

J. J. López-Ibor Aliño<sup>1</sup>  
J. I. Pastrana Jiménez<sup>2</sup>  
S. Cisneros Flores<sup>3</sup>  
M.<sup>a</sup> I. López-Ibor Alcocer<sup>4</sup>

# Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en depresión. Estudio naturalístico

<sup>1</sup>Director del Departamento de Psiquiatría Hospital Clínico San Carlos Madrid  
Catedrático de Psiquiatría Universidad Complutense de Madrid

<sup>2</sup>Unidad de Psiquiatría Ibermutuamur - Corporación Mutua Madrid  
Departamento de Terapia Ocupacional Universidad La Salle Madrid

<sup>3</sup>Unidad de Estimulación Magnética Transcraneal Instituto López Ibor

<sup>4</sup>Departamento de Psiquiatría Universidad Complutense de Madrid  
Directora Médico del Instituto López Ibor

La estimulación magnética transcraneal (TMS) es una técnica cuya eficacia va quedando confirmada con la evidencia. La estimulación repetitiva (rTMS) del área dorsolateral prefrontal izquierda (LDLPF) con frecuencias entre 10 y 20 Hz se ha mostrado eficaz en depresión mayor.

En el presente artículo se analizan retrospectivamente los tratamientos realizados mediante TMS sobre LDLPF a 20 Hz con una intensidad del 70% en un protocolo de 10 sesiones sobre 107 pacientes (41 varones y 66 mujeres) por presentar sintomatología depresiva resistente al tratamiento farmacológico en distintas patologías. Los pacientes habían realizado previamente dos intentos psicofarmacológicos adecuados en tiempo y dosis, y en caso de no responder a ningún tratamiento convencional eran considerados candidatos para terapia electroconvulsiva (TEC). El 62,7% eran trastornos del humor, un 13,1% trastornos obsesivo-compulsivos (TOC), un 7,5% eran trastornos cognoscitivos, un 4,7% trastornos de personalidad y un 3,7% fueron trastornos psicóticos. La edad media del grupo fue de 49,98 años (d.e. = 17,09).

Los resultados globales muestran que la TMS aportó algún grado de mejoría en el 48,6%, aunque sólo la mitad, el 24,3% la mantenía más allá de la semana 12. La eficacia por diagnósticos aporta diferencias significativas a favor de los trastornos afectivos; en el caso de los trastornos bipolares en fase depresiva presentan una mejoría del 88,9%, mantenida en el 66,7% de los pacientes tratados. No se encontraron diferencias de eficacia dentro de cada uno de los grupos diagnósticos en función del sexo, edad o presencia de trastornos de la personalidad. La TEC presentó una eficacia similar a TMS en el grupo en el que se tuvo que aplicar en comparación con el grupo general. Se propone la realización de nuevos estudios con la inserción de la TMS en los protocolos

de tratamiento de depresión resistente en un escalón previo a la TEC e incluso sin haber agotado las vías farmacológicas, con las que podría combinarse para su potenciación.

Palabras clave:  
estimulación magnética transcraneal, depresión, TEC

*Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(2):87-93

## Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in depression: naturalistic study

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a technique in which the evidence has been confirming its efficacy. Repetitive stimulation (rTMS) of the left prefrontal dorsolateral (LPFDL) area with frequencies between 10 and 20 Hz has been shown to be effective in major depression.

This article presents the prospective analysis of the treatments performed using TMS on LPFDL at 20 Hz with an intensity of 70% in a protocol of 10 sessions on 107 patients (41 male and 61 female) due to drug treatment resistant depressive symptoms in different conditions. The patients had previously undergone two psychopharmacological attempts with adequate dosage and time, who had been considered candidates for electroconvulsive therapy (ECT) if they did not respond to any conventional treatment. A total of 62.7% had mood disorder, 13.1% obsessive-compulsive disorders (OCT), 7.5% cognitive disorders, 4.7% personality disorders and 3.7% were psychiatric disorders. Mean age of the group was 49.98 years (SD = 17.09).

