[k]D_H[k] + \beta_d u_2[k] \end{aligned} \quad (3)$$

donde $\alpha_d \triangleq \beta_d = T_s$.

Una de las principales dificultades recae en la cuantificación de la entrada $u_i[k]$ para diferentes tratamientos, dado que clínicamente es aún complicado establecer una base para medirla. En este caso, dado que ambos parámetros en el modelo α_d y β_d en (4) son conocidos, la intensidad del tratamiento y la velocidad de convergencia pueden ser obtenidos mediante un esquema de regresión.

La dinámica del sistema, al ser determinada por los valores de u_1 and u_2 y asumiendo que dichos valores permanecen constantes durante periodos del tratamiento, pueden ser asociados a un modelo paramétrico de primer orden (con escala de tiempo de una semana), en la forma:

$$D_H[k+1] = (1 - U_1)D_H[k] + U_2, \quad (4)$$

por lo que el único polo del sistema lineal, dado por $(1 - U_1)$, determina la velocidad de convergencia del sistema al equilibrio $D_H = \frac{U_2}{U_1}$.

III. RESULTADOS EXPERIMENTALES

Para validar el modelo, se obtuvieron 39 datos de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, ubicado en la Ciudad de México, los cuales fueron diagnosticados con TDM por un experto y canalizados diferentes tratamientos, divididos en cuatro grupos como se muestra en la Tabla I en una modalidad de doble ciego. El tratamiento indicado como EMTr se aplicó en la corteza dorsolateral prefrontal empleando el equipo *Dantec Magpro* con frecuencia de pulsos de 5 Hz y 100% del umbral motor. Una imagen típica de dicha estimulación se muestra en la Fig. 3. Por su parte, el medicamento dado a los pacientes fue escitalopram fija de 10 mg con dosificación diaria. Finalmente, la EMTr-Falsa fue administrada con la bobina situada a 45° de la superficie craneal, de forma que el paciente pudiese escuchar el sonido característico provocado por la inducción electromagnética. Finalmente, cada evaluación clínica fue efectuada en un esquema de doble ciego (esto es, que ni el paciente ni el médico practicante conocían qué modalidad se encontraban recibiendo). El tratamiento se administró como se muestra en la Tabla I, por lo que el tiempo de muestreo fue de $T_s = 1$; *semana*. Los valores promedio de la EDH para cada grupo de pacientes se muestran en la Fig. 4.



Fig. 3. Aplicación clínica de la EMTr.

Debe notarse que, por razones clínico-éticas, todos los participantes del grupo D fueron retirados de la prueba a la semana 6 y se les administró un tratamiento distinto, indicado por sus médicos responsables. Por lo tanto, para construir este modelo, se consideró que el último valor obtenido en la EDH se mantuvo durante las semanas faltantes.

Grupo	# Pacientes	Tratamiento	
		Weeks 0-3	Weeks 4-9
A	11	EMTr+escitalopram	Escitalopram
B	11	EMTr+placebo	placebo
C	8	EMTr-falso+escitalopram	EMTr-falso+escitalopram
D	9	EMTr-falso+placebo	-

TABLE I
GRUPOS Y TRATAMIENTO

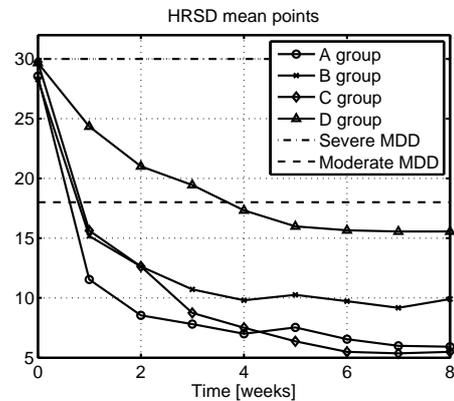


Fig. 4. EDR promedio por grupo. Escala de tiempo en semanas.

