



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Programa de Doctorado 3139 en Medicina

Terapia electroconvulsiva de  
continuación/mantenimiento como estabilizador del  
ánimo: Estudio de cohorte retrospectivo en espejo de un  
periodo de 23 años en una Unidad de Referencia de  
Trastornos Afectivos Refractarios

---

Tesis doctoral presentada por  
María Fernanda González Romero

Directores

Dr. Josep Ribes Cuenca

Dra. Pilar Sierra San Miguel

Valencia, octubre 2021



**INFORME DIRECTORES PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Directores:**

- |   |                        |
|---|------------------------|
| 1.- Apellidos y nombre: Josep Ribes Cuenca                                | N.I.F. 30464980P       |
| Departamento/Instituto: Psiquiatría                                       | Centro: Hospital La Fe |
| 2.- Apellidos y nombre: Pilar Sierra San Miguel                           | N.I.F. 17733517B       |
| Departamento/Instituto: Facultad de Medicina. Departamento de Psiquiatría |                        |
| Centro: Universidad de Valencia   |                        |

Directores de la tesis doctoral: “Terapia electroconvulsiva de continuación/mantenimiento como estabilizador del ánimo: Estudio de cohorte retrospectivo en espejo de un periodo de 23 años en una Unidad de Referencia de Trastornos Afectivos Refractarios”

de Dña. **MARÍA FERNANDA GONZÁLEZ ROMERO,**

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Valencia, 22 de octubre de 2021

Fdo.:

Director: Josep Ribes Cuenca

JOSEPI  
RIBES | Firmado digitalmente por JOSEPI RIBES | CUENCA  
CUENCA | Fecha: 2021.10.22 14:19:55 +02'00'  
CA

Fdo.:

Directora: Pilar Sierra San Miguel

MARIA  
PILAR | Firmado digitalmente por MARIA PILAR SIERRA (SAN MIGUEL)  
SIERRA | SAN MIGUEL | Fecha: 2021.10.22 14:04:06 +02'00'  
MIGUEL

**ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT**

**DE**

**VALÈNCIA**



# Agradecimientos

Mis más sinceros agradecimientos a mis directores de tesis.

Al Dr. Josep Ribes Cuenca por su generosidad a la hora de compartir sus conocimientos, pero sobre todo por contagiarnos su pasión por la profesión. Ha sido una suerte tener la oportunidad de aprender de su saber hacer médico y ser testigo de su enorme vocación por la psiquiatría.

A la Dra. Pilar Sierra por su talento y profesionalidad, por ser un referente en el campo de la clínica e investigación. Su ayuda y liderazgo han sido fundamentales para llevar a buen término esta tesis.

Y, por supuesto, al Dr. Lorenzo Livianos. Gracias por haberme brindado la oportunidad de realizar este trabajo académico. Por su tiempo y paciencia durante mi época de residente, siempre fomentando la importancia de la excelencia académica en la práctica clínica en el servicio. Me siento afortunada por haber podido contar con su ayuda y predisposición ante cualquier duda durante este largo recorrido.

Gracias, a todos mis compañeros y amigos del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Por vuestro calor y ayuda en el proceso de recogida de datos. Belén, Montse, Laura, Sergio y Nacho, sin vosotros esto no habría sido posible.

Gracias también a mis dos amigos de batalla del doctorado, Isa y Antonio, por vuestro apoyo moral y conversaciones infinitas.

Gracias a todas las personas que han formado parte de este estudio, cuya razón de ser sois vosotros. Con él esperamos haber aportado más luz sobre la efectividad de la Terapia Electroconvulsiva a través de la evidencia científica. Algo necesario para este tratamiento estigmatizado pero eficaz, que genera muchas ambivalencias tanto en profesionales del campo como en pacientes y familiares, pero que a pesar de todo salva vidas.

Agradecerte a ti, Pedro, por tu talento, que me ha ayudado en aquellas etapas del proceso en las que predominaba la confusión y frustración. Agradecerte, también, por tu amor y apoyo incondicional. Por devolverme que tenía la capacidad y tenacidad suficiente para poder cerrar con este trabajo.

Por último, gracias a mi familia. A mis padres y hermana por sus palabras de aliento infinitas y muestras de amor cuando más lo necesitaba.

# Resumen

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento eficaz y seguro, tanto en la depresión unipolar como en la bipolar, así como en la manía fármacorresistente. Sin embargo, su efecto es limitado en el tiempo, ya que las tasas de recaída y recurrencia en el primer año son elevadas, de hasta el 50-60%. Estas se van a producir fundamentalmente en los primeros 6 meses tras la interrupción del tratamiento con TEC, a pesar de que se mantenga un tratamiento farmacológico óptimo.

Generalmente, el perfil clínico de los pacientes con trastornos del humor que son derivados a tratamiento con TEC se caracteriza por la refractariedad o mala tolerancia al tratamiento farmacológico y tendencia a la cronicidad. Por tanto, parece incongruente finalizar la TEC de forma abrupta y mantener al paciente únicamente bajo tratamiento farmacológico en monoterapia. La opción terapéutica que corrige esta incongruencia en estos casos es la **TEC de continuación y/o mantenimiento (TEC-c/m)**.

Esta tesis presenta un trabajo de investigación en el que se ha estudiado la evolución de los pacientes con trastornos del humor que recibieron TEC-c/m en el periodo comprendido entre 1995 y 2018 en la Unidad de TEC del servicio de Psiquiatría del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, Valencia. Del total de las 489 derivaciones a TEC, 86 se correspondieron con la modalidad TEC-c/m y fueron el objeto de estudio. Esta muestra estaba formada por un 39,53% de pacientes con

depresión, un 30,23% con TB-I, un 20,93% con TB-II y un 9,3% con depresión con síntomas psicóticos.

El diseño del estudio es de cohorte retrospectivo en espejo. En este se ha comparado la evolución de los pacientes en dos periodos de tiempo de igual duración, separados por la TEC aguda (periodo pre-TEC y periodo TEC-c/m).

Los resultados muestran, en primer lugar, una disminución en el número de episodios afectivos semestrales durante la TEC-c/m (0,14 vs. 1,42 pre-TEC;  $p < 0,005$ ) para el global de la muestra. También en la media de ingresos (0,21 vs. 0,61 pre-TEC;  $p < 0,005$ ) y de atenciones en consultas de psiquiatría (5,43 vs. 9,61 pre-TEC;  $p < 0,005$ ). Asimismo, se observa una disminución de la media urgencias, pero sin ser estadísticamente significativa.

En segundo lugar, en el análisis por subgrupo de enfermedad se constata una disminución significativa en la media de episodios afectivos y consultas para todos los subgrupos. Los ingresos por subgrupo de enfermedad también se redujeron durante la TEC-/m, pero solamente fue significativo en el TB-I.

En tercer lugar, el análisis del ajuste del modelo de regresión lineal de pesos estadísticos también evidencia una correlación positiva entre la disminución media del número de episodios afectivos y periodo de tratamiento con TEC-c/m.

Por último, se observa un retraso en la aparición de recaídas durante la TEC-c/m, con una probabilidad de mantenerse libre de recaídas próxima al 100% a los 5 meses, mientras que en el periodo pre-TEC es de aproximadamente el 50% (test log-rank,  $X^2 = 41,5$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ).

Cabe destacar que, aprovechando la situación sanitaria creada por la **pandemia por COVID-19** se diseña un ensayo prospectivo en el que se estudia longitudinalmente la tasa de recaída de 22 pacientes (depresión 40,9%, TB-II 31,81%, TB-I 22,73%, 4,55% TEA) que tuvieron que interrumpir el tratamiento con TEC-c/m por la pandemia. La tasa de recaída a los 6 meses encontrada fue de aproximadamente el 59%. El grupo que recae en los 6 meses está constituido predominantemente por mujeres, con antecedentes de tandas de tratamiento con TEC previas, con diagnóstico de TB-II, con polaridad depresiva de la recaída y con frecuencia quincenal de las sesiones.

Así pues, el tratamiento con TEC-c/m ha mostrado una estabilización en la evolución de los trastornos del humor de los pacientes estudiados, con una reducción de los episodios afectivos y atenciones en consultas, en todos los subgrupos diagnósticos, en la media de ingresos y atenciones de urgencia globales y en la del TB-I por subgrupos diagnósticos. Así como, un retraso en la aparición de recaídas. Por otra parte, los resultados del estudio realizado durante la interrupción de la TEC-c/m por la pandemia constituyen una prueba más que refuerza

que esta técnica podría actuar como un estabilizador de los trastornos afectivos.

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>19</b>
1. CONCEPTO Y ORIGEN DE LA TEC .....	19
2. INDICACIONES DE LA TEC.....	21
3. CARÁCTER RECURRENTE DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS .....	28
3.1. Generalidades .....	28
3.2. Los trastornos afectivos como entidades clínicas crónicas .....	29
3.3. Recaídas pos-TEC en los episodios afectivos .....	31
3.3.1. Recaídas y recurrencias pos-TEC en la depresión.....	32
a) Estudios observacionales sobre las recaídas pos-TEC .....	33
b) Ensayos controlados y metanálisis sobre las recaídas pos-TEC .....	34
4. TEC-c/m EN LOS TRASTORNOS AFECTIVOS .....	39
4.1. Definición y antecedentes.....	39
4.2. La TEC-c/m como estabilizador del ánimo .....	43
4.3. Literatura sobre la TEC-c/m en la depresión.....	44
4.3.1. Estudios observacionales sobre la TEC-c/m en la depresión.....	44
4.3.2. Estudios clínicos controlados y aleatorizados sobre la TEC-c/m en la depresión.....	63
4.4. Literatura sobre la TEC-c/m en el TB .....	74
4.4.1. Casos clínicos sobre la TEC-c/m en el TB .....	79
4.4.2. TEC-c/m en el TB con ciclación rápida.....	81
<b>CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE LA TESIS .....</b>	<b>91</b>
1. JUSTIFICACIÓN .....	91
2. OBJETIVOS .....	92
3. HIPÓTESIS .....	93
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA .....</b>	<b>95</b>
1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO Y MUESTRA .....	95

2. VARIABLES .....	97
3. PROTOCOLO TEC Y ANESTESIA.....	100
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	103
5. INTERRUPCIÓN DE LA TEC-C/M DURANTE LA PANDEMIA .....	106
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....</b>	<b>109</b>
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	109
1.1. Variables sociodemográficas y clínicas.....	109
1.2. Duración del tratamiento con TEC-c/m .....	112
1.3. Resultados de las escalas ICG-G e ICG-C .....	114
1.4. Tratamiento psicofarmacológico pre-TEC y durante la TEC-c/m .....	117
1.4.1. Estabilizadores del ánimo .....	118
1.4.2. Antidepresivos .....	119
1.4.3. Antipsicóticos .....	120
1.4.4. Benzodiazepinas .....	121
1.5. Representación gráfica de las variables evolutivas .....	127
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	135
2.1. Variación de las variables evolutivas en los periodos pre-TEC y TEC-c/m .....	135
2.1.1. Muestra total .....	135
2.1.2. Subgrupos de enfermedad.....	136
2.2. Estudio de los posibles factores independientes asociados a cambios de las variables evolutivas.....	138
2.3. Relación entre el descenso de episodios afectivos y la duración de la TEC-c/m .....	139
2.4. Cambios en la medicación en los periodos pre-TEC y TEC-c/m.....	144
2.5. Comparación de las curvas de supervivencia de los periodos pre-TEC y TEC-c/m .....	146
2.6. Análisis estadístico de los pacientes que interrumpieron la TEC-c/m durante la pandemia.....	147
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN .....</b>	<b>153</b>
1. MARCO ACTUAL: RECURRENCIAS DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS .....	153
2. PRINCIPALES RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN ....	154

2.1. Cambios en las variables evolutivas durante la TEC-c/m .....	154
2.2. Retraso en la aparición de recaídas durante la TEC-c/m.....	159
2.3. Cambios en la medicación durante la TEC-/m en comparación con el periodo pre-TEC .....	159
2.4. Variabilidad de empleo de la TEC-c/m por sexo .....	160
3. CONTROVERSIAS EN TORNO AL EMPLEO DE LA TEC-C/M .....	161
3.1. Variabilidad del empleo de la TEC y TEC-c/m entre países.....	167
3.2. Riesgos asociados a la interrupción abrupta de la TEC .....	168
3.2.1. Interrupción de la TEC-c/m durante la pandemia.....	169
4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	173
5. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	176
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES .....</b>	<b>179</b>
<b>CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>181</b>



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tratamientos de TEC administrados en el HUIP La Fe .....	95
Figura 2: Trastornos afectivos (n=86) .....	109
Figura 3: Representación gráfica de la edad por diagnóstico .....	111
Figura 4: Motivo de derivación a TEC .....	112
Figura 5: Duración de la TEC-c/m.....	113
Figura 6: Resultados ICG-G e ICG-C.....	114
Figura 7: Resultados ICG-G e ICG-C para el subgrupo de depresión .....	115
Figura 8: Resultados ICG-G e ICG-C del subgrupo depresión con síntomas psicóticos .....	116
Figura 9: Resultados ICG-TB-M general antes y durante la TEC-c/m .....	117
Figura 10: N° de episodios afectivos semestrales en el TB en los periodos pre y TEC-c/m.....	127
Figura 11: N° de episodios depresivos semestrales en la depresión en los periodos pre y TEC-c/m .....	128
Figura 12: N° ingresos semestrales en el TB en los periodos pre y TEC-c/m.....	129
Figura 13: N° ingresos semestrales en la depresión en los periodos pre y TEC-c/m.....	130
Figura 14: N° de atenciones semestrales en consultas en el TB en los periodos pre y TEC-c/m.....	131
Figura 15: N° de atenciones semestrales en consultas en la depresión en los periodos pre y TEC-c/m .....	132
Figura 16: N° de atenciones en urgencias semestrales en el TB en los periodos pre y TEC-c/m.....	133
Figura 17: N° de atenciones en urgencias semestrales en la depresión, periodos pre-TEC y TEC-c/m.....	134

Figura 18: Regresión lineal de la disminución media de los episodios afectivos por periodo de tiempo de TEC-c/m .....	140
Figura 19: Disminución media de los episodios afectivos en el TB-I por periodo de tiempo de TEC-c/m .....	142
Figura 20: Regresión lineal de la disminución media de los episodios afectivos en el TB-II por periodo de tiempo de TEC-c/m .....	143
Figura 21: Regresión lineal de la disminución media de los episodios afectivos en el subgrupo depresión por periodo de tiempo de TEC-c/m .....	144
Figura 22: Curvas de Kaplan-Meier .....	146
Figura 23: Recaídas tras interrumpir la TEC-c/m por la COVID-19 .....	152

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1: Estudios observacionales sobre el empleo de la TEC-c/m en la depresión .....	56
Tabla 2: Estudios observacionales sobre la TEC-c/m en el TB.....	83
Tabla 3: Casos clínicos sobre la TEC-c/m y el TB.....	86
Tabla 4: Análisis descriptivo de la muestra (n=86).....	110
Tabla 5: Tratamiento farmacológico periodos pre y TEC-c/m en el TB .....	123
Tabla 6: Tratamiento farmacológico pre y durante la TEC-c/m en la depresión.....	125
Tabla 7: Cambios en las variables evolutivas en los periodos pre y TEC-c/m.....	135
Tabla 8: Cambios en las variables evolutivas en los periodos pre y TEC-c/m por subgrupo de enfermedad.....	137
Tabla 9: Regresión lineal múltiple de la diferencia de las variables evolutivas pre-TEC y TEC-c/m .....	138

Tabla 10: Resultados del ajuste lineal de la media de disminución de episodios para cada periodo de aplicación TEC-c/m.....	141
Tabla 11: Modificaciones de las dosis medias de los fármacos antes y durante la TEC-c/m.....	145
Tabla 12: Pacientes que interrumpieron la TEC-c/m por la pandemia .....	148
Tabla 13: Características de los subgrupos de recaída y no recaída	150



# CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

---

En la presente tesis se ha realizado un estudio retrospectivo de la efectividad de la terapia electroconvulsiva de continuación y mantenimiento (TEC-c/m) en los trastornos afectivos. En este primer capítulo, en las secciones 1 y 2 se presenta un repaso general de la terapia electroconvulsiva (TEC). Más adelante, en la sección 3, se detallan aspectos generales de los trastornos afectivos, así como su naturaleza recurrente. Por último, en la sección 4 se muestra una revisión bibliográfica de los avances científicos más relevantes relacionados con el empleo de la TEC-c/m en la prevención de las recaídas y recurrencias de los trastornos afectivos.