The global results showed that the TMS provided some degree of improvement in 48.6%, although only half, that is 24.3%, maintained it beyond week 12. Efficacy by diagnoses showed a significant difference in favor of affective disorders. In the case of bipolar disorders in the depressive phase, there was improvement in 88.9%, which was maintained in 66.7% of the patients treated.

Correspondencia:  
Juan José López-Ibor Aliño  
Instituto López Ibor  
C/ Dr. Juan José López Ibor, 2  
28035 Madrid  
Correo electrónico: [jjli@lopezibor.com](mailto:jjli@lopezibor.com)

No differences in efficacy were found within each one of the groups diagnosed based on gender, age or presence of personality disorders. The efficacy of the ECT was similar to the TMS in the group in which it had to be applied in comparison with the general group. New studies are proposed with the inclusion of the TMS for resistant-depression treatment protocols in a step prior to the ECT and even before all the drug treatments had been attempted, combining it with them for their potentiation.

**Key words:**

Transcranial Magnetic Stimulation, Depression, ECT

## INTRODUCCIÓN

La estimulación magnética transcraneal (TMS) es una técnica de implantación progresiva aprobada para su uso en depresión resistente<sup>1</sup> en la Unión Europea, Canadá, Australia y EE.UU. Se trata de un procedimiento bien tolerado y con efectos secundarios poco frecuentes y poco intensos que muy raramente obligan a la retirada del tratamiento en adultos<sup>2,3</sup> o en niños<sup>4</sup>. La TMS, que apenas cuenta con 20 años de antigüedad, fue inicialmente concebida para el estudio no invasivo de la conducción del tracto corticoespinal, raíces medulares y nervio periférico de humanos<sup>5</sup>. Su utilización de forma repetitiva (rTMS) resulta terapéutica en enfermedades neuropsiquiátricas ligadas a alteraciones de la excitabilidad<sup>6</sup>.

El fundamento de la acción terapéutica de esta técnica permanece ligado al principio de inducción electromagnética descubierto por Faraday en 1831 por el que se relacionan la energía eléctrica y los campos magnéticos. De forma simplificada se puede decir que la estimulación magnética transcraneal produce una corriente eléctrica específicamente en zonas concretas del cerebro, que en función del tipo de campo aplicado producirá aumento o disminución de la excitabilidad neuronal. Así, los estudios clásicos de Pascual-Leone<sup>7</sup> propugnaban un aumento de la excitabilidad ligado al aumento de la frecuencia del campo magnético. Sin embargo, estudios recientes<sup>8</sup> señalan que dicho aumento de la excitabilidad se encuentra ligado a un periodo consecutivo de disminución de la excitabilidad de forma refractaria durante unos 30 minutos. Neuroquímicamente la TMS se encuentra asociada a cambios en el metabolismo del triptófano y de la serotonina en áreas límbicas<sup>9</sup> y a normalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF)<sup>10</sup>, como sucede en los tratamientos eficaces de la depresión.

Estudios con TMS sobre la actividad de la corteza reofrontal dorsolateral (DLPF) detectan una asimetría con hipooactivación de la izquierda frente a la derecha<sup>11-13</sup>. Por ello, según las investigaciones de Pascual-Leone (1995) es posible utilizar altas frecuencias (10-20 Hz) sobre el hemisferio izquierdo o bajas frecuencias (1-2 Hz) sobre el hemisferio

derecho para conseguir el mismo efecto de recuperación de la simetría. Múltiples estudios se van abriendo camino sobre la eficacia de esta técnica con altas frecuencias sobre DLPF izquierdo o con bajas frecuencias sobre DLPF derecho<sup>14-16</sup>, incluso en casos de depresión bipolar<sup>17</sup>.