Con base en estos datos, se empleó un algoritmo de mínimos cuadrados para determinar los valores correspondientes para $u_1(t)$ y $u_2(t)$, considerando un tratamiento aplicado de manera constante a cada grupo, y que no se efectuó cambio alguno en el mismo dichas semanas (a excepción del grupo indicado previamente). En el caso de los grupos A y B, el tratamiento fue modificado en la 4a semana como se indica en la Tabla I, con el fin de evaluar el efecto *remanente* de cada terapia. Los resultados de la identificación se muestran por su parte en la Tabla II.

Semanas	Entrada	Grupo			
		A	B	C	D
0-3	U_1	0.8170	0.7447	0.5554	0.3586
	U_2	6.3364	8.0747	3.3212	5.3637
4-8	U_1	0.4193	1.0133	0.5554	0.3586
	U_2	2.5459	9.9143	3.3212	5.3637

TABLE II
RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN POR GRUPO

Es interesante notar cómo los valores de U_1 y U_2 cambian en los grupos A y B, indicando que en efecto, las entradas

$u_1[k]$ y $u_2[k]$ cambian cuando el tratamiento es modificado. Sin embargo, los datos parece indicar que es necesario efectuar un mayor número de análisis para determinar el nivel y naturaleza de esta correlación.

Con base en estos resultados, el modelo ya identificado se simuló en paralelo con los datos obtenidos con el fin de comparar su validez. En este caso, el modelo 4 es simulado empleando el mismo valor inicial obtenido en la evaluación de la EDH para cada grupo. Esta comparación se muestra en la Fig. 5, en la Tabla IV el error RMS para cada caso. Se observa de esta forma que el modelo identifica con razonable precisión la dinámica real del tratamiento al administrarse cada tratamiento, y que su efectividad puede ser caracterizada numéricamente.

Por las razones discutidas en la sección anterior, este modelo también puede ser empleado como un modelo de proyección que indique cómo funcionará un determinado tratamiento si éste es administrado constantemente durante un periodo indefinido de tiempo, como se muestra en la Tabla III. Debe notarse que para los grupos A y B se muestran dos proyecciones diferentes, en vista de que el tratamiento fue modificado en la semana 4, pero se efectuó la simulación suponiendo escenarios donde el tratamiento no fuese modificado.

En cualquier caso, el error entre la última evaluación obtenida clínicamente y la proyección efectuada por el modelo difiere en no más de un punto en la EDH, el cual es el valor de cuantización de la escala. Es también interesante notar que, aunque se esperaban valores menores en el tratamiento dado al grupo C (tratado con EMTr-falsa y escitalopram), el emplear EMTr-falsa y un placebo logra un valor ligeramente menor en la escala, en comparación con los 6.0713 puntos obtenidos en el grupo B, se logra una velocidad de convergencia mayor. Las diferencias en la rapidez de convergencia pueden compararse si se emplea el modelo lineal (4) y se analizan los polos obtenidos, los cuales se muestran en la Fig. 6. De igual forma, se puede notar que la efectividad de únicamente entrevistar al paciente y administrar un tratamiento placebo (grupo D) es también efectivo en el tratamiento, aunque con una menor velocidad de convergencia y un mayor valor final de equilibrio en la EDH.

Grupo	Proyectado Sem. 0-3	$D_H^e q$ Sem. 4-9	$D_H(8)$	$D_H^e q - D_H(8)$
A	7.7556	6.0713	5.9091	-0.1622
B	10.08433	9.784	9.091	0.6930
C		5.97	5.5	0.47
D		14.9565	15.55	0.6

TABLE III

EQUILIBRIO ESTIMADO D_H CON TRATAMIENTO CONSTANTE

IV. CONCLUSIONES

En este trabajo introdujimos un modelo no lineal dinámico para el análisis de los datos clinimétricos obtenidos