## **1. Concepto y origen de la TEC**

La TEC es un tratamiento que se emplea en diversos trastornos mentales y que tiene como objetivo inducir una crisis convulsiva cerebral generalizada en cada sesión de tratamiento, mediante la administración de corriente eléctrica a través de electrodos localizados en la región fronto-temporal de la cabeza. Para conseguir la remisión del episodio de enfermedad generalmente se requiere una media de 6-12 sesiones a días alternos, a razón de dos o tres por semana (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001, Chapter 11. Treatment Procedures, p. 176). Es un procedimiento médico, eficaz y seguro que se realiza bajo anestesia

general y tras la administración de miorrelajantes, en el que la actividad cerebral se monitoriza electroencefalográficamente.

La TEC es la evolución de un tratamiento que pretendía inducir convulsiones por diversos métodos, fundamentalmente químicos (Payne & Prudic, 2009). El hipotético fundamento teórico que impulsa el desarrollo del procedimiento convulsivo es el supuesto antagonismo entre la epilepsia y la esquizofrenia (Ladislav Meduna, 1932). Se suponía que induciendo convulsiones se podrían contrarrestar las manifestaciones de la esquizofrenia (Max Fink, 1985). Aunque posteriormente quedó desmentido este antagonismo, la técnica ha demostrado empíricamente su eficacia en ciertas condiciones clínicas y se ha consolidado como procedimiento terapéutico en psiquiatría. Por cierto, el único que ha persistido de aquella época, precisamente por su brillante efectividad.

El desarrollo de la TEC en la psiquiatría supuso un punto de inflexión en el tratamiento de las enfermedades mentales. Este tratamiento ha sido descrito por Max Fink, uno de los principales impulsores modernos de la investigación en TEC, como **“La penicilina de la psiquiatría”** (Shorter & Healy, 2007, Chapter 1, p.16).

La TEC fue desarrollada en Roma por un grupo de investigación liderado por Ugo Cerletti (1877-1963), médico y profesor emérito de neurología y psiquiatría de la Universidad de Roma. El 28 de mayo de 1938, Cerletti y Bini presentaron a la Real Academia de Medicina de Roma una sesión clínica sobre el primer paciente, Enrico X, en ser

tratado exitosamente mediante la nueva técnica. La ponencia se tituló: *Un Nuovo Metodo di Shock Terapia: "L'Elettroshock"* (Un nuevo método de Terapia de shock: Electroshock) (Cerletti & Bini, 1938). Este paciente estaba diagnosticado de esquizofrenia y había sido trasladado al hospital tras ser encontrado por la policía en la estación de ferrocarril de Milán, donde intentaba montarse en varios trenes, sin billete, y parecía no estar en posesión de sus facultades mentales. A los tres días del ingreso, estaba más orientado y lúcido, aunque su discurso contenía neologismos y un delirio de influencia, y su relación con el entorno se caracterizaba por la indiferencia. Como antecedentes personales, constaba un ingreso previo en el asilo de Mombello (Milán, 1937) donde fue tratado con metrazol. La TEC se administró desde el 11 de abril hasta mayo de 1938 y resultó eficaz, observándose un discurso estructurado y libre de delirios tras esta (Shorter & Healy, 2007, Chapter 3, pp. 31–32).

## **2. Indicaciones de la TEC**

La TEC puede ser el tratamiento de elección de diferentes cuadros psiquiátricos graves, como la depresión, catatonía, trastorno bipolar (TB) y psicosis, conforme a las recomendaciones de diferentes guías clínicas, tanto internacionales (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001; Milev et al., 2016; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2003) como nacionales (Miquel Bernardo et al., 2018).

Se debe agregar que, en el año 2001 la APA (“American Psychiatric Association”) estableció la TEC como **tratamiento de primera línea** si se presenta alguna de las siguientes circunstancias clínicas (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001):

- a. Necesidad de una respuesta rápida y definitiva, ya sea por la gravedad del trastorno psiquiátrico o situación orgánica del paciente
- b. Los riesgos asociados a otros tratamientos son superiores a los de la TEC
- c. Antecedente de pobre respuesta al tratamiento farmacológico o buena respuesta al tratamiento con TEC en uno o más episodios previos
- d. Preferencia del paciente

Mientras que debe ser considerada como **tratamiento de segunda línea** si existe:

- a. Resistencia al tratamiento farmacológico
- b. Intolerancia al tratamiento farmacológico

A continuación, se detallan las principales indicaciones de la TEC según la evidencia clínica actual, prestando atención especial a los trastornos afectivos, que son la principal indicación de la TEC y el objeto de estudio de este trabajo.

## **Depresión**

La TEC es el tratamiento más antiguo y eficaz en la resolución de la depresión, como ha sido ampliamente demostrado en la literatura científica, a través de diversas revisiones bibliográficas y metanálisis (Bahji et al., 2019; Pagnin et al., 2004; UK ECT Review Group, 2003). La efectividad de la TEC ha sido comparada mediante ensayos controlados con el tratamiento farmacológico (Folkerts et al., 1997) y con la TEC simulada (Gregory et al., 1985; K. G. Rasmussen, 2009), siendo los resultados favorables para la TEC.

El trabajo de investigación liderado por Birkenhäger *et al.* (Birkenhäger et al., 2006) es un estudio riguroso que respalda la eficacia de la TEC en la depresión. En la muestra se incluyeron 203 pacientes que habían sido hospitalizados por un episodio depresivo. El tratamiento de estos pacientes se formuló a partir del algoritmo terapéutico de la depresión propuesto por diversas guías clínicas. Se observó que el 82% de los pacientes farmacorresistentes respondieron a la TEC, a pesar de que este tratamiento ocupara el cuarto y último lugar en dicho algoritmo. La TEC también se ha asociado a una disminución en el número de ingresos inmediatamente posteriores a la finalización del tratamiento. Concretamente, en un estudio de tipo observacional (Slade et al., 2017) se comparó el riesgo de reingreso a los 30 días entre los pacientes que recibieron un curso índice de TEC y los que no. El grupo que recibió TEC estaba compuesto por 162.691 pacientes con trastornos del humor (TB, depresión o trastorno

esquizoafectivo) de 9 estados de EE. UU. que habían sido hospitalizados en psiquiatría. A los 30 días, el riesgo de reingreso fue prácticamente el doble (12,3%) entre los que no recibieron TEC frente a los que sí recibieron este tratamiento (6,6%), RR=0,54; 95% IC, 0,28-0,81.

El **mecanismo de acción** de la TEC sigue siendo desconocido, aunque las principales hipótesis sugieren que el efecto antidepresivo se debe a los cambios producidos en el umbral convulsivo, en los niveles de neurotransmisores, o en un aumento de la neuroplasticidad y de la conectividad funcional y del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) (Brunoni et al., 2014; Milev et al., 2016).

Al igual que en la depresión unipolar, la TEC ha demostrado ser eficaz en los casos de **depresión bipolar**, con cifras de respuesta muy similares (Bahji et al., 2019; Bailine et al., 2010; Dierckx et al., 2012; Narayanaswamy et al., 2014). De acuerdo con los resultados del ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de Schoeyen *et al.*, la TEC ha sido descrita como la opción más eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar resistente a tratamiento farmacológico (Schoeyen et al., 2015). En el metanálisis dirigido por Bahji *et al.* (Bahji et al., 2019) se observó que la tasa de respuesta y remisión en la depresión unipolar era del 74,2% (n=1246/1680) y 52,3% respectivamente, mientras que en la depresión bipolar fue del 77,1% (n = 437/567) y 52,3% (n = 275/377). Al mismo tiempo, se reveló que la tasa de respuesta de los pacientes bipolares era más rápida en comparación a la de la depresión

unipolar, requiriendo menos sesiones de TEC. Sirva de ejemplo el trabajo de investigación de Sienaert *et al.* (Sienaert et al., 2009) que determinó que los pacientes con depresión bipolar requirieron de media unas 7-8 sesiones para alcanzar la remisión/respuesta, mientras que en la depresión unipolar la media era de 9-11 sesiones. Cabe considerar, por otra parte, que las tasas de respuesta de los episodios depresivos del TB-I y del TB-II a la TEC son también similares (Medda et al., 2009).

### **Manía**

Aunque la principal indicación de la TEC es en la depresión, este tratamiento también resulta efectivo en la manía. La tasa de respuesta ronda entre el 80 y 60%, según estudios retrospectivos (Mukherjee et al., 1994) y prospectivos (Sikdar et al., 1994), respectivamente. Las primeras investigaciones al respecto fueron publicadas en la segunda mitad del siglo XX (Alexander et al., 1988; McCabe, 1976; Milstein et al., 1987; Mukherjee et al., 1994; Oltman & Friedman, 1950). La literatura más reciente incluye ensayos controlados que corroboran las propiedades antimaniacas de la TEC (Barekatin et al., 2008; Hiremani et al., 2008; Sikdar et al., 1994). Asimismo, se han realizado estudios en los que se compara la eficacia antimaniaca de la TEC con la antidepressiva (tanto unipolar como bipolar); siendo igual de efectiva en ambos polos clínicos (Black et al., 1986).

Hay que mencionar que, la TEC es considerada como un tratamiento de segunda o tercera opción en el manejo de la manía según las guías

clínicas (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001; Malhi et al., 2018; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2003). Se emplea en los episodios fármacorresistentes (Black et al., 1986; Mukherjee et al., 1994) o cuando se requiere una acción rápida por la gravedad de las alteraciones de conducta asociadas. La disponibilidad y eficacia del tratamiento farmacológico mediante los estabilizadores del ánimo y antipsicóticos hacen que este sea el tratamiento de primera línea.

Por otra parte, se debe considerar la eficacia de la TEC en los episodios afectivos **mixtos**, donde se han descrito tasas de respuesta superiores al 75% (Medda et al., 2015). Es en esta modalidad clínica donde la rapidez de acción y las propiedades antidepresivas y antimaniacas de la TEC la hacen especialmente útil (Elias et al., 2020).

### **Esquizofrenia**

La esquizofrenia fue la principal indicación de tratamiento con TEC al inicio de su desarrollo, pero quedó en desuso al observarse una mayor eficacia de esta técnica en los trastornos afectivos, así como por la disponibilidad y utilidad de los antipsicóticos. Hoy en día, la TEC se emplea en la esquizofrenia como tratamiento coadyuvante al tratamiento farmacológico, cuando la respuesta al mismo es parcial o se requiere una mejoría global rápida (Tharyan & Adams, 2005). La combinación clozapina-TEC ha sido ampliamente defendida para la esquizofrenia refractaria que no responde a ambos tratamientos por separado (Kim et al., 2018; Petrides et al., 2019; Wang et al., 2018).

## **Catatonía**

La catatonía es un síndrome que puede asociarse a varias enfermedades mentales, como el TB, la esquizofrenia o la depresión. Pero también puede ser secundaria a enfermedades médicas, trastornos neurológicos o trastornos por consumo de sustancias (Walther et al., 2019). La causa más común de catatonía son los trastornos afectivos (Burrow et al., 2020). Independientemente del origen de la catatonía, esta responde exitosamente al tratamiento con TEC (Walther et al., 2019) sobre todo en el caso de la catatonía maligna que asocia fiebre y disfunción autonómica (Denysenko et al., 2018). Si bien, el tratamiento de primera línea consiste en benzodiazepinas debido a su fácil disponibilidad y buena respuesta (Unal et al., 2017). Por todo ello, la TEC se recomienda en caso de riesgo vital o falta de respuesta al tratamiento estándar.

## **Enfermedades neurológicas**

La TEC también se emplea como tratamiento de segunda línea en enfermedades médicas, fundamentalmente trastornos neurológicos, como por ejemplo la enfermedad de Parkinson (Abrams, 1989; Andersen et al., 1987; Balldin et al., 1981; Douyon et al., 1989; M Fink, 1988; Ward et al., 1980), la epilepsia (Kamel et al., 2010; Sackeim et al., 1987), delirium (Kramp & Bolwig, 1981; K. G. Rasmussen et al., 2008) y el Síndrome Neuroléptico Maligno (Morcos et al., 2019; Trollor & Sachdev, 1999). Pero siempre y cuando el tratamiento estándar haya fracasado o se requiera una acción rápida.

En resumen, hay evidencia de que la mayor eficacia de la TEC se concentra en los trastornos afectivos, en los dos polos clínicos y en sintomatología afectiva o motora, también en los dos polos (agitación-inhibición) en otros trastornos no primariamente afectivos.