Los efectos secundarios son escasos y de poca importancia, no suelen ir más allá de sensaciones dérmicas atípicas. No se conocen fallecimientos por esta técnica en las más de 10.000 sesiones de tratamiento realizadas<sup>2,3</sup>, por lo que progresivamente van apareciendo estudios que prolongan el periodo de aplicación más allá de las clásicas 10 sesiones iniciales, mejorando los resultados de rescate y de mantenimiento del efecto<sup>17,18</sup>.

Con frecuencia, en la clínica real resulta complicado limpiar de fármacos al paciente, por ello se diseñaron estudios que los incluyeran y se demostró una eficacia similar a ellos, aunque inferior a TEC<sup>19</sup>, que mejoraba cuando se utilizaba de forma conjunta<sup>20</sup>.

Con el fin de optimizar los recursos, se han buscado predictores de respuesta positiva. Entre ellos parece encontrarse la menor edad<sup>21</sup>, la ausencia de comorbilidad ansiosa y la menor duración del episodio actual<sup>22</sup>, determinados polimorfismos del BDNF<sup>23</sup> o la ya señalada asimetría electroencefalográfica prefrontal<sup>24</sup>.

La depresión es una enfermedad que con frecuencia no se presenta aislada, sino como parte de un complejo síndrome. Por ello también se han realizado estudios que demuestran la eficacia en estos casos, como en enfermos de Parkinson con depresión<sup>25</sup>. Síntomas afectivos como la preocupación autista de la esquizofrenia presentó mejoría en algún estudio<sup>26</sup>. En esta enfermedad también se ha señalado su posible utilidad en las alucinaciones auditivas<sup>27,28</sup>, aunque existen estudios discrepantes<sup>29</sup> al respecto. También existen líneas abiertas de estudio de la eficacia de TMS en PTSD<sup>30,31</sup>, de su falta de efecto en trastornos obsesivo-compulsivos (TOC)<sup>32,33</sup> o de la fisiología y posibilidades de tratamiento en trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)<sup>34</sup>. La TMS también ha sido estudiada en campos no psiquiátricos como la disminución del dolor<sup>35</sup> o los tinnitus<sup>36</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

Con el fin de evaluar la verdadera eficacia de la aplicación de la TMS en la práctica clínica real, se decidió reevaluar todos los casos en los que fue aplicada entre enero de 2003 y junio de 2008. De esta forma se puede evaluar su eficacia en distintos diagnósticos del espectro depresivo y en otras patologías sobre las que hay poca información.

Se formularon como criterios de inclusión el ser mayor de 16 años de edad, tener sintomatología afectiva que no respondiera a dos intentos psicofarmacológicos adecuados

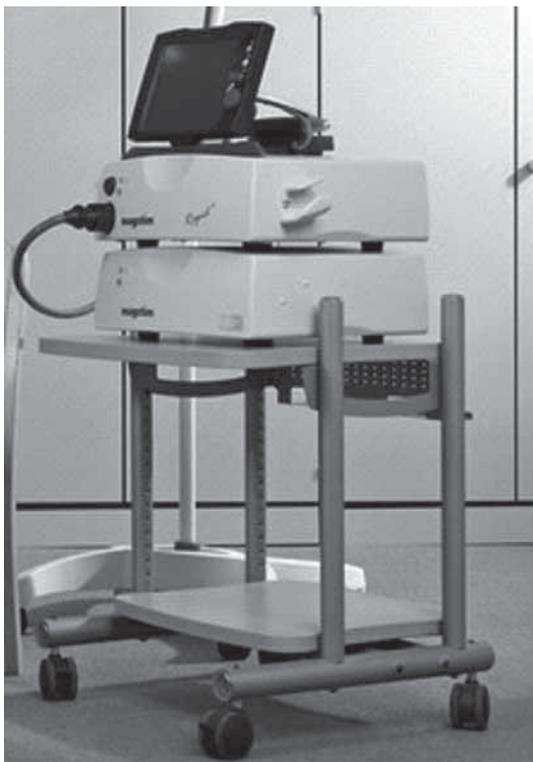


Figura 1 Estimulador magnético transcraneal.

en tiempo y en dosis, la firma del consentimiento informado y la ausencia de criterios de exclusión. Éstos se componían de presencia de patología cerebral irritativa secundaria a las distintas formas de epilepsia o de masas o sangrados intracraneales, además de ser menor de 16 años de edad.