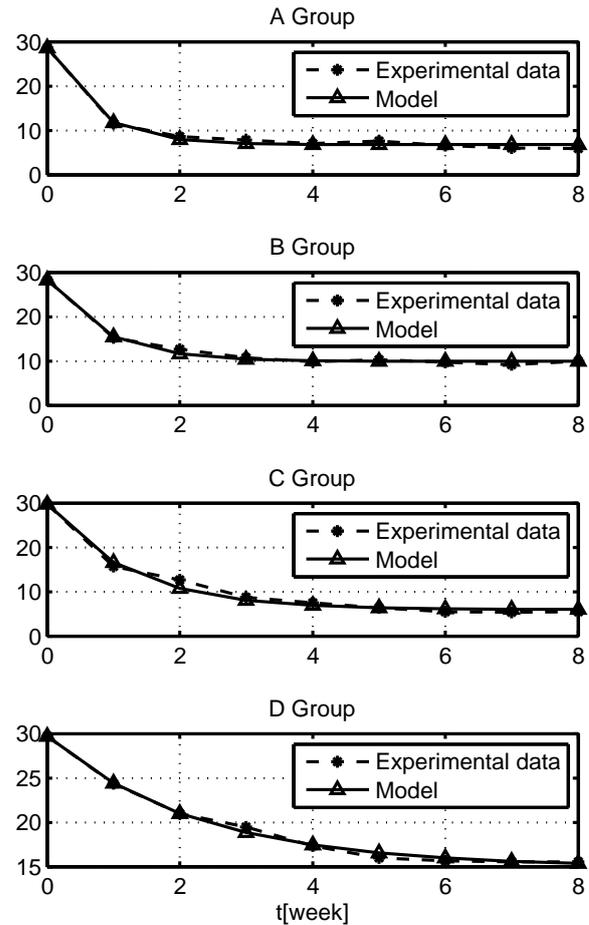


Fig. 5. Comparación de la EDH promedio entre los datos y el modelo

de un seguimiento al tratamiento de pacientes con TDM, mostrando cómo este modelo es capaz de evaluar y reconstruir algunas de las dinámicas presentes en la evolución de esta enfermedad y obtener información acerca de la misma, al mostrarse cómo el modelo empleado en proyecciones corresponde con los datos clínicos. Su empleo numérico fue caracterizado numéricamente, tanto en convergencia como en el puntaje esperado en el equilibrio; sin embargo, es necesario un mayor nivel de investigación para determinar la correlación existente (si la hay) entre los términos de entrada del modelo, así como la evaluación de diferentes tratamientos distintos a los mostrados en el mismo.

V. AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer el financiamiento otorgado al presente trabajo por parte del Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal (ICyTDF), proyecto PIUTE10-141; a la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, proyecto UACM/OAG/ADI/015/2011, y al Instituto

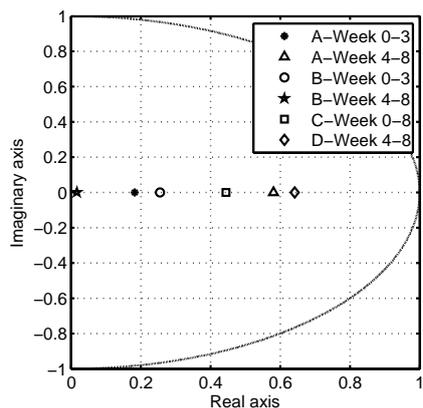


Fig. 6. Polos en cada tratamiento, asumiendo un modelo lineal y tratamiento constante

Grupo	Error-RMS en puntos de la EDH
A	0.35817
B	0.522
C	0.85849
D	0.30251

TABLE IV
ERRORES RMS

Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”, proyecto IC092310.0.

REFERENCES

APA, A. P. A. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. American Psychiatric Publishing, Inc.

Bohning, D. et al. (2000). Introduction and overview of tms physics. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*, pages 3–44.