### **3. Carácter recurrente de los trastornos afectivos**

#### **3.1. Generalidades**

Los **trastornos afectivos** comprenden una serie de entidades clínicas que tienen en común la alteración del estado del ánimo. Por estado del ánimo se entiende un estado emocional que influye en todas las esferas del individuo, es persistente en el tiempo y se refleja en el pensamiento, la conducta, la actividad psicomotora, las manifestaciones somáticas y en la manera como el individuo se relaciona y percibe el medio ambiente. Los síndromes afectivos oscilan entre los polos maniaco y depresivo, dando lugar a las dos grandes entidades clínicas del estado de ánimo, el TB y la depresión.

#### **Depresión**

La depresión es un trastorno mental frecuente que limita gravemente el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida de los pacientes (Kessler & Bromet, 2013). Es la tercera causa de carga mundial de morbilidad, según los datos publicados de la OMS del año 2008 (World Health Organization, 2008). Además, se prevé que será la primera causa de morbilidad en el año 2030. Los trastornos depresivos también

están asociados a un aumento de la mortalidad, especialmente el suicidio, que constituye la segunda causa mundial de muerte en jóvenes de 15 a 29 años (World Health Organization, 2019).

### **Trastorno bipolar**

El TB es una enfermedad mental grave y recurrente que se caracteriza por fluctuaciones patológicas del estado de ánimo. El diagnóstico de este trastorno requiere la presencia de episodios de tipo maniaco o hipomaniaco, que pueden combinarse con episodios depresivos. Entre los episodios afectivos existen periodos de estabilidad clínica, denominados eutimia. Constituye una de las principales causas de discapacidad mundial y asocia una morbilidad y mortalidad prematura importante, tanto por los suicidios consumados como por las comorbilidades médicas (Crump et al., 2013; Hayes et al., 2015). El riesgo de suicidio de los pacientes bipolares es 30-60 veces mayor que en la población general (Malhi et al., 2015), especialmente durante las fases depresivas, mixtas o con el patrón de ciclación rápida. La prevalencia a lo largo de la vida y anual es del 2,4% (0,6% TB-I, 0,4% TB-II y 1,4% para otras formas subclínicas del TB) y 1,5% respectivamente, según los datos de la OMS (Merikangas et al., 2012).

## **3.2. Los trastornos afectivos como entidades clínicas crónicas**

Es conveniente señalar que ha habido un cambio reciente en la conceptualización de la enfermedad depresiva como un **síndrome**

**crónico** en su naturaleza, en el que las recaídas y recidivas son la norma más que la excepción (Akechi et al., 2019; Aronson et al., 1987; Geddes et al., 2003; Jelovac et al., 2013). Por otra parte, la **persistencia de síntomas depresivos** a pesar de una mejoría sustancial de la clínica es un fenómeno muy prevalente (Boulenger, 2004; Jackson et al., 2020; Nil et al., 2016). Numerosos estudios (García & Villa, 2009; Romera et al., 2014; Wang et al., 2020) han demostrado que la calidad de vida de los pacientes se resiente específicamente con la persistencia de los síntomas depresivos residuales. Es por ello que la remisión de los síntomas se ha convertido en uno de los objetivos prioritarios de las estrategias actuales de tratamiento (Flores et al., 2015; Nil et al., 2016). La gravedad del episodio agudo, la coexistencia de comorbilidad y el número de episodios previos son factores que se han asociado a un mayor riesgo de recaída y recurrencia en la depresión, así como a una mayor duración de los nuevos episodios (Melartin et al., 2004; Mueller et al., 1999).

En el caso del TB, este está conceptualizado como un síndrome crónico por naturaleza (Goodwin & Jamison, 2007).

En las siguientes líneas se definirán los principales conceptos clínicos relacionados con los trastornos afectivos y su tendencia hacia la cronicidad.

- a. **Episodio:** existe sintomatología y se cumplen los criterios diagnósticos de un cuadro afectivo.

- b. **Remisión parcial:** existe mejoría en los síntomas, aunque persisten algunos de ellos, no cumpliéndose ya todos los criterios diagnósticos.
- c. **Remisión completa:** el paciente está libre de síntomas.
- d. **Recuperación:** periodo suficientemente largo (establecido en unos seis meses) en el que el paciente se mantiene en remisión completa, tras el cual se considera finalizado el episodio.
- e. **Recaída:** reagudización de la sintomatología (hasta cumplir los criterios clínicos de un episodio afectivo) antes de haber superado el intervalo de la recuperación.
- f. **Recurrencia:** nuevo episodio, que aparece después del periodo de recuperación, tras los seis meses de remisión completa.

### 3.3. Recaídas pos-TEC en los episodios afectivos

Como ya se ha descrito en la sección 2, la TEC es un tratamiento efectivo en los dos polos clínicos de los trastornos afectivos. Sin embargo, y teniendo en cuenta la naturaleza crónica de estas enfermedades mentales, las recaídas y recurrencias son frecuentes tras la interrupción de la TEC (Jelovac et al., 2013). Al igual que ocurre con el tratamiento farmacológico (Akechi et al., 2019; Geddes et al., 2003).

En los próximos puntos, se revisará la evidencia científica sobre las recaídas y recurrencias tras la finalización de la TEC en la depresión.

### **3.3.1. Recaídas y recurrencias pos-TEC en la depresión**

En la depresión la tasa de recaída en el primer año pos-TEC es del 50% aproximadamente, aunque se mantenga el tratamiento psicofarmacológico. Las recaídas se van a producir fundamentalmente en los primeros meses. Este problema clínico grave, que conlleva que la mitad de los pacientes tratados con TEC recaiga precozmente tras la discontinuación de la TEC, ha sido recogido desde hace años, tanto por estudios observacionales (Aronson et al., 1987; Birkenhäger et al., 2004; Prudic et al., 2004; Sackeim et al., 1990; van Beusekom et al., 2007) como por ensayos controlados (Coppens et al., 1981; Kellner et al., 2006; Lauritzen et al., 1996; Petrides et al., 2001; Prudic et al., 2013; K. Rasmussen et al., 2009; Sackeim et al., 2001). Por el contrario, las investigaciones llevadas a cabo en los años 60-70 (Imlah et al., 1965; Kay et al., 1970; Seager & Bird, 1962) ofrecieron resultados más optimistas sobre la prevención de recaídas mediante farmacoterapia a continuación de la TEC. En estos estudios, la tasa de recaída con los antidepresivos fue del 20% o inferior, mientras que en el grupo placebo u otros tratamientos la tasa de recaída fue del 40-70%.

Esta disparidad entre las tasas de recaída pos-TEC de los estudios iniciales y la literatura más reciente puede ser explicada por los cambios clínicos del tipo de paciente derivado a TEC desde su descubrimiento (Jelovac et al., 2013). Al principio, la TEC era un tratamiento que se indicaba como primera opción en la depresión, es decir, el paciente la recibía sin haber tomado previamente psicofármacos, pues era la única opción terapéutica, hasta la llegada y

generalización de los antidepresivos. En cambio, hoy en día, el perfil clínico del paciente difiere bastante (Martínez-Amorós et al., 2012). Habitualmente se trata de pacientes crónicos, graves y farmacorresistentes; en los que se han agotado múltiples opciones terapéuticas. Por tanto, en este escenario, es un reto que los pacientes alcancen la remisión clínica y teniendo en cuenta el perfil clínico y los antecedentes es previsible que recaigan (Fekadu et al., 2009; Grunhaus et al., 1990; Heijnen et al., 2010; K. Rasmussen et al., 2009; Sackeim et al., 2001).

### **a) Estudios observacionales sobre las recaídas pos-TEC**

Los estudios observacionales han recogido tasas de recaída del 50% o mayores tras el curso índice de TEC (Prudic et al., 2004; Sackeim et al., 1990). A principios de los 90, se publicó un estudio de cohorte prospectivo (Sackeim et al., 1990) de 58 pacientes que habían recibido TEC por un episodio depresivo agudo. Los participantes del estudio fueron seguidos durante un año o hasta que se produjera una recaída desde la interrupción de la TEC. Se concluyó que, el 50% de los pacientes habían recaído en los 12 meses consecutivos a la TEC. Además, la tasa de recaída fue más alta en aquellos pacientes que, previamente al tratamiento con TEC, habían recibido antidepresivos que habían resultado ineficaces en el control del episodio agudo. Por tanto, se trataba de pacientes más refractarios. Por consiguiente, los autores plantearon la reflexión sobre lo contradictorio que resultaba mantener el mismo tratamiento farmacológico después de la finalización de la TEC, cuando este había resultado ineficaz en el

episodio agudo. Lamentablemente, 30 años después, se continúa manteniendo el mismo tratamiento farmacológico después de la TEC, a pesar de que no haya sido efectivo antes de la TEC. Recaídas mayores a las del estudio de Sackeim *et al.*, del 64%, han sido recopiladas en el estudio prospectivo de Prudic *et al.*, que engloba 347 pacientes de 7 hospitales diferentes (Prudic *et al.*, 2004). En este estudio observacional las recaídas se produjeron a las 24 semanas de la finalización de la TEC, con un tiempo medio hasta la recaída de 8,6 semanas.

### **b) Ensayos controlados y metanálisis sobre las recaídas pos-TEC**

La literatura científica correspondiente a los ensayos controlados sobre el tratamiento farmacológico de mantenimiento en la prevención de recaídas, después de la interrupción de la TEC, se puede subdividir en dos partes. En primer lugar, aquella que definió como objeto de estudio el tratamiento farmacológico en monoterapia frente al placebo. En segundo lugar, la destinada al análisis del tratamiento combinado de antidepresivos con litio frente al placebo o tratamiento en monoterapia.

Las investigaciones sobre el tratamiento farmacológico en monoterapia han evaluado la eficacia de fármacos como el litio, los ISRS o los antidepresivos tricíclicos frente al placebo. En el ensayo aleatorizado y doble ciego liderado por Coppen *et al.* (Coppen *et al.*, 1981) se analizó el efecto profiláctico del **litio** en la prevención de recaídas. Participaron 38 pacientes que ingresaron por un episodio

depresivo mayor que fue tratado mediante TEC. La muestra fue aleatorizada en dos subgrupos según recibieran litio (18) o placebo, mientras recibían TEC y antes de que se produjera la remisión. A las 6 semanas de la finalización de la TEC, las puntuaciones de la escala HDRS (del inglés “Hamilton Depression Rating Scale”) incrementaron ligeramente en ambos grupos. A las 12 y 26 semanas, el grupo litio presentó puntuaciones más bajas en la escala que el grupo placebo, pero las diferencias solamente fueron estadísticamente significativas a los 11 meses ( $p < 0,01$ ). También, se evaluó la duración de las recaídas en ambos subgrupos en el primer y segundo semestre desde la TEC. Esta fue menor en el subgrupo litio, pero solo estadísticamente significativa en el segundo semestre ( $0,2 \pm 0,2$  semanas vs.  $5,6 \pm 1,7$  para el subgrupo placebo  $p < 0,01$ ). Por tanto, en este estudio, el efecto estabilizador del litio se observó principalmente en el segundo semestre de tratamiento. Este es el único ECA (ensayo clínico aleatorizado) publicado hasta el presente, que ha evaluado la eficacia del litio en monoterapia en la prevención de recaídas pos-TEC.

Otros ensayos controlados han evaluado la eficacia de los **antidepresivos** frente al placebo. La investigación de Lauritzen *et al.* (Lauritzen et al., 1996) analizó la eficacia de la paroxetina con la de la imipramina y placebo, después de un tratamiento exitoso con TEC en 87 pacientes. Los antidepresivos se iniciaron antes de la TEC. Los pacientes fueron aleatorizados según recibieran placebo o paroxetina, este último en los casos en los que había una contraindicación médica para la imipramina. Los integrantes del estudio habían sido informados

del tratamiento que recibieron. La tasa de recaída en la fase de continuación, a los 6 meses, fue más alta para el subgrupo placebo (65%) que para la imipramina (30%), pero más baja aún para la paroxetina (10%). Resultados similares se encontraron en el estudio aleatorizado y doble ciego de van den Broek *et al.* (van den Broek *et al.*, 2006). En este se siguió la evolución de 32 pacientes que habían respondido a TEC y que recibieron placebo (15) o imipramina (12) en función de la aleatorización. La tasa de recaída fue del 80% (12/15) en el subgrupo placebo, frente al 18% (2/11) para el subgrupo imipramina.

Las publicaciones sobre el **tratamiento farmacológico combinado** de antidepresivos con litio, frente al tratamiento en monoterapia o placebo incluyen dos ECA. En uno de ellos (Sackeim *et al.*, 2001) participaron 84 pacientes con depresión, tratados de forma eficaz con la TEC y que fueron seguidos durante 2 años. La muestra fue aleatorizada según el tipo de tratamiento que recibieran a continuación de la TEC: a) **placebo** (29), b) **nortriptilina** (27) y c) **nortriptilina + litio** (28). Durante el periodo de estudio, se evaluó la tasa de recaída en función del subgrupo de tratamiento. Para el subgrupo de placebo fue del 84% y del 60% y 39% para los subgrupos nortriptilina y nortriptilina + litio, respectivamente. También, se observó que en el subgrupo nortriptilina + litio todas las recaídas se produjeron durante las 5 primeras semanas desde la discontinuación de la TEC, a excepción de un caso. Los resultados del estudio de Prudic *et al.* (Prudic *et al.*, 2013) han ratificado las limitaciones del tratamiento farmacológico combinado aportadas por el anterior estudio, independientemente de que se tratara

de antidepresivos tricíclicos o duales. Este estudio se dividió en dos fases. En la primera, 319 pacientes con depresión fueron aleatorizados en función de la modalidad de la TEC administrada: bilateral o unilateral derecha. Concomitantemente a la TEC recibieron de forma aleatorizada **venlafaxina**, **nortriptilina** o **placebo**. El tratamiento farmacológico se inició la noche anterior a la primera sesión de la TEC. Al finalizar la TEC, 181 pacientes cumplieron con los criterios de remisión clínica. De estos pacientes, el 67,4% (122) participó en la segunda fase en la que se evaluó la eficacia del tratamiento farmacológico en la prevención de recaídas. Los pacientes mantuvieron el antidepresivo iniciado durante la TEC (venlafaxina o nortriptilina), mientras que los pacientes del grupo placebo tras ser aleatorizados recibieron venlafaxina o nortriptilina. A todos los participantes de esta segunda fase se les añadió tratamiento con litio. Los subgrupos resultantes de las combinaciones farmacológicas de la segunda fase se muestran a continuación:

- a. nortriptilina iniciada al principio de la TEC+ litio: n=39
- b. venlafaxina iniciada al principio de la TEC + litio: n=39
- c. nortriptilina añadida al final de la TEC + litio: n=20
- d. venlafaxina añadida al final de la TEC + litio: n=24

No se encontraron diferencias en cuanto a la probabilidad de recaer en función de que se hubiese iniciado la medicación antidepresiva al inicio de la TEC o tras su finalización, ni tampoco con la modalidad de TEC recibida (unilateral/bilateral) o con el tipo de antidepresivo. A los 6

meses el 50% (61) de los pacientes recayó, el 33,6% (41) se mantuvo sin recaídas y el 16,4% (20) abandonaron el estudio. En este estudio, se observó una correlación negativa entre la edad y el riesgo de recaída. Los pacientes que completaron el estudio sin recaídas ( $55 \pm 14$ ) eran unos 10 años de media mayores que los que recayeron ( $45 \pm 14$ ).