El tratamiento estándar realizado consistía en 10 sesiones, una por día, de estimulación (9,37 de media; desviación estándar [d.e.] = 2,93) con una intensidad del 70% del umbral motor (69,93 de media; d.e. = 2,28) con una frecuencia de señal de 20 Hz (19,49 de media; d.e. = 2,96). La zona intencionalmente estimulada correspondía con el área dorsolateral prefrontal izquierda (LDLPF). El 100% de los pacientes se encontraba en tratamiento farmacológico con distintos antidepresivos y no se realizaron cambios en las 2 semanas previas a la TMS ni en las 4 posteriores. De esta forma el factor fármaco queda aleatorizado y no se considera influyente ni analizable sobre el resultado de la técnica. La máquina utilizada es una Magstim Rapid with Booster Set-up (fig. 1).

La respuesta a la TMS fue considerada en términos clínicos como ausente si no había cambios en la sintomatología afectiva en las 4 semanas posteriores al tratamiento según la valoración del psiquiatra responsable. En la respuesta positiva existían estos cambios y se mantenían más allá de las 12 semanas. La mejoría inestable era la que superaba las 4

Tabla 1	Diagnósticos de la muestra	
Diagnósticos	n	%
<b>Trastornos del humor (afectivos)</b>	<b>68</b>	<b>62,7</b>
Distimia	10	9,3
Trastorno depresivo episodio único	26	24,3
Trastorno depresivo episodio recurrente	22	20,6
Trastorno bipolar	9	8,4
<b>Trastorno obsesivo compulsivo</b>	<b>14</b>	<b>13,1</b>
<b>Trastornos cognoscitivos</b>	<b>8</b>	<b>7,5</b>
Delirium	2	1,9
Deterioro cognitivo	6	5,6
<b>Otros trastornos de ansiedad</b>	<b>9</b>	<b>8,4</b>
Trastorno de ansiedad generalizada	4	3,7
Trastorno conversivo	3	2,8
Trastorno disociativo	1	0,9
<b>Trastornos psicóticos</b>	<b>5</b>	<b>3,7</b>
Esquizofrenia	3	2,8
Trastorno esquizoafectivo	1	0,9
<b>Trastorno adaptativo</b>	<b>1</b>	<b>0,9</b>
<b>Trastorno de personalidad</b>	<b>5</b>	<b>4,7</b>

semanas pero no las 12. La respuesta a la TEC en los casos que precisaron dicha técnica ante la ausencia de respuesta a TMS, fue evaluada de la misma forma.

Con el fin de realizar el estudio estadístico de aplicaron las técnicas adecuadas al efecto mediante el programa informático SPSS 14.0.

## RESULTADOS

El total de pacientes que aceptaron tratarse es de 107, 41 (38,3%) varones y 66 (61,7%) mujeres. La edad media de los pacientes era de 49,98 años ([16-87]; d.e. = 17,09), sin diferencias significativas entre sexos, 50,83 años ([22-87]; d.e. = 18,03) en varones y 49,45 ([16-81]; d.e. = 16,59) en mujeres. Sí existió diferencia significativa entre los trastornos cognoscitivos (76,50 años; [66-87]; d.e. = 7,45) y el resto del grupo ( $t = -9,32$ ;  $p < 0,01$ ). Ningún paciente presentó efectos secundarios a la técnica que obligara a la suspensión del tratamiento de estimulación transcraneal.