Brody, A., Barsom, M., Bota, R., and Saxena, S. (2001). Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. In *Seminars in clinical neuropsychiatry*, volume 6, page 102.

Coulehan, J., Schulberg, H., Block, M., Janosky, J., and Arena, V. (1990). Medical comorbidity of major depressive disorder in a primary medical practice. *Archives of internal medicine*, **150**(11), 2363.

Drevets, W. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, **48**(8), 813–829.

Drevets, W. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, **11**(2), 240–249.

Fitzgerald, P., Huntsman, S., Gunewardene, R., Kulkarni, J., and Daskalakis, Z. (2006). A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *International Journal of Neuro-Psychopharmacology*, **9**(6), 655–666.

Garlow, S. and Nemeroff, C. (2004). The neurochemistry of depressive disorders: Clinical studies. *Neurobiology of mental illness (2nd ed., pp. 440–460)*. New York: Oxford.

George, M. (2000). *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Amer Psychiatric Pub Inc.

Gershon, A., Dannon, P., and Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry*, **160**(5), 835.

Graff-Guerrero, A., González-Olvera, J., Mendoza-Espinosa, Y., Vaugier, V., and García-Reyna, J. (2004). Correlation between cerebral blood flow and items of the hamilton rating scale for depression in antidepressant-naive patients. *Journal of affective disorders*, **80**(1), 55–63.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **23**(1), 56.

Hamilton, M. (1980). Rating depressive patients. *Journal of Clinical Psychiatry*.

Huerta, P. and Volpe, B. (2009). Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, **6**(1), 7.

Johnson, S. and Nowak, A. (2002). Dynamical patterns in bipolar depression. *Personality and Social Psychology Review*, **6**(4), 380.

Knesevich, J., Biggs, J., Clayton, P., and Ziegler, V. (1977). Validity of the hamilton rating scale for depression. *The British Journal of Psychiatry*, **131**(1), 49.

Kramer, B. (1987). Maintenance ect: a survey of practice (1986). *The Journal of ECT*, **3**(4), 260.

M. B. Bonsall, S. M. A. Wallace-Hadrill, J. R. G. G. M. G. and Holmes, E. A. (2011). Nonlinear time-series approaches in characterizing mood stability and mood instability in bipolar disorder. *Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences*, pages 1–9.

Murray, C. and Lopez, A. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *The Lancet*, **349**(9064), 1498–1504.

Padberg, F., Haag, C., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Stubner, S., Hampel, H., and Moller, H. (1998). Rapid and slow transcranial magnetic stimulation are equally effective in medication-resistant depression: a placebo-controlled study. In *CINP Abstracts*, volume 21, page 103.

Papakostas, G. (2009). Diagnostic assessment of major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, **70**(4), e09.

Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., and Catalá, M. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, **348**(9022), 233–237.

Pezard, L., Nandrino, J., Renault, B., El Massioui, F., Allilaire, J., Müller, J., Varela, F., and Martinerie, J. (1996). Depression as a dynamical disease. *Biological Psychiatry*, **39**(12), 991–999.

Polson, M., Barker, A., and Freeston, I. (1982). Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing*, **20**(2), 243–244.

Ramos-Brieva, J. et al. (1986). Validation of the castillian version of the hamilton rating scale for depression. *Actas luso-españolas de neurología, psiquiatría y ciencias afines*, **14**(4), 324.

Robins, L. and Regier, D. (1991). *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. Free Press.

Rudiak, D. and Marg, E. (1994). Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, **93**(5), 358–371.

Salin-Pascual, R. (2008). *Neurobioquímica Y Psicofarmacología de Las Enfermedades Psiquiátricas*. Lulu. Com.

Sanei, S. and Chambers, J. (2007). *EEG signal processing*. Wiley-Interscience.

Soares, J. and Mann, J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, **31**(4), 393–432.

World-Health-Organization (2012). Website of the world health organization - depression. http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/.