Los resultados del único **metanálisis** sobre la prevención de recaídas pos-TEC (Jelovac et al., 2013), publicado hasta la realización de este trabajo, también concluyeron que existen grandes dificultades en el mantenimiento de la estabilidad clínica de la depresión tratada con TEC. Tras analizarse 32 estudios, se evidenció que el porcentaje de recaídas en los 12 meses posteriores a la TEC era del 51,1% y que casi el 40% de estas se produjeron en el primer semestre. Teniendo en cuenta estos datos, es decir, que la mitad de los pacientes que han respondido a TEC va a recaer, la consolidación y mantenimiento de la remisión clínica constituyen un reto clínico crucial en torno al empleo de la TEC en nuestro campo (Kellner, 2013).

De acuerdo con la evidencia científica más reciente presentada en esta tesis, el tratamiento farmacológico de mantenimiento que ofreció mejores resultados en la prevención de recaídas y recurrencias tras la TEC fue la **combinación de antidepresivos tricíclicos o duales con litio** (Prudic et al., 2004; Sackeim et al., 2001). Aunque, las tasas de recidiva posteriores a la TEC siguen siendo elevadas (40-50%).

Tras la presentación de esta exhaustiva revisión bibliográfica sobre las frecuentes recaídas y recurrencias afectivas posteriores al tratamiento

con TEC, se detallan los resultados de las principales investigaciones sobre el empleo de la TEC-c/m como mecanismo profiláctico en estos casos.

## 4. TEC-c/m en los trastornos afectivos

### 4.1. Definición y antecedentes

El riesgo de recaída tras la discontinuación de la TEC es conocido desde poco después de su desarrollo. Es por ello que, ya en la década de los 40, autores como por ejemplo Kalinowsky, Kerman o Moore (Geoghegan & Stevenson, 1949; Kalinowsky, 1943; Kerman, 1945; Moore, 1943) defendían el empleo de la TEC más allá de la resolución del episodio agudo, como mecanismo profiláctico para garantizar la estabilidad clínica en el tiempo. Es decir, estos autores proponían la administración de sesiones “extra” a continuación del curso índice de TEC. Estas sesiones de TEC adicionales representarían lo que actualmente conocemos como **TEC-c/m**. La TEC-c/m se define como una modalidad de tratamiento a largo plazo en la cual los pacientes reciben sesiones de TEC en intervalos de tiempo constantes o variables (habitualmente 2-4 semanas) y a lo largo de un período de tiempo variable dependiendo de las características clínicas de cada paciente. Particularmente, si se realiza en los 6 primeros meses hablamos de la **TEC de continuación** (TEC-c), cuyo objetivo es evitar las recaídas, mientras que, las sesiones administradas después de este primer semestre hacen referencia a la **TEC de mantenimiento** (TEC-m) para

evitar las recurrencias (American Psychiatric Association. Task Force on ECT, 1990). No obstante, frecuentemente en los trabajos científicos no se tiene en cuenta esta diferencia temporal y ambos términos son empleados indistintamente. En esta tesis, y para facilitar la lectura, el término TEC-c/m hará referencia a cualquiera de estas dos modalidades de TEC.

En el 2001, la APA estableció las **indicaciones de la TEC-c/m** (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001) estando destinada a aquellos pacientes que han respondido satisfactoriamente a un curso índice de TEC y presenten alguna de las siguientes características:

- a. el tratamiento farmacológico no ha sido eficaz en la resolución del episodio agudo o en la prevención de recaídas/recidivas
- b. el tratamiento farmacológico no es seguro
- c. preferencia del paciente

En el desarrollo de la TEC-c/m, Kalinowsky fue uno de los primeros psiquiatras en hacer referencia a esta modalidad de TEC en el caso de la esquizofrenia, que en 1943 anunció: “La interrupción del tratamiento después de la mejoría clínica, generalmente temprana, conduce casi siempre a una recaída y es la razón más importante del fracaso de este método de tratamiento en la esquizofrenia” (Kalinowsky, 1943). Uno de los primeros estudios observacionales la sobre TEC-c/m (Kerman, 1945) fue publicado en el año 1945 por Kerman. La muestra inicial estaba compuesta por 300 pacientes del Hospital estatal de Springfield

que fueron tratados con TEC (179 esquizofrenia, 70 psicosis maniaco-depresiva {34 episodio maniaco y 36 episodio depresivo}, 42 melancolía, 4 parálisis general, 2 psicosis con discapacidad intelectual, 2 psicosis con arterioesclerosis cerebral y trastorno obsesivo compulsivo). El 72 % de los pacientes mejoró con la TEC y la media de recaídas fue del 50%. Del grupo de pacientes que mejoró, una parte mantuvo la estabilidad clínica con la terapia insulínica y la otra con TEC-m, administrada con una frecuencia quincenal.

Otro autor de referencia en el desarrollo de la TEC-c/m fue Moore (Moore, 1943) quién describió que el efecto de la TEC era efímero en la psicosis, ya que los pacientes presentaban recaídas a los pocos meses de su finalización. Proponía que los pacientes podían ser tratados mediante sesiones de TEC en diferentes intervalos de tiempo, durante un periodo indefinido, lo que denominó como "**tratamiento de mantenimiento**". Moore publicó un trabajo en el que incluyó a 56 pacientes del Hospital Crichton (37 esquizofrenia, 8 melancolía senil, 6 maniaco-depresiva, 3 catatonías y 2 trastorno por hiperactividad) que recibieron tratamiento de mantenimiento con TEC. El estado psicopatológico de los pacientes era grave y estaba determinado por la presencia de conductas que atentaban contra su salud (por ejemplo, rechazo a la alimentación, abandono de la higiene personal...) o agitación psicomotriz. Todos los pacientes respondieron favorablemente, excepto 11 pacientes del subgrupo de esquizofrenia.

En la misma línea y a finales de los años 40, Geoghegan y Stevenson introdujeron el término de “**electroshock profiláctico**” (Geoghegan & Stevenson, 1949) para hacer referencia a las sesiones de TEC administradas a continuación de la resolución de un episodio agudo, con una frecuencia mensual para prevenir recaídas. Estos autores siguieron la evolución de 13 pacientes con episodios afectivos que habían sido incluidos en el programa de electroshock profiláctico. La evolución clínica durante el periodo de seguimiento (5 años) fue mejor en comparación con el periodo previo (no tratamiento con electroshock profiláctico), ya que se mantuvieron libres de recaídas. Además, tomaron como grupo control otros 11 pacientes que declinaron la inclusión en el programa, siendo los reingresos frecuentes en este grupo.

A mediados de la década de los 50, Bourne citó el concepto de “**dependencia convulsiva**” en la psicosis. Bajo este término se agrupaba a aquellos pacientes que requerían la inducción de convulsiones regulares mediante TEC para poder conservar su funcionamiento a nivel social (Bourne, 1954). La frecuencia de las convulsiones era variable, en algunos casos era suficiente con una sesión mensual y en otros se requerían dos sesiones semanales.

Se puede concluir que, el concepto TEC-c/m nació a partir de la necesidad clínica de desarrollar estrategias terapéuticas encaminadas a la prevención de las elevadas tasas de recaída y recurrencia, que tienen lugar después de la resolución de un episodio agudo mediante TEC.

Diversos grupos de investigación se han centrado en analizar la evolución de los pacientes que reciben TEC-c/m, como mecanismo profiláctico en la prevención de recaídas y recurrencias. En secciones posteriores de esta tesis, se exponen los principales resultados de un gran número de trabajos científicos que han analizado el curso clínico de los pacientes que han recibido TEC-c/m con el objetivo de evaluar el impacto de esta técnica médica en la evolución de la enfermedad.

## **4.2. La TEC-c/m como estabilizador del ánimo**

En los trastornos afectivos se ha planteado que la TEC-c/m podría actuar como un estabilizador del ánimo (Kellner et al., 2015; Medda et al., 2014; Thomas et al., 2018), en base a:

- a. La efectividad de la TEC respecto del conjunto de los episodios afectivos, tanto del polo maniaco como depresivo (sección 2 del capítulo I).
- b. La naturaleza recurrente de los trastornos afectivos (sección 3.2 del capítulo I).
- c. La elevada tasa de recaídas y recurrencias posteriores a la resolución del episodio agudo tratado eficazmente mediante un curso índice de TEC (sección 3.3 del capítulo I).

A continuación, se detallan los principales estudios que han evaluado el efecto profiláctico de la TEC-c/m en la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión y el TB.

### **4.3. Literatura sobre la TEC-c/m en la depresión**

La TEC ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento de la estabilidad clínica de la depresión, disminuyendo o retrasando las recaídas cuando se emplea bajo la modalidad de TEC-c/m. En las últimas décadas, el interés por esta modalidad de TEC ha ido incrementándose a causa de las limitaciones del tratamiento psicofarmacológico en la prevención de recaídas (Rabheru & Persad, 1997). Seguidamente, se presentarán los resultados de los principales estudios observacionales (Martínez-Amorós et al., 2012; Mota & Rodrigues-Silva, 2016), de los ECA (Kellner et al., 2016a, 2006; Navarro et al., 2008; Nordenskjöld et al., 2013), de las revisiones bibliográficas (Brown et al., 2014; Martínez-Amorós et al., 2012) y de los metanálisis (Elias et al., 2018) publicados hasta la ejecución de esta tesis. En líneas generales, se puede concluir que hay que apostar por la combinación del tratamiento farmacológico de continuación con la TEC-c/m para disminuir el riesgo de recaída y recurrencia en la depresión, de acuerdo con la evidencia científica actual.

#### **4.3.1. Estudios observacionales sobre la TEC-c/m en la depresión**

Existe un gran volumen de trabajos observacionales que han evaluado el efecto de la TEC-c/m en la depresión. Para ello, estos han comparado las tasas de recaída, los números de ingresos y la duración de estos en dos periodos de tiempo de igual duración, separados por la TEC: periodo pre-TEC y periodo TEC-c/m.

Jaffe *et al.* (Jaffe et al., 1990) llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que se siguió la evolución de 32 pacientes con trastornos afectivos (la mayoría con depresión, 27) durante 15 meses. Estos pacientes fueron tratados con TEC-c/m por antecedente de pobre respuesta o mala tolerancia a la medicación. Los resultados fueron muy esperanzadores, con una tasa de recaída de tan solo el 9%. Por otra parte, la investigación llevada a cabo en el año 1994 por Petrides *et al.* (Petrides et al., 1994), de metodología similar al de Jaffe *et al.*, englobó 33 pacientes con trastornos del humor (22 de ellos con depresión, presentando la mitad de los deprimidos síntomas psicóticos). Estos pacientes fueron seguidos durante un año, periodo en el que recibieron tratamiento con TEC-c/m. Se observó que el 66,6% de 21 pacientes (en el resto de los pacientes, la información clínica no estaba disponible) mantuvo la remisión clínica alcanzada con la TEC aguda. Recibieron TEC-c/m por dos razones fundamentales: antecedente de recaída precoz y/o intolerancia al tratamiento farmacológico. En el caso de la depresión con síntomas psicóticos (n=11), la tasa de recaída fue del 42%. Esto supuso un importante descenso en comparación con la tasa de recaída del periodo pre-TEC (95%). En el mismo año, se publicó un estudio retrospectivo en espejo (Vanelle et al., 1994) en el que se comparó la duración media de los ingresos y el número medio de recurrencias en dos periodos de tiempo para cada paciente, separados por el curso índice de TEC. Un total de 22 pacientes (15 de ellos con depresión y 7 con TB) formaron parte del estudio. Este grupo se caracterizaba por haber presentado resistencia al tratamiento psicotrópico y por haber ingresado en el Hospital Sainte-Anne de Paris,

por una descompensación de su enfermedad mental que había sido resuelta con TEC anteriormente. La fármacorresistencia estaba determinada por la ausencia de respuesta a dos antidepresivos tricíclicos (como mínimo), administrados durante al menos 6 semanas, con una dosis mínima de 150 mg de imipramina o su equivalente y tratamiento con un estabilizador del humor. Los resultados reflejaron una reducción drástica en la duración media de las hospitalizaciones durante la TEC-c/m (3,5 semanas/año) en comparación con el periodo pre-TEC (22,7 semanas/año),  $p= 0,0001$ . Según estos datos, el porcentaje de tiempo de hospitalización acumulado durante el año previo a la TEC-c/m era del 44%. El número de recaídas/año también se redujo durante la TEC-c/m (0,73 vs. 3,3 episodios pre-TEC,  $p= 0,0002$ ). Además, el 41% de los pacientes no presentó ninguna recaída durante el periodo de seguimiento. Un año después, Schwarz *et al.* publicaron un estudio de diseño observacional analítico (Schwarz *et al.*, 1995), en el que se comparó la evolución de 21 pacientes que habían recibido TEC-c/m con otro grupo de pacientes que había sido tratado mediante fármacos (grupo control). La gravedad clínica de ambos grupos difería, con una mayor gravedad para el grupo que recibió TEC-c/m. Así, en el grupo TEC-c/m, la tasa de hospitalización/año antes del inicio de la TEC-c/m fue 10 veces superior a la del grupo control. Hay que mencionar que, además, se observó que el grupo de TEC-c/m había recibido más tratamientos antes de la TEC que el grupo control, con una media de 10 ensayos de medicación psicotrópica. Los principales resultados arrojaron una disminución significativa en la tasa de hospitalización/año durante la

TEC-c/m ( $0,6 \pm 0,1$ ), en comparación con el periodo pre-TEC ( $1,9 \pm 5,4$ ), lo que representa una disminución del porcentaje de hospitalización del 68%. La duración media del tratamiento con TEC-c/m fue de 6 meses, aunque el periodo de seguimiento fue de 5 años. Los autores plantearon que el efecto de la TEC-c/m podría ser mantenido en el tiempo.