Los diagnósticos por grupo más frecuentes fueron los del grupo de los trastornos afectivos (62,7%), tal como se observa en la tabla 1. Le sigue el trastorno obsesivo-compulsivo (13,1%), trastornos cognoscitivos (7,5%), trastornos de personalidad (4,7%) y trastornos psicóticos (3,7%). Aparece diferencia significativa entre sexos en la mayor frecuencia de trastornos cognoscitivos (delirium y demencia) ( $\chi^2 = 18,79$ ;  $p < 0,001$ ) en varones (14,6%) frente a mujeres (3,0%) y en

Tabla 2   Resultados globales y por diagnósticos de estimulación magnética transcraneal					
Resultados tras estimulación magnética transcraneal	n	Mejoría	Mejoría parcial	Mejoría mantenida	No mejoría
Global	107	48,6	24,3	24,3	51,4
Distimia	10	70,0	60,0	10,0	30,0
Trastorno depresivo episodio único	26	46,2	15,4	30,8	53,8
Trastorno depresivo episodio recurrente	22	63,6	18,2	45,5	36,4
Trastorno bipolar	9	88,9	22,2	66,7	11,1
Trastorno adaptativo	1	100,0	100,0	0,0	0,0
Delirium	2	0,0	0,0	0,0	100,0
Deterioro cognitivo	6	16,7	16,7	0,0	83,3
Trastorno disociativo	1	0,0	0,0	0,0	100,0
Esquizofrenia	3	0,0	0,0	0,0	100,0
Trastorno esquizoafectivo	1	0,0	0,0	0,0	100,0
Trastorno de ansiedad generalizada	4	50,0	50,0	0,0	50,0
Trastorno conversivo	3	0,0	0,0	0,0	100,0
Trastorno obsesivo compulsivo	14	35,7	28,6	7,1	64,3
Trastorno de personalidad	5	40,0	40,0	0,0	60,0

Tabla 3   Resultados globales y por diagnósticos tras terapia electro-convulsiva					
Resultados tras terapia electro-convulsiva	n	Mejoría	Mejoría parcial	Mejoría mantenida	No mejoría
Global	20	75,0	40,0	35,0	25,0
Mujeres	15	73,3	46,6	26,7	26,7
Varones	5	80,0	20,0	60,0	20,0
Distimia	1	0,0	0,0	0,0	100,0
Trastorno depresivo episodio único	7	85,7	57,1	18,6	15,3
Trastorno depresivo episodio recurrente	6	83,3	66,6	16,7	16,7
Delirium	2	50,0	0,0	50,0	50,0
Esquizofrenia	1	100,0	100,0	0,0	0,0
Trastorno esquizoafectivo	1	0,0	0,0	0,0	100,0
Trastorno obsesivo compulsivo	1	100,0	100,0	0,0	0,0
Trastorno de personalidad	1	100,0	100,0	0,0	0,0

trastornos afectivos (distimia, trastorno depresivo episodio único o recurrente, y trastorno bipolar episodio depresivo) ( $\chi^2=13,64$ ;  $p < 0,001$ ) en mujeres (72,73%) frente a varones (46,34%). La presencia de trastornos de personalidad, fue del 22,4%, sin diferencias por sexos en general ni en particular en ninguno de los diagnósticos del eje I.

El resultado de la TMS, considerado de forma global, proporciona algún tipo de mejoría en el 48,6%, que resulta estable en el 24,3%. Los resultados por diagnósticos (tabla 2) muestran mayor eficacia de esta técnica en los trastornos afectivos ( $\chi^2= 8,92$ ;  $p < 0,01$ ), especialmente en depresión recurrente y en trastorno bipolar. De hecho, en el trastorno bipolar la mejoría alcanza el 88,9%, que resulta estable en el 66,7%. En ninguno de los trastornos

afectivos se pudo encontrar diferencia en la eficacia de la TMS en función del sexo o de la presencia de trastornos de la personalidad.

Los resultados de la TMS en caso de presencia de trastornos de personalidad, como diagnóstico principal o como patología comórbida (tabla 2), no tuvieron disminución de eficacia estadísticamente significativa ni considerando el grupo general ni los grupos diagnósticos de mayor eficacia, como los trastornos afectivos, aislados o conjuntamente.

La TEC (tabla 3) se aplicó a un total de 20 pacientes, 15 mujeres y 5 varones, con un resultado global de mejoría del 75,0%, que resulta mantenida en el 35,0%. En los trastornos depresivos fue requerido en 7 de los 26 episodios

únicos y en 6 de los 22 episodios recurrentes, sin mostrar cambios significativos en la distribución por sexos entre los tratamientos aplicados. En los trastornos afectivos la TEC proporcionó mejoría en el 84,6%, que resultó mantenida en el 17,5% de los casos. No se pudieron apreciar diferencias significativas en el resultado de la TEC entre las distintas patologías.

## DISCUSIÓN

Los estudios retrospectivos, especialmente los naturalísticos, no permiten controlar muchas de las variables que escapan al control que se puede ejercer en los ensayos clínicos. Sin embargo, permiten la realización de grupos con tamaño muestral mayor y tomar una idea más real de la verdadera eficacia de una técnica. Así, aunque se podrían realizar grupos más controlados y dirigidos, la criba eliminaría comorbilidad o la consideración del factor tiempo en forma de mejoría estable y la respuesta posterior a otros tratamientos en casos no respondedores. Nuestro estudio nos ha permitido estudiar con claridad la importancia del factor tiempo y la estabilidad de la respuesta positiva a la TMS.

La zona estimulada, la corteza DLPF izquierda, y la forma de estimularla, con alta frecuencia, es la más utilizada en los ensayos clínicos realizados en patología depresiva<sup>14,15,18</sup>. Progresivamente, tras haber quedado demostrada la eficacia de la TMS, los estudios que se realizan tienden a buscar la secuencia en la que insertar la técnica dentro del protocolo, por lo que incluyen la utilización de fármacos, tal como se hace en la práctica clínica real<sup>19,20</sup>. Por ello creemos que nuestro protocolo de tratamiento mediante la TMS se encuentra avalado por la literatura al respecto.

Nuestro grupo tiene una edad similar a la de los otros estudios en depresión<sup>14,15,18-20</sup> o en otras patologías<sup>26,29,32,33</sup>. Pese a que la edad es considerada como factor pronóstico negativo para la eficacia de la TMS<sup>21,22</sup>, no hemos podido replicar esta observación, ni siquiera cuando purificamos los grupos por diagnósticos y lo analizamos en los de mayor eficacia, como los trastornos afectivos. Es posible que la edad como factor pronóstico negativo encontrado en otros estudios sea un factor de confusión asociado a la presencia de síntomas afectivos precoces en el inicio de un futuro trastorno cognoscitivo. Tampoco hemos encontrado importancia pronóstica en el resultado de la TMS a la presencia de trastorno de la personalidad como diagnóstico principal o secundario. Da la sensación de que el mecanismo de acción de la TMS está muy ligado a la fisiopatología del trastorno depresivo, como apuntan los factores pronósticos encontrados en los estudios de Cheeran<sup>23</sup> y Funk<sup>24</sup>.

En los ensayos clínicos realizados en depresión con la TMS como técnica única<sup>14,15,18</sup> se restringe el tratamiento

únicamente a los diestros. Dado el rango de edad de la muestra<sup>37,38</sup> y la irregularidad en la distribución de zonas reguladoras<sup>39-42</sup> o su intercomunicación en los zurdos<sup>43-45</sup> se decidió no estimar la dominancia de los pacientes. En esta franja de edad existe una alta prevalencia de zurdos contrariados en la población española debido a factores educacionales tendentes a la corrección de la zurdera en pos de una supuesta normalización social<sup>37,38</sup>. Por ello hay que considerar en esta población que la lateralización en las tareas no correlaciona adecuadamente con la lateralización cerebral.