Russell *et al.* (Russell et al., 2003) describieron una disminución del 83% en el número de días de hospitalización, por paciente y por año, durante la TEC-c/m en 43 pacientes con depresión mayor (18,95 días pre-TEC vs. 3,23 días durante la TEC-c/m;  $p < 0,001$ ). En este trabajo, y aunque no sea objeto de la presente revisión bibliográfica, también se estudió la función cognitiva durante la TEC-c/m sin que se evidenciara una alteración de la misma. Los autores concluyeron, por consiguiente, que la TEC-c/m era un tratamiento eficaz y seguro en la prevención de recaídas de la depresión.

Otros grupos de investigación (Gagne et al., 2000; Odeberg et al., 2008) han evaluado la eficacia del **tratamiento combinado de TEC-c/m con farmacoterapia** en la prevención de recaídas. En el trabajo liderado por Gagne *et al.* (Gagne et al., 2000) se comparó la evolución de 29 pacientes en tratamiento con TEC-c/m y tratamiento antidepresivo (tras haber respondido exitosamente a un curso índice de TEC) con otros 29 pacientes, tratados únicamente con tratamiento antidepresivo de continuación. Sus resultados mostraron que la probabilidad de mantenerse libre de recaídas fue mucho mayor en el primer grupo (combinación TEC-c/m y tratamiento antidepresivo), tanto a los 2 años

(93% vs. 73% para el grupo tratamiento antidepresivo de continuación) como a los 5 (52% vs. 18% para el grupo tratamiento antidepresivo de continuación). En otro estudio de cohorte (Odeberg et al., 2008) se comparó la evolución de 41 pacientes con trastornos del humor durante el periodo de administración del tratamiento combinado mediante la TEC-c/m y el tratamiento farmacológico (3 años) con el mismo periodo de tiempo antes de dicho tratamiento. En consonancia con los resultados presentados hasta ahora, en esta publicación también se recogió una disminución estadísticamente significativa del número de pacientes hospitalizados, ingresos y días de hospitalización durante el periodo en que fueron tratados con TEC-c/m más tratamiento farmacológico. Se debe agregar que, en este trabajo se remarcó la gravedad del perfil clínico de los pacientes que recibieron TEC-c/m. En el 60% de los pacientes el curso clínico se caracterizaba por la cronicidad y ciclación rápida.

Los estudios de la última década han corroborado los resultados de los trabajos previos en cuanto a la eficacia de la TEC-c/m en la prevención de recaídas. En el estudio dirigido por O'Connor *et al.* (O'Connor et al., 2010) se observó una disminución del 53% en el número de ingresos y del 79% en la duración de estos en 58 pacientes de edad avanzada al recibir TEC-c/m durante dos años en comparación con los dos años previos. Resultados en la misma dirección se han publicado en estudios más recientes (Kocamer Şahin et al., 2020, 2021; Shelef et al., 2015; Sousa Martins et al., 2021). Así, por ejemplo, el estudio retrospectivo de 42 pacientes de Shelef *et al.* reveló un descenso muy

pronunciado en la media de días de hospitalización durante la TEC-c/m: 12,4 días vs. 215,9 días pre-TEC;  $p < 0,001$ . Dicho de otra manera, tuvo lugar un descenso del 95% en la media de días de hospitalizaciones durante la TEC-c/m. El equipo de Gupta *et al.* (Gupta et al., 2008) introdujo un tercer periodo de análisis (pre-TEC, TEC-c/m y pos-TEC-c/m). Evaluaron el número de ingresos y la duración de los días de hospitalización producidos antes de la TEC (en un periodo de 2-4 años), durante la TEC-c/m, así como tras la interrupción y hasta 4 años después de la TEC-c/m. Los pacientes que recibieron TEC-c/m eran 19 y fueron comparados con otros 18 pacientes que, tras recibir un curso índice de TEC continuaron con otras terapias de mantenimiento diferentes a la TEC-c/m. Este trabajo apoyó los resultados de estudios previos, observándose una disminución significativa de la tasa media de ingresos/año y semanas de hospitalización/año durante la TEC-c/m (0,316 y 7,05 respectivamente) en comparación con el periodo pre-TEC (1 y 14,05 respectivamente). La diferencia de los ingresos del periodo TEC-c/m en comparación con el periodo pos-TEC-c/m no fue estadísticamente significativa (0,316 y 0,255 respectivamente,  $p = 0,438$ ). Por otro lado, se demostró una disminución estadísticamente significativa en la tasa de semanas de hospitalización/año en el periodo pos-TEC-c/m en comparación con el periodo TEC-c/m (3,68 vs. 7,05 pre-TEC;  $p = 0,001$ ). En el estudio comparativo con el grupo control se observó una disminución de la tasa de ingresos (0,0 vs. 0,5 grupo fármacos;  $p = 0,03$ ) y semanas hospitalización (0,5 vs. 8,7 grupo fármacos;  $p < 0,001$ ) en el grupo TEC-c/m, durante el periodo de tratamiento con TEC-c/m.

En contraste con los resultados presentados hasta ahora (Gagne et al., 2000; O'Connor et al., 2010; Odeberg et al., 2008; Russell et al., 2003; Shelef et al., 2015), el estudio retrospectivo llevado a cabo por Nordenskjöld *et al.* (Nordenskjöld et al., 2011) concluyó que casi la mitad de los pacientes que recibieron TEC-c/m requirió un reingreso en los primeros 6 meses desde la finalización de la TEC. Los participantes del ensayo (n=27) recibieron TEC por un episodio depresivo. Después, como tratamiento preventivo recibieron TEC-c/m en combinación con el tratamiento farmacológico. Otro hallazgo aportado por el estudio fue que casi el 60% de los participantes de la muestra reingresó a los 2 años. No obstante, sí que se evidenció una disminución del cociente de días de hospitalización durante la TEC-c/m (15 vs. 26 pre-TEC). Es necesario recalcar alguna limitación del estudio. El periodo de evaluación de los reingresos fue relativamente largo en comparación con la duración de la TEC-c/m, 6-24 meses frente a 3-4 meses de duración de la TEC-c/m. Todavía cabe señalar que, en el estudio participó un paciente que sólo había recibido una semana de tratamiento con TEC-c/m. Por tanto, en esta publicación se evaluaron eventos (reingresos) más allá de la duración del tratamiento con TEC-c/m; por lo que difícilmente se pueden encontrar correlaciones entre ambas variables.

Asimismo, en el año 2012 se publicó un artículo (Huuhka et al., 2012) en el que los autores invitaron a reflexionar sobre la duración de la TEC-c/m teniendo en cuenta las elevadas recaídas tras la finalización de este tratamiento. En este estudio de tipo prospectivo, se siguieron a

45 pacientes (34 de ellos con depresión unipolar) después de la discontinuación de la TEC-c/m. Este tratamiento se había administrado durante una media de 19 meses y fue interrumpido por las siguientes razones:

- a. el paciente se había mantenido en remisión 6 meses (82% de los casos)
- b. negativa del paciente a continuar con el tratamiento (11%)
- c. necesidad de su interrupción por causas médicas (7%).

Se analizó la tasa de recaída durante el seguimiento, que resultó ser del 44%. Además, el total de las recaídas se produjo en los 8 primeros meses, la mitad de ellas en los 3 primeros meses. El tiempo medio hasta la recaída fue de 3,5 meses.

En lo que respecta a nuestro medio, y hasta el momento del depósito de esta tesis, solo se han publicado tres trabajos observacionales. El estudio de cohorte de Martínez-Amorós *et al.* (Martínez-Amorós et al., 2012) a pesar de ser un estudio de diseño observacional presentó una muestra considerable, compuesta por 127 pacientes que recibieron TEC por un episodio depresivo agudo y que fueron seguidos durante 2 años: 44 de ellos recibieron tratamiento combinado con TEC-c/m y tratamiento farmacológico y el resto únicamente tratamiento farmacológico. Se observó una tasa de recaídas cercana al 50% en ambos subgrupos durante el periodo estudiado (la mitad de ellas en el primer semestre) y concluyen, por tanto, que ambas estrategias (TEC-c/m + tratamiento farmacológico vs. tratamiento farmacológico)

fueron igual de eficaces en la prevención de recaídas. Ahora bien, hay que tener en cuenta que, en este trabajo también se analizó de forma retrospectiva el perfil clínico de los pacientes que fueron incluidos en el programa TEC-c/m y se correspondió con el siguiente: sexo varón, antecedente de mayor número de episodios e ingresos hospitalarios y antecedente de fármacorresistencia. Las características clínicas de los pacientes que recibieron TEC-c/m en este estudio, a excepción del sexo, están en consonancia con las aportadas por otros estudios (Odeberg et al., 2008; Schwarz et al., 1995; Thornton et al., 1990) y sugieren una mayor gravedad de estos pacientes. De donde se infiere que, a la hora de interpretar las conclusiones del estudio de Martínez-Amorós *et al.* hay que considerar las diferencias clínicas de ambos subgrupos de tratamiento. En el año 2015, se publicó otro artículo español (Rodríguez-Jimenez et al., 2015) de serie de casos compuesto por 8 pacientes, cuyo curso clínico se caracterizaba por la refractariedad al tratamiento farmacológico, antecedente de varios episodios afectivos o psicóticos graves y, a menudo, elevado riesgo de autolisis. El interés clínico de este trabajo, a pesar de su pequeña muestra, es que fue el primer estudio español en incluir variables relacionadas con la **gestión clínica**. Evaluó tanto los costes asociados al gasto directo de las hospitalizaciones y consultas en urgencias (antes y después del tratamiento con TEC-c/m), como la calidad percibida por pacientes y familiares. De manera semejante a las publicaciones comentadas en párrafos anteriores (Gagne et al., 2000; O'Connor et al., 2010; Odeberg et al., 2008; Russell et al., 2003; Shelef et al., 2015), Rodríguez-Jimenez *et al.* objetivaron una disminución significativa en

el número de ingresos urgentes y días de hospitalización, así como un descenso en el número de visitas a urgencias. Los costes directos totales previos a la TEC-c/m asociados a la hospitalización fueron de 331.551,90 € y tras su inclusión en el programa fueron de 167.697,99 € ( $p = 0,012$ ). Mientras que, los costes asociados a las visitas en urgencias fueron de 3.211 € antes de la TEC-c/m y de 370,50 durante la TEC-c/m ( $p = 0,011$ ). No solo se evidenciaron reducciones en los costes, sino que también las puntuaciones en las escalas de satisfacción fueron altas. Casi el 90% de los pacientes se encontraba «muy satisfecho» con el tratamiento. En la misma línea que Rodríguez-Jimenez *et al.*, en la investigación realizada por Cosculluela *et al.* (Cosculluela *et al.*, 2017) se llevó a cabo un análisis de coste-efectividad de la TEC-c/m en un estudio retrospectivo de 35 participantes (15 depresión, 9 TB, 7 trastorno esquizoafectivo, 4 esquizofrenia). También, analizaron la efectividad de la técnica a partir de las siguientes variables: media de ingresos y la duración de estos; como la mayor parte del resto de trabajos de investigación de esta área. La media acumulada de ingresos durante los 3 años anteriores a la TEC-c/m fue 1,9 frente a 0,5 ingresos los 3 años posteriores a la TEC-c/m. La duración de los ingresos también se redujo durante los 3 años posteriores a la TEC-c/m: 499 días vs. 2210 días pre-TEC. Es decir, la reducción en el porcentaje de los días totales de ingreso fue drástica durante la TEC-c/m, del 77%. En el análisis de la media de días de ingreso por paciente, también se demostró una reducción durante la TEC-c/m (14,2 días frente a 63,1 días pre-TEC). En lo que respecta al análisis coste-efectividad se encontraron los siguientes resultados. En

primer lugar, se observó una disminución en los costes por días de ingreso, tras iniciar la TEC-c/m en el global de la muestra y en los subgrupos de enfermedad. En segundo lugar, se evidenció un incremento en el coste asociado a fármacos después de la TEC-c/m, en toda la muestra y en los subgrupos TB y esquizofrenia y trastornos relacionados, siendo únicamente significativo en el subgrupo TB. En tercer lugar, y en cuanto al análisis del coste total directo (coste días de ingreso + coste de fármacos + coste TEC-c/m) se visualizó una reducción de estos en el total de la muestra y en los subgrupos esquizofrenia y trastornos relacionados y TB, pero sólo fue estadísticamente significativa en este último. Los investigadores relacionaron el aumento relativo de los costes directos farmacológicos con el elevado coste de algunos tratamientos depot con antipsicóticos atípicos, que habían sido introducidos en determinados casos tras iniciar la TEC-c/m. Otro aspecto relacionado con los costes es que no se tuvieron en cuenta los costes indirectos, que abarcan variables tan significativas como la calidad de vida o la supervivencia, así como el impacto en el ambiente familiar y cuidadores. Por tanto, el análisis de costes, como se mide habitualmente, puede no reflejar la realidad de este perfil de pacientes y resulta tremendamente complicado.

Las limitaciones asociadas a este tipo de estudios son las conocidas, entre ellas la ausencia de un grupo control, muestras pequeñas y heterogéneas en algunos de los estudios citados, que incluyen tanto la depresión bipolar como unipolar y trastornos psicóticos.

En las páginas siguientes se muestra una tabla (*tabla 1*) con los resultados de los principales estudios observacionales sobre la TEC-c/m en la depresión.