Los resultados obtenidos en nuestra experiencia concuerdan con la literatura sobre el tema. Así, la práctica ausencia de efectos secundarios registrados en los ensayos clínicos<sup>2,3</sup> se mantiene en el nuestro, en el que no se tuvo que retirar ningún tratamiento por intolerancia. Por otro lado, la baja eficacia global que registramos, parece deberse a que la TMS sobre el síntoma depresivo independientemente de la enfermedad en la que se presente no resulta efectiva. Especialmente cuando nos centramos en técnicas en las que se vienen obteniendo resultados negativos, como el TOC o los cuadros psicóticos, tal como resulta en los estudios previos<sup>26,29,32,33</sup>.

Los resultados positivos en el grupo de los trastornos afectivos resultan similares a los de los estudios con TMS en depresión<sup>14-16,35</sup>. Es especialmente significativa la eficacia que se presenta en nuestra serie en las fases depresivas del trastorno bipolar, como sucede en el trabajo de Dell'Osso<sup>17</sup>. De acuerdo con dicho trabajo, la magnífica tolerancia de la técnica y la eficacia, es posible plantear la utilización de la TMS como tratamiento de mantenimiento en la prevención de recaídas en fase depresiva o en una secuencia precoz de dicho tratamiento.

En nuestro esquema de tratamiento la TMS se sitúa previa a TEC. Si atendemos a los resultados globales, la TEC parece superior a TMS, pero cuando analizamos su eficacia por diagnósticos, no apreciamos diferencia con TMS en los trastornos afectivos. Por ello, dada la baja prevalencia de efectos secundarios de la TMS y sencillez de aplicación se debiera plantear su utilización de forma previa a TEC, tal como se viene proponiendo previamente<sup>16,19</sup>. Precisamente por los mismos motivos no sería preciso esperar a más de 3 tratamientos farmacológicos adecuadamente realizados, incluyendo la potenciación farmacológica, para plantear la estimulación magnética.

## CONCLUSIONES

La TMS es una técnica segura y fiable que no comporta efectos secundarios ni complicaciones de gravedad, lo que la convierte en una técnica de fácil aplicación, en especial cuando se la compara con TEC.

La estimulación del área prefrontal dorsolateral del hemisferio izquierdo (LDLPF) mediante TMS en pacientes con síntomas depresivos es más eficaz si éstos corresponden a trastornos afectivos que sí corresponden a otras patologías.

La TMS sobre LDLPF muestra una eficacia similar a la de TEC en los trastornos afectivos en los que se tuvo que aplicar.

Por todo ello la TMS podría insertarse en los protocolos de tratamiento de la depresión resistente en un paso previo a TEC, incluso de forma coadyuvante a un tercer ensayo farmacológico adecuado. A tal efecto puede ser interesante la identificación de áreas a estimular o inhibir mediante la utilización de técnicas diagnósticas de neuroimagen.