**Tabla 1: Estudios observacionales sobre el empleo de la TEC-c/m en la depresión**

Estudio	Tipo de estudio y características de la muestra	Duración TEC-c/m	Resultados y conclusiones
(Thornton et al., 1990)	Retrospectivo n= 10 (9 depresión, 1 TB) S: 6M, 4H E: 52 ± 23 años	7 años	Disminución ingresos TEC-c/m (0,3 vs. 3,1 pre-TEC; $p < 0,002$ )
(Thienhaus et al., 1990)	Retrospectivo n= 6 (t. del humor) Edad avanzada	1-6 años	La TEC-c/m contribuye al mantenimiento de la remisión clínica
(Jaffe et al., 1990)	n=32 (27 depresión, 3 TB, 2 t. afectivos orgánicos) S: 22 M, 10 H E: 68 años	$\bar{X}$ = 15 meses	Tasa respuesta a TEC: 69% Tasa recaída TEC-c/m: 9%
(Dubin et al., 1992)	Serie de casos n= 8 episodio depresivo (6 depresión unipolar recurrente, 2 TB) E: ≥ 75 años	7-52 meses $\bar{X}$ = 22 meses	HDRS pre-TEC: $\bar{X}$ = 26,4 HDRS al inicio TEC-c/m: ≤10 en 6 pacientes y entre 11-16 en 2 pacientes HDRS durante TEC-c/m: $\bar{X}$ = 8 en 7 pacientes. Una paciente abandonó por las dificultades de acceso al tratamiento.

<i>(Vanelle et al., 1994)</i>	Retrospectivo n= 22 (15 depresión, 7 TB) S: 12 M, 8 H E: 68,9 ± 13 años [20-68]	19 ± 12 meses Un 50% >2 años	<i>Disminución de la duración media de las hospitalizaciones durante la TEC-c/m (3,5 semanas/años vs. 22,7 en el periodo pre-TEC, p= 0,0001)</i> <i>Disminución de media de recaídas/año durante la TEC-c/m (0,73 vs. 3,3 episodios pre-TEC, p= 0,0002)</i>
<i>(Petrides et al., 1994)</i>	n=33 (11 depresión, 11 depresión sp, 8 TB) S: 22 M, 8 H E: 51,6 ± 14,5 años	62,2 ± 43 días Duración seguimiento: 1 año	<i>El 66% de 21 pacientes se mantuvo estable durante el periodo de seguimiento.</i> <i>En el caso de la depresión con síntomas psicóticos la tasa de recaída fue del 42% (periodo pre-TEC 95%)</i>
<i>(Schwarz et al., 1995)</i>	Retrospectivo caso-control - TEC-c/m: 21 (17 depresión, 4 depresión bipolar) S: 15M, 6H E: 57± 17 años [33-78] - No TEC-c/m	6 meses	<i>Descenso de la tasa de hospitalización/ año durante la TEC-c/m (0,6± 0,1 vs. 1,9± 5,4 pre-TEC)</i>
<i>(Gagne et al., 2000)</i>	Retrospectivo caso-control: - 29: TEC-c/m + Fármacos - 29: Fármacos n= 58 depresión (46 unipolar, 12 bipolar) S: >80% M E: 65 años	-TEC-c/m: 5,4 años -Fármacos: 2,4 años	<i>Probabilidad acumulada de supervivencia sin recaídas o recurrencias a los 2 años (y 5 años):</i> - TEC-c/m: 93% (73%) - F: 52% (18%)

(Swoboda et al., 2001)	<p>Prospectivo caso-control:                      -TEC-c/m + F: 21 (10 depresión, 3 depresión bipolar, 8 TEA)                      S: 14M 7H E: 43,5 ± 14,9                      -Fármacos: 21 (8 depresión, 5 depresión bipolar, 8 TEA)                      S: 14M 7H E: 44,4 ± 12,5</p>	Grupo TEC-c/m: 9,61 (2-54 meses)	<p><i>En el grupo de TEC-c/m el periodo hasta que se produzco una recaída fue mayor (9 vs. 6 meses Fármacos).</i>                      - Disminución ingresos grupo TEC-c/m 0,57 vs. 1 Fármacos; <math>p &lt; 0,002</math>                      - Disminución días hospitalización grupo TEC-c/m 61,05 vs. 75,52 Fármacos; <math>p &lt; 0,002</math></p>
(Russell et al., 2003)	<p>Retrospectivo                      n= 43 depresión (19 depresión, 15 depresión sp, 4 TB, 5 TEA)                      E: 74 años [34-93]                      S: 31 M 12H</p>	27,8 meses	<p><i>Disminución días hospitalización/año y paciente TEC-c/m (3,23 vs. 18,95 pre-TEC; <math>p &lt; 0,001</math>)</i></p>
(Lim, 2006)	<p>Retrospectivo                      n= 17 (13 depresión, 1 TB y 3 t. psicóticos)                      E: 82,2 [67-94]                      S: 14 M 3H</p>	3-60 meses $\bar{X}$ = 22,9 meses	<p><i>Disminución ingresos en 13 pacientes durante la TEC-c/m (<math>p &lt; 0,015</math>)</i>  <i>Disminución días hospitalización en 14 pacientes durante la TEC-c/m (1004 vs. 2380 pre-TEC; <math>p &lt; 0,010</math>)</i></p>
(Odeberg et al., 2008)	<p>Estudio cohorte 3 años                      n= 41 (25 depresión, 10 depresión bipolar, 5 mixto)                      S: 31 M, 10 H                      E: 63 años [39-83]</p>	3 años	<p><i>Disminución del n° de pacientes hospitalizados (12 vs. 33), ingresos (19 vs. 81 pre-TEC) y días de hospitalización (712 vs. 2976 pre-TEC, reducción del 76%) durante la TEC-c/m + F; <math>p &lt; 0,0001</math></i></p>

<p>(Gupta et al., 2008)</p>	<p>Retrospectivo caso-control n= 37 (depresión recurrente) - 19: TEC-c/m E: 70,6 años [44-88] S: 17M 2H -18: tratamiento mantenimiento diferente TEC-c/m</p>	<p><math>\bar{X}</math>= 26 meses</p>	<p>↓ <i>tasa media de ingresos/año durante la TEC-c/m en comparación con el periodo pre (0,316 vs. 1 pre-TEC; p&lt; 0,001), así como de la tasa media de semanas de hospitalización (7,05 vs. 14,05 pre-TEC; p= 0,055). ↓ de esta variable durante el periodo post en comparación con el periodo TEC-c/m (3,68 vs. 7,05 pre-TEC; p= 0,01). En el estudio comparativo con el grupo control: ↓ tasa de ingresos (0,0 vs. 0,5 grupo control; p= 0,03) y semanas hospitalización (0,5 vs. 8,7 grupo control; p&lt; 0,001) en el grupo TEC-c/m.</i></p>
<p>(O'Connor et al., 2010)</p>	<p>Retrospectivo n= 58 (93% depresión recurrente, 7% TB) Edad: 75,9 años [65-92] S: 74% M</p>	<p>2 años</p>	<p><i>Disminución ingresos (0,9 vs. 1,9 pre-TEC) y días hospitalización (19,9 vs. 87,8 pre-TEC) durante la TEC-c/m; p &lt;0,0005</i></p>
<p>(Nordenskjöld et al., 2011)</p>	<p>n= 27 (19 depresión, 5 depresión bipolar, 3 depresión TEA) S: 21 M, 6 H E: 48 años</p>	<p>104± 74 días</p>	<p><i>Disminución cociente días hospitalización durante la TEC-c/m (15 vs. 26 pre-TEC) Recaídas del 50% en el primer año durante la TEC-c/m</i></p>
<p>(Martínez-Amorós et al., 2012)</p>	<p>n= 127 (depresión): - TEC-c/m + Fármacos: 44 S: 21H 23M E: 63,5 ±12,5</p>	<p>2 años</p>	<p><i>En ambos grupos recaídas del 50% a los 2 años</i></p>

TEC de continuación y mantenimiento en los trastornos afectivos

	- Fármacos: 83 S: 22H 61M E: 65,6±12,4		
(Rodríguez-Jimenez et al., 2015)	Serie de casos prospectivo n= 8 (5 depresión recurrente, 2 esquizofrenia paranoide, 1 t. psicótico no especificado) S: 5M 3 H E: 62 años	16-18 meses	<i>Puntuaciones CGI-I tras TEC-c/m: 50% «mucho mejor», 37,5% «moderadamente mejor», 12,5% «levemente mejor» Durante la TEC-c/m: 349 días de ingreso vs. 690, 3 visitas a urgencias vs. 26, 2 ingresos urgentes vs. 22, costes asociados a la hospitalización 167.697,99 € vs. 331.551,90 € y costes asociados a las visitas urgencias 370,50 € vs. 3.2111€ p&lt;0,005 en todos los casos</i>
(Huuhka et al., 2012)	Retrospectivo n= 45 (34 depresión, 6 depresión bipolar, 3 esquizofrenia, 2 TEA) S: 32 M, 13 H E: 56,9 ± 17,9 años [18-84]	TEC-c/m media 19 meses (1-78)	<i>El 44% recayó durante el periodo de seguimiento de 12 meses, tras la interrupción de la TEC-c/m Tiempo medio hasta la recaída 3,5 meses</i>
(Shelef et al., 2015)	Retrospectivo n= 42 (22 t. afectivos, 20 esquizofrenia) E:71,5 años S: 69%M	34 meses	<i>Disminución de la media de ingresos durante la TEC-c/m (0,38 vs. 1,88 pre-TEC; p&lt;0,001); así como de la media de días de hospitalizaciones (12,4 días vs. 215,9 días pre-TEC; p&lt;0,001)</i>

<p>(Coscolluela et al., 2017)</p>	<p>Retrospectivo n=35 (15 depresión, 9 TB, 7 TEA, 4 esquizofrenia) S: 17 M, 18H E: 51,1 ±13,9 años [25-76]</p>	<p>27,8±29 meses (6-146,5)</p>	<p>↓ Ingresos durante la TEC-c/m (0,5 vs. 1,9 pre-TEC, p&lt;0,005) ↓ de la duración ingresos durante TEC-c/m (499 vs. 2210 días pre-TEC, p&lt;0,005) En toda la muestra y en los subgrupos: ↓ significativa de los costes por días de ingreso tras la TEC-c/m. ↑ en el coste farmacéutico tras de la TEC-c/m, en toda la muestra y en subgrupo TB, esquizofrenia y t. relacionados. ↓ Coste total directo (hospitalización, gasto farmacéutico y costes TEC-c/m) en el TB y ↑ en la depresión.</p>
<p>(Kocamer Şahin et al., 2020)</p>	<p>Retrospectivo caso-control: -TEC-c/m: 70 (29 depresión, 3 depresión sp, 22 TB (6 cambio diagnóstico de depresión -&gt; TB tras viraje manía TEC), 9 t. psicóticos, 7 TEA) S: 56% M E: 41,97 ± 14,4 -Fármacos: 70 (29 depresión, 2 depresión sp, 24TB (8 cambio diagnóstico depresión -&gt;</p>	<p>19,57 ± 22,7 meses</p>	<p>Menor número de ingresos en el grupo TEC-c/m (0,55± 0,87) vs. 1,13± 1,31 en el grupo tratamiento farmacológico (p= 0,003)</p>

TB tras viraje maniaco), 7 t.  
psicóticos, 6 TEA)  
S: 56% M E: 38,6 ± 11

*TB: trastorno bipolar; TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II; TEA: trastorno esquizoafectivo; depresión  
sp: depresión con síntomas psicóticos  
S: sexo; M: mujer; H hombre; E: edad*

### **4.3.2. Ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre la TEC-c/m en la depresión**

En un metanálisis concluido en el año 2018 (Elias et al., 2018) se incluyeron 5 ECA. Estos estudios tenían por objetivo evaluar la eficacia de la **TEC-c/m frente a otras estrategias terapéuticas de mantenimiento** en la prevención de recaídas de la depresión. Se examinarán brevemente los principales resultados de estas publicaciones y de otros ECA que no formaron parte del metanálisis.

El grupo de investigadores del *Consortium for Research in ECT (CORE)*, en el año 2006, publicó un estudio multicéntrico sobre la TEC en la depresión que consta de dos fases (Kellner et al., 2006). En la *fase 1*, los pacientes con depresión aguda (531) recibieron tratamiento con TEC bilateral, con una frecuencia de tres veces por semana hasta completar los criterios de remisión aguda (341). En la *fase 2*, se incluyeron a aquellos pacientes que mantuvieron la estabilidad tras una semana de la finalización de la TEC (184). Estos pacientes fueron aleatorizados según recibieran TEC-c/m (89) o tratamiento farmacológico de continuación, litio+nortriptilina (95). El grupo de TEC-c/m recibió un total de 5 sesiones fijas durante el periodo estudiado. El objetivo de la fase 2 era evaluar la tasa de recaída y la de pacientes que se mantuvieron estables durante 6 meses. De igual manera, se analizaron las curvas de supervivencia de ambos subgrupos y el periodo de tiempo libre de recaídas. La tasa de recaídas para el subgrupo de tratamiento farmacológico de continuación fue del 31,7%

y del 37,1% para el de TEC-c/m. La tasa de pacientes que se mantuvieron estables fue aproximadamente del 46% en ambos subgrupos y la tasa de abandono del 16,8% en la TEC-c/m y del 22,1% en el otro subgrupo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de las 3 variables de ambos subgrupos (tasa de recaída, tasa estabilidad clínica y tasa de abandono). Los autores concluyen, por un lado, que ambos tratamientos han demostrado tener una eficacia superior a la ofrecida por placebo. Esta comparación (tratamiento vs. placebo) se pudo realizar gracias al diseño del estudio, que permitió contrastar sus resultados con los ofrecidos del trabajo de Sackeim *et al.* (Sackeim et al., 2001) para el subgrupo placebo. No obstante, la eficacia de ambos tratamientos es limitada, ya que solamente un 30-40% de los pacientes se mantuvo estable tras la interrupción de la TEC aguda. Por otro lado, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia y en el tiempo de recaída de ambos subgrupos. El 50% de las recaídas se produjeron en las primeras 4 semanas, en el subgrupo de tratamiento farmacológico y en las 6 primeras en el subgrupo TEC-c/m. Teniendo en cuenta estos resultados, parece ser que tanto el tratamiento farmacológico de continuación como la TEC-c/m ofrecen una eficacia limitada en la prevención de recaídas, al menos cuando son empleados por separado.

Hay que destacar que, se ha postulado que existe un efecto sinérgico entre ambos tratamientos por lo que se aboga por la **combinación de la TEC-c/m con el tratamiento farmacológico** como mejor estrategia

terapéutica en la prevención de recaídas y recurrencias. Habría que decir también que, algunos trabajos han valorado que la TEC-c/m puede optimizar la respuesta al tratamiento farmacológico o incluso mejorar la repuesta a la TEC aguda, en caso de que se produzca una recaída que requiera nuevamente de este tratamiento (Andrade & Kurinji, 2002).