Es preciso seguir realizando estudios, tanto naturalísticos como el actual, como ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y con muestras grandes que confirmen los datos aquí aportados y que puedan confirmar posibles factores de pronóstico positivo o de respuesta negativa.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:174-181.
- Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:222-32.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16.
- Frye RE, Rothenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial Magnetic Stimulation in child neurology: Current and Future Directions. *J Child Neurol* 2008;1:79-96.
- George MS, Belmaker RH. *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. Arlington: American Psychiatric Publishing Inc., 2007.
- Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007;68:484-8.
- Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala, M D. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-43.
- Bestmann S. The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. *Trends Cogn Sci* 2008;12:81-3.
- Sibon I, Strafella AP, Gravel P, Ko JH, Boonij L, Soucy JP, et al. Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers: effects on brain 11C-alphaMtp trapping. *Neuroimage* 2007;34:1658-64.
- Lang UE, Hellweg R, Gallinat J, Balbouj M. Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: no effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum. *J Affect Disord* 2008;10:255-8.
- Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgement: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:369-76.
- Lefaucheur JP, Lucas B, Andraud F, Hogrel JY, Bellivier F, Del Cul A, et al. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res* 2008;42:389-98.
- Fitzgerald, PB, Sritharan A, Daskalakis ZJ, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression *J Clin Psychopharmacol* 2007;5:488-92.
- Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:187-94.
- Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:179-86.
- López-Ibor JJ, López-Ibor MI, Pastrana JL. Transcranial magnetic stimulation. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:640-4.
- Dell'Osso B, Carlo Altamura A. Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy. *World J Biol Psychiatry* 2008;1-4.
- Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, Janicak PG, Lisanby SH, Maixner DF, et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:441-51.
- Thase ME, Demitrack MA. Evaluating clinical significance of treatment outcomes in studies of resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2008;63:138s.
- Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:41-7.
- Fregni F, Marcolin MA, Mycowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:641-54.
- Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:522-34.
- Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *Am J Physiol* 2008;586:5717-25.
- Funk AP, George MS. Prefrontal EEG asymmetry as a potential biomarker of antidepressant treatment response with transcranial magnetic stimulation (TMS): a case series. *Clinical EEG Neurosci* 2008;39:125-30.

25. Epstein CM, Evatt MI, Funk A, Girard-Siqueira L, Lupei N, Slaughter L, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2189-94.
26. Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, McQueen S, Segrave R, Kulkarni J, et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimulat* 2008;1:27-32.
27. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:416-21.
28. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:119-22.
29. Chung YC, Im ES, Cho GH, Ko MH. Second run of transcranial magnetic stimulation has no effects on persistent auditory hallucinations. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:48-50.
30. Osuch EA, Benson BE, Luckenbaugh DA, Geraci M, Post RM, McCann U. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: A preliminary study. *J Anxiety Disord* 2009;23:54-9.
31. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004;161:515-24.
32. Prasko J, Pasková B, Záleský R, Novák T, Kopeček M, Bares M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:327-32.
33. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007;37:1645-9.
34. Schneider M, Retz W, Freitag C, Irsch J, Graf P, Retz-Junginger P, et al. Impaired cortical inhibition in adult ADHD patients: a study with transcranial magnetic stimulation. *J Neural Transm* 2007;72 (Suppl):303-9.
35. Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. Transcranial magnetic stimulation reduces pain in patients with major depression: a sham-controlled study. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:378-81.
36. Eichhammer P, Kleinjung T, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. TMS for the treatment of chronic tinnitus: neurobiological effects. *Prog Brain Res* 2007;166:369-75.
37. Meng LF. The rate of handedness conversion and related factors in left-handed children. *Laterality* 2007;12:131-8.
38. Galobardes B, Bernstein MS, Morabia A. The association between switching hand preference and the declining prevalence of left-handedness with age. *Am J Public Health* 1999;89:1873-5.
39. Estévez González A, García Sánchez G, Junqué C. Neuropsicología de la zurdera: conocimientos actuales. *Rev Neurol* 1996;24:515-22.
40. Kawashima R, Inoue K, Sato K, Fukuda H. Functional asymmetry of cortical motor control in left-handed subjects. *Neuroreport* 1997;8:1729-32.
41. González CL, Ganel T, Goodale MA. Hemispheric specialization for the visual control of action is independent of handedness. *J Neurophysiol* 2006;95:349-351.
42. Khedr EM, Hamed E, Said A, Basahi J. Handedness and language cerebral lateralization. *Eur J Appl Physiol* 2002;87:469-73.
43. Iwabuchi SJ, Kirk IJ. Atypical interhemispheric communication in left-handed individuals. *Neuroreport* 2009;20:166-9.
44. Cherbuin N, Brinkman C. Hemispheric interactions are different in left-handed individuals. *Neuropsychology* 2006;20:700-7.
45. Pollock B, Gross J, Schnitzler A. Asymmetry of interhemispheric interaction in left-handed subjects. *Exp Brain Res* 2006;175:268-75.