En nuestro medio, el primer estudio controlado fue el de Serra *et al.* (Serra et al., 2006) en el que se estudió la evolución de pacientes ancianos con depresión mayor unipolar con síntomas psicóticos, que respondieron a un curso índice de TEC aguda. Uno de los subgrupos recibió tratamiento de mantenimiento con nortriptilina (n = 13) y el otro, tratamiento de mantenimiento combinado con TEC-c/m y nortriptilina (n = 6). A pesar de las limitaciones a la hora de extrapolar las conclusiones del estudio, sobre todo por el escaso número de participantes, se observó que la tasa de recaídas/recurrencias fue significativamente superior en el subgrupo que recibió únicamente nortriptilina (53,85% vs. 16,66% para el subgrupo tratamiento combinado). También se evaluó la tolerancia de ambos tratamientos y fue similar.

Con posterioridad a las publicaciones del grupo CORE y de Serra *et al.* se ha seguido investigando la eficacia del tratamiento combinado (TEC-c/m + tratamiento farmacológico) en la prevención de recaídas. Así, en un estudio longitudinal controlado de 2 años de duración (Navarro et al., 2008) se siguieron a 33 pacientes con depresión

unipolar psicótica, de edad igual o superior a 60 años, que fueron aleatorizados en dos subgrupos de tratamiento: a) combinación de TEC-c/m y nortriptilina (n=16) y b) tratamiento único con nortriptilina (n=17). En el análisis de supervivencia se observó que las recaídas fueron más tardías en el subgrupo que recibió tratamiento combinado. Además, las tasas de recaída fueron significativamente mayores en el subgrupo de tratamiento farmacológico (47% vs. 6 % subgrupo de tratamiento combinado).

Otros estudios aleatorizados más recientes han estudiado muestras mayores, pero la duración del seguimiento era menor (6 -12 meses). En 2013, se publicó un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado (Nordenskjöld et al., 2013) que comparó la eficacia de la TEC-c/m (unilateral derecha ultrabreve) en combinación con el tratamiento farmacológico, frente al tratamiento farmacológico único en la prevención de recaídas. Formaron parte del estudio 56 pacientes de 4 hospitales de Suecia. La duración del estudio fue de un año. Los participantes del estudio fueron aleatorizados, de tal manera que el 50% recibió tratamiento combinado (TEC-c/m + fármacos) y el resto únicamente tratamiento farmacológico (que fue elegido según el criterio del médico tratante). La tasa de recaída fue definida como:

- a. una puntuación igual o mayor a 20 puntos en la escala de depresión de Montgomery-Åsberg
- b. un episodio de hospitalización psiquiátrica
- c. un episodio de suicidio consumado o sospecha de suicidio

La tasa de recaída fue del 61% para el grupo de pacientes tratados con farmacoterapia y del 32% en el caso del grupo TEC-c/m + tratamiento farmacológico ( $p = 0,036$ ). Se debe agregar que, se produjeron tres intentos de suicidio y una sospecha de suicidio, mediante intoxicación, en el grupo tratado únicamente mediante farmacoterapia. No se observaron este tipo de episodios en el grupo de TEC-c/m + fármacos.

En el año 2016, el grupo de investigación dirigido por Kellner publicó un estudio multicéntrico metodológicamente riguroso de dos fases (Kellner et al., 2016b, 2016a), dentro del programa **PRIDE** (de sus siglas en inglés “Prolonging Remission in Depressed Elderly”). Este programa tiene por objeto de estudio el tratamiento de la depresión y la prevención de las recaídas en la población geriátrica. En la *fase 1*, un total de 240 pacientes mayores de 60 años deprimidos fueron tratados con TEC, en combinación con un antidepresivo dual (venlafaxina). Los autores emplearon la modalidad de TEC unilateral derecha de pulso ultrabreve con la finalidad de disminuir los efectos secundarios a nivel cognitivo (con una frecuencia de 3 sesiones por semana). El 62% de los pacientes (148) cumplieron los criterios de remisión clínica, el 10% (24) no alcanzó la remisión y el 28,3% (68) abandonó el estudio, sin llegar a cumplir los criterios de remisión clínica. Los pacientes que alcanzaron la remisión fueron incluidos en la *fase 2* (Kellner et al., 2016a), siendo asignados de forma aleatoria a dos subgrupos de tratamiento: a) TEC-c/m + venlafaxina y litio, b) venlafaxina + litio. Los pacientes del subgrupo de tratamiento con TEC-c/m, además, eran subsidiarios de recibir sesiones

complementarias de TEC según el **método STABLE** (de sus siglas en inglés “Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT”) que ofrece un tratamiento flexible e individualizado según el estado clínico del paciente. A las 24 semanas de seguimiento, las puntuaciones en la HDRS fueron estadísticamente inferiores en el subgrupo de TEC-c/m + venlafaxina. Además de la mejoría anímica constatada por dicha escala, la tasa de recaída fue 1,6 veces mayor en el grupo de tratamiento farmacológico exclusivo (recaídas del 20,3% para este grupo y del 13,1% en el grupo de tratamiento combinado TEC-c/m + farmacoterapia).

La eficacia de **otras estrategias de mantenimiento** en la prevención de recaídas, como la **terapia cognitivo-conductual** en combinación con el tratamiento farmacológico, han sido evaluadas frente a la TEC-c/m. Así, por ejemplo, Brakemeier *et al.* (Brakemeier et al., 2014) llevaron a cabo un trabajo de investigación, cuya muestra estaba compuesta por 90 pacientes que habían ingresado por una depresión tratada con TEC y tratamiento farmacológico. De los 90 pacientes, 63 respondieron satisfactoriamente y 60 de ellos fueron aleatorizados según el tipo de tratamiento profiláctico que recibieran en la prevención de recaídas. Todos los grupos recibieron tratamiento farmacológico, que en el grupo 1 fue combinado con TEC-c/m, en el grupo 2 con terapia cognitivo-conductual y en el grupo 3 el tratamiento era únicamente farmacológico. Se evaluó el mantenimiento de las tasas de respuesta a los 6 y 12 meses siendo los resultados más favorables para el grupo que recibió terapia cognitivo-conductual con un

porcentaje del 77% (grupo TEC-c/m 40%, grupo tratamiento farmacológico 44%). A los 12 meses estas diferencias permanecieron estables con pequeños cambios, siendo la tasa de respuesta del 65% en el grupo de psicoterapia, 28 % en el grupo TEC-c/m y del 33% en el de tratamiento farmacológico. Los resultados de este artículo, a favor de la terapia cognitivo-conductual, se deben considerar como preliminares, ya que es el único trabajo que ha evaluado la eficacia de la terapia cognitivo-conductual como estrategia de mantenimiento en la prevención de recaídas. Los autores hipotetizan que la superioridad de la terapia cognitivo-conductual sobre la TEC-c/m, observada en este trabajo, puede deberse a:

- a. En este estudio se emplearon pulsos ultrabreves en los estímulos de las sesiones de TEC-c/m. Si bien, hay que tener en cuenta que este tipo de pulsos no parece recomendarse por una eficacia no contrastada, excepto en caso de deterioro cognitivo (Miquel Bernardo et al., 2018). De hecho, este estudio constituye el único que ha empleado este tipo de pulsos en la TEC-c/m.
- b. El tratamiento farmacológico administrado en combinación con la TEC-c/m difirió del empleado habitualmente en la prevención de las recaídas que mejores resultados ha demostrado (litio + antidepresivos tricíclicos). De tal manera que, el efecto de la TEC-c/m pudo quedar subestimado.

En un estudio reciente (McCall et al., 2018) se comparó la **Calidad de Vida relacionada con la salud** (CVRS) de los pacientes que han recibido tratamiento combinado con TEC-c/m y tratamiento farmacológico, frente a aquellos que han recibido únicamente tratamiento farmacológico (venlafaxina + litio) del programa PRIDE. Ambas estrategias (TEC-c/m + fármacos vs. fármacos) constituyeron modalidades terapéuticas profilácticas de continuación, en la prevención de recaídas en pacientes de edad avanzada, que habían recibido un curso índice de TEC unilateral derecha por un episodio depresivo mayor. El cuestionario de salud SF-36, que consta de un componente físico y otro mental, fue el instrumento elegido para medir la CVRS y se evaluó antes del curso índice de TEC, al final de la fase 1 y al principio y cada 4 semanas durante la fase 2. Las puntuaciones en CVRS del subgrupo de TEC-c/m + fármacos fueron superiores a las del otro subgrupo a los 6 meses de seguimiento. En concreto, 7 puntos de diferencia para la salud física y 8,2 para el componente mental ( $p < 0,0001$ , a favor del subgrupo TEC-c/m + fármacos). Los autores concluyeron que la TEC-c/m aportó un beneficio neto general para la salud.

Basándonos en los resultados de 3 revisiones bibliográficas y sistemáticas (Brown et al., 2014; Martínez-Amorós et al., 2012; Youssef & McCall, 2014) y un metanálisis (Elias et al., 2018), se podría concluir que la TEC-c/m es una herramienta terapéutica eficaz en la prevención de recaídas en la depresión grave y recurrente, esencialmente cuando se combina con el tratamiento farmacológico y

la aplicación de sesiones de TEC es individualizada para cada paciente, en función de los síntomas y de la tolerancia al tratamiento. A partir de los datos derivados de la revisión establecida por Martínez-Amorós y su equipo (Martínez-Amorós et al., 2012) se describió que la TEC-c/m tiene un grado de recomendación B (tratamiento recomendable: al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios). La revisión incorporó 40 artículos que cumplieron con los criterios de búsqueda (17 casos o series de casos, 12 estudios retrospectivos y 11 prospectivos).

Con respecto al metanálisis de Elias *et al.* (Elias et al., 2018), este incluyó 5 ECA que han sido detallados en los párrafos anteriores. Comprendía 436 pacientes con depresión unipolar o bipolar, tratados con TEC-c/m durante 6-24 meses. Las variables estudiadas fueron las recaídas o recurrencias, hospitalizaciones por un episodio depresivo o abandono del estudio por una recurrencia o recaída. De igual manera, se evaluaron los posibles efectos secundarios, como las alteraciones a nivel cognitivo, complicaciones cardiovasculares y relacionadas con la anestesia, y otros efectos adversos como la cefalea, delirium o agitación postictal. Las muertes asociadas de forma directa a la TEC o anestesia también se analizaron dentro de los efectos adversos. Solamente un estudio (Kellner et al., 2006), de los 5 trabajos del metanálisis, comparó la TEC-c/m con la farmacoterapia. En el resto de los estudios el análisis comparativo se efectuó entre la TEC-c/m combinada con el tratamiento farmacológico frente a la farmacoterapia. Los resultados del metanálisis reflejaron una

disminución de las recaídas y recurrencias, a los 6 meses y al año del tratamiento agudo con TEC en el grupo de tratamiento combinado (TEC-c/m + fármacos) en comparación con el grupo de tratamiento farmacológico único. La tolerabilidad de la TEC-c/m fue buena y la tasa de abandonos similar en ambos grupos. Asimismo, no se observaron problemas cognitivos en el grupo de TEC-c/m. Cabe señalar algunas limitaciones del metanálisis, por ejemplo, el reducido número de ECA, así como las diferencias metodológicas en el diseño de estos (edad, localización de los electrodos y duración de los ensayos entre otros). Por otra parte, hay que tener en cuenta que, en ninguno de los estudios los participantes eran ciegos, pero sí que lo eran los evaluadores. Si bien, hay que considerar las grandes dificultades y costes económicos que supondría llevar a cabo el enmascaramiento doble-ciego en este tipo de estudios, resultando prácticamente inviable.

Autores como Van Schaik *et al.* (Van Schaik et al., 2012) se han decantado por el estudio de la eficacia y seguridad de la TEC-c/m, en la depresión del anciano. Estos autores llevaron a cabo una revisión bibliográfica que englobó 22 estudios, en la que se concluyó que la TEC-c/m es un tratamiento tan eficaz como el farmacológico y generalmente bien tolerado.

A pesar de los resultados alentadores del empleo de la TEC-c/m, en combinación con el tratamiento psicofarmacológico en la prevención de recurrencias de la depresión, existen algunas , como por ejemplo la NICE que no la recomiendan. Esta guía señala la falta de estudios

controlados que avalen la eficacia de la TEC-c/m, en comparación con el tratamiento farmacológico único (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2003). Otro factor por el que desaconsejan su empleo es por las consecuencias que pueda tener este tratamiento a largo plazo a nivel cognitivo. No obstante, y según la evidencia científica actual, la TEC-c/m es un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado. Grunhaus *et al.* (Grunhaus et al., 1990) ha descrito que las alteraciones de la memoria, asociadas a la TEC-c/m, son transitorias y desaparecen durante los 6 meses posteriores a la finalización de la TEC-c/m. Recientemente, se ha publicado un trabajo (Luccarelli et al., 2020) en el que se descartó la presencia de efectos secundarios a nivel cognitivo en 100 pacientes, que habían recibido una media de 60 sesiones de TEC. El tiempo medio de la duración del tratamiento fue de 22,1 meses. Habría que decir también, que la propia enfermedad (Cipriani et al., 2017; McKay et al., 1995), la edad (Weisz & Creel, 1947) o la medicación contribuyen al deterioro cognitivo (Rabheru & Persad, 1997), pudiendo actuar como factores de confusión asociados a la TEC.

En contraste con la guía NICE, la guía **CANMAT** en su última actualización de 2016 (Kennedy et al., 2016), estableció un nivel de evidencia igual a 1, en términos de eficacia tanto para la TEC aguda como de mantenimiento. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento también contaron con un nivel de evidencia 1.

#### **4.4. Literatura sobre la TEC-c/m en el TB**

Con respecto a la literatura científica sobre el empleo de la TEC-c/m en el TB, esta es limitada a diferencia de la depresión. Hasta el momento de la presentación de esta tesis, no se han publicado ECA. La mayoría de los trabajos científicos se corresponden con estudios de campo. Como resultado, las limitaciones a nivel metodológico son amplias, ya que la mayor parte de los estudios son de tipo retrospectivo y recogen muestras pequeñas y heterogéneas, cuya proporción de pacientes bipolares es más bien escasa. A pesar de las salvedades, la evidencia científica sugiere que la TEC-c/m puede mejorar el curso clínico de los pacientes bipolares, al disminuir significativamente el número de episodios afectivos y aumentar la duración de los periodos de eutimia, fundamentalmente en los casos de ciclación rápida (Minnai et al., 2011; Santos Pina et al., 2016; Trevino et al., 2010; Vaidya et al., 2003). Más aún, desde los años 40 es conocido el efecto estabilizador de la TEC-c/m en el TB (Geoghegan & Stevenson, 1949; Kerman, 1945; Moore, 1943). En la *tabla 2* se pueden ver los principales resultados de esta área.

A mediados de los 60, Karliner y Wehrheim (Karliner & Wehrheim, 1965) consideraban que la TEC-c/m debía proponerse a aquellos pacientes con trastornos psicóticos (los autores incluyen en este grupo la manía, la depresión y la esquizofrenia) que habían presentado una recaída, en los 12 meses posteriores a la resolución de un episodio agudo tratado exitosamente con TEC. En base a su criterio, publicaron

un estudio de tipo prospectivo en el que siguieron la evolución de 210 pacientes, cuyo curso clínico se caracterizaba por el antecedente de recaídas frecuentes y buena respuesta a la TEC. Del total de la muestra, 57 pacientes aceptaron ser incluidos en el programa TEC-c/m y el resto lo rechazó. Del subgrupo TEC-c/m, el 67% estaba diagnosticado de TB. Los pacientes incluidos en el programa TEC-c/m no recibieron tratamientos adicionales. Durante el periodo estudiado (6 años) se evaluó la tasa de recaídas en los dos subgrupos, siendo la diferencia muy notoria entre ambos. En el subgrupo que recibió TEC-c/m fue solamente del 12% y en el otro del 79%.

Durante las últimas décadas, las investigaciones sobre la indicación de la TEC-c/m en el TB han confirmado su poder estabilizador. Los resultados del estudio retrospectivo de Santos Pina *et al.* (Santos Pina et al., 2016) revelaron un descenso drástico en los días de hospitalización completa, de más del 65%, durante la TEC-c/m. La muestra estaba compuesta por 31 pacientes graves (9 con trastorno esquizoafectivo y 22 TB). La duración de los ingresos antes de la TEC-c/m era de 248,4 días y durante la TEC-c/m de 85,9 días. Por otra parte, se encontró una disminución en el número de ingresos durante la TEC-c/m, aunque no fue estadísticamente significativa (1,48 vs. 2,13 en el periodo pre-TEC). Cabe señalar que, el 75% de los pacientes requirió un curso agudo de TEC durante el periodo de seguimiento, que permitió evitar nuevas recaídas o un tratamiento precoz de estas, en caso de que ya estuvieran instauradas. Conviene subrayar que el programa TEC-c/m permite realizar un seguimiento estrecho del

paciente, siendo posible flexibilizar el número de sesiones y aumentar su frecuencia, en caso de observarse signos prodrómicos de una posible recaída. A diferencia del estudio de Santos Pina *et al.*, en la investigación llevada a cabo por Hausmann *et al.* (Hausmann *et al.*, 2019) sí se encontró una diferencia significativa en la media de ingresos y duración de ingresos por año, así como de la duración de las hospitalizaciones, en días por paciente y año. La muestra estaba constituida por 27 pacientes con trastornos del humor de tipo grave y refractario. En 25 de los pacientes el motivo de la derivación a TEC fue un episodio depresivo grave y en el resto un episodio maniaco con síntomas psicóticos. Durante la TEC-c/m se produjo una reducción del 50% de la media de ingresos y duración de ingresos por año ( $p=0,031$ ) en comparación con el periodo pre-TEC. Mientras que, la duración de las hospitalizaciones en días, por paciente y año, se redujo 4 veces durante la TEC-/m (24 días pre-TEC vs. 6 días TEC-c/m;  $p<0,001$ ).

La muestra del estudio español liderado por Coscolluela *et al.* (Coscolluela *et al.*, 2017), que ya ha sido comentado en la sección de la depresión, contiene 9 pacientes bipolares. En el análisis por subgrupo de enfermedad, se evidenció que el descenso en los días de ingreso y en el número de ingresos, tras iniciar la TEC-c/m, era mayor y estadísticamente significativo en el subgrupo TB, en comparación con los resultados de los otros subgrupos diagnósticos. De tal manera, que en los pacientes afectados de TB se obtuvo una reducción en el número medio de hospitalizaciones del 83% (el equivalente a 3 ingresos menos por paciente) y del 85% en el número medio de días de

hospitalización. El porcentaje de descenso en el número medio de hospitalizaciones fue del 70% (0,7 ingresos menos por paciente) en el subgrupo de depresión y en la esquizofrenia y trastornos relacionados del 64,7% (1 ingreso menos por paciente), mientras que para el número medio de días de hospitalización fue del 63% y 77% respectivamente. Aunque, a la hora de extrapolar los datos hay que tener en cuenta el pequeño porcentaje de este subgrupo.

De los **estudios retrospectivos**, el que ofrece un mayor número de pacientes con TB fue publicado el año pasado (Tor & Bin, 2020). La muestra era heterogénea (n=121), pero estaba compuesta mayoritariamente por pacientes con TB (80). Se trata de un estudio en espejo, en el que se comparó la evolución del año previo a la TEC con la del año posterior. En ambos periodos de tiempo (pre-TEC y TEC-c/m) se compararon la media de ingresos, la duración de estos y la media de visitas en consultas de psiquiatría. Los resultados arrojaron una disminución en la media de ingresos durante la TEC-c/m (0,75 vs. 1,06 pre-TEC;  $p=0,003$ ) y duración de estos (20,1 días vs. 24,4 pre-TEC;  $p=0,203$ ). En cuanto a la variable visitas en consultas de psiquiatría, se observó un incremento durante la TEC-c/m (9 vs. 5,8 pre-TEC;  $p<0,001$ ). Por otra parte, en el análisis por subgrupo, se recogió una disminución del número de ingresos, tanto en la depresión como en el TB, pero fue más marcado, y estadísticamente significativo, en el caso de la depresión (media ingresos pre-0,76vs. 0,29 TEC-c/m,  $p=0,001$ ). Respecto a este estudio, es preciso destacar las escasas sesiones de TEC administradas durante la TEC-c/m, en comparación

con nuestro medio y otros países. Los autores determinaron el periodo de TEC-c como el comprendido entre el alta y los 30 días posteriores. Mientras que, el periodo posterior a la TEC-c y hasta los 12 meses posteriores se correspondió con el de TEC-m. La media de sesiones durante la TEC-c fue tan solo 1 ( $\pm 1,6$ ) y en la TEC-m 1,7 ( $\pm 4,8$ ). La media de sesiones en el caso de la depresión fue de 3,2 frente a 1 en el TB.

Como ya se ha comentado en esta sección, no se dispone de ECA sobre la TEC-c/m en el TB, aunque sí se han publicado **estudios prospectivos** en los que se ha comparado la **eficacia de la TEC-c/m con el tratamiento farmacológico**. En el estudio de campo prospectivo de Vothknecht *et al.* (Vothknecht et al., 2003) se analizó una muestra de 24 pacientes, diagnosticados de depresión unipolar, depresión bipolar o trastorno esquizoafectivo, que habían recibido un curso índice de TEC por un episodio depresivo (puntuación HDRS > 18). Tras la resolución del episodio agudo, 11 pacientes continuaron con TEC de mantenimiento y el resto únicamente con tratamiento farmacológico. La variable principal del estudio fue determinar si existían diferencias a nivel cognitivo en ambos grupos y no se encontraron. Por otra parte, durante la terapia de mantenimiento, las calificaciones de depresión se estabilizaron en ambos grupos, con una tendencia no significativa a una mejoría adicional en el grupo de TEC-c/m. En el grupo de TEC-c/m el seguimiento promedio fue de un año y medio, durante el cual 1 paciente de los 11 recayó. En el grupo de farmacoterapia de mantenimiento, el seguimiento promedio duró 1 año

y recayeron 4 de 13 pacientes. Cabe señalar que, la ausencia de alteraciones a nivel cognitivo en pacientes tratados con TEC-c/m ha sido apoyada por otros estudios (Rami et al., 2004).

En lo concerniente a las recomendaciones de las **guías clínicas** sobre el empleo de la TEC-c/m en el TB, esta quedaría reservada para los casos de TB fármacorresistente (Bowden et al., 2000; Grunze et al., 2004). En concreto, en el manejo y prevención de los episodios mixtos, la guía de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (“World Federation of Societies of Biological Psychiatry”) (Grunze et al., 2018) estableció que el grado de recomendación de la TEC, tanto aguda como de mantenimiento, era de tipo 4 (evidencia grado C), debido a la ausencia de ECA. A pesar de lo anunciado, los autores señalaron que la TEC-c/m es una alternativa terapéutica que se debe tener en cuenta en caso de resistencia al tratamiento farmacológico o recaídas mixtas frecuentes.

#### **4.4.1. Casos clínicos sobre la TEC-c/m en el TB**

Existe un gran volumen de casos clínicos de pacientes bipolares que han alcanzado la estabilidad clínica gracias a la TEC-c/m (*ver tabla 3*), cuyo curso clínico previo se caracterizaba por el elevado número de recaídas maníacas y/o depresivas, hospitalizaciones prolongadas, habiéndose ensayado diversas estrategias farmacológicas que habían resultado ineficaces. En uno de los casos (Sienaert & Peuskens, 2006), se describió la tórpida evolución de una paciente que, en un periodo de 10 años estuvo hospitalizada un total de 1499 días, aproximadamente

4 años, lo que se corresponde con el 40% del tiempo estudiado, hasta que alcanzó la remisión con la TEC-c/m. Entre los psicofármacos que había recibido se encontraban varias combinaciones de antidepresivos (amitriptilina, citalopram, fluoxetina, venlafaxina y reboxetina), antipsicóticos (pimozida, haloperidol, risperidona, quetiapina y tioridazina) y estabilizadores del humor (valproato, litio, carbamazepina y lamotrigina) con una respuesta muy limitada. En otro de los estudios de casos se describió a la TEC-c/m como “ultra-mood stabilizer” (Thomas et al., 2018). Thomas *et al.* presentaron el caso de un hombre de 50 años, afecto de TB con antecedente de 3 ingresos previos en los últimos 3 años por episodios depresivos, sin haber alcanzado la remisión en ninguno de ellos, a pesar de los diversos ensayos de tratamiento farmacológico (entre ellos venlafaxina 375 mg/día, bupropion 450 mg/día, duloxetina 120 mg/día, mirtazapina 15 mg/noche, quetiapina 300 mg/noche, olanzapina 5 mg/día, benzodiazepinas, lamotrigina, ácido valproico...). En este paciente después de un episodio depresivo de larga duración se inició tratamiento con TEC. No obstante, desarrolló síntomas maniformes al quinto día (YMRS=17, hipomanía moderada) consistentes en un discurso taquilálico con fuga de ideas y planes inadecuados, como por ejemplo construir una pista de patinaje en su patio. Finalmente, la clínica desembocó en una manía franca (dormía menos de tres horas, tocaba la guitarra y cantaba en voz alta...). El paciente se negaba a tomar tratamiento farmacológico, pero aceptaba continuar con la TEC. Cabe destacar que, el episodio maniaco cedió a la cuarta sesión de TEC (YMRS=5, remisión). El paciente continuó con tratamiento de TEC-

c/m y se introdujo tratamiento con litio (que había rechazado hasta entonces), manteniéndose estable durante 6 meses, lo que le permitió reincorporarse a su trabajo. Es conveniente remarcar que, el abordaje del viraje maniaco inducido por la TEC apenas ha sido estudiado, y en la actualidad no disponemos de recomendaciones claras (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Por lo general, se tiende a interrumpir la TEC, pero el equipo de Thomas *et al.* basándose en su experiencia clínica propuso tratar el viraje maniaco producido por la TEC, con un incremento de las sesiones de este tratamiento. La manía producida por la TEC se diferencia de la reactiva a los antidepresivos en que esta puede ser tratada por la propia TEC.

#### **4.4.2. TEC-c/m en el TB con ciclación rápida**

Es ampliamente aceptado que el tratamiento del TB con ciclación rápida (más de 4 episodios afectivos/año) es complicado, sobre todo en la prevención de las recaídas (Schneck, 2006; Tondo et al., 2003). Koukopoulos catalogó el TB con ciclación rápida como de curso maligno, debido a la ausencia de respuesta a los tratamientos estándar, la gravedad del curso y el elevado riesgo de suicidio (Koukopoulos et al., 2003). Se debe agregar que, el efecto de los estabilizadores del humor en la prevención de recaídas en estos pacientes es muy limitado (Tondo et al., 2003), siendo habitual la polifarmacia con todos los riesgos que ello implica. Por todo ello, en este grupo de pacientes se ha analizado el efecto de la TEC-c/m y los resultados parecen esperanzadores, aunque hay que tener en cuenta que las publicaciones

son escasas y los estudios presentan limitaciones metodológicas. La publicación realizada por Minnai *et al.* (Minnai et al., 2011), en el año 2011, evaluó la eficacia de la TEC-c/m en 14 pacientes bipolares con ciclación rápida. Uno de los criterios de inclusión del estudio era que los pacientes debían haber mantenido tratamiento con estabilizadores del humor durante al menos 1 año con ausencia de respuesta. Se estudió la evolución durante 4 años, 2 antes de la TEC-c/m y otros 2 durante la TEC-/m, y se visualizó una reducción muy significativa en el número de episodios afectivos durante el periodo de tratamiento con TEC-c/m. Previamente a la TEC-c/m la media de episodios afectivos era de 6 (con al menos 4 episodios el año previo), mientras que durante la TEC-c/m, más de la mitad de los pacientes (58%) no sufrió ningún episodio y el resto solamente presentó un episodio por año. En otras palabras, el número total de episodios afectivos durante la TEC-c/m disminuyó 7,1 veces. Otro de los resultados observados fue la reducción significativa en el número total de días de enfermedad por año (24 días vs. 304 días pre-TEC, lo que representa una reducción del 92% en el número total de días de enfermedad/año) y el aumento del intervalo libre de recaídas durante el periodo TEC-c/m (334 días vs. 52 días pre-TEC). Asimismo, los autores identificaron 4 factores que se asociaron de forma independiente y significativa con una mayor reducción de los días de enfermedad por año: sexo masculino, TB-II, temperamento hipertímico y ser de edad más joven. Por otra parte, la efectividad de la TEC-c/m en pacientes bipolares con ciclación rápida también se ha reflejado en series de casos (Amino et al., 2011; Kho, 2002).

**Tabla 2: Estudios observacionales sobre la TEC-c/m en el TB**

	<b>n</b>	<b>Caract muestra</b>	<b>Duración TEC-c/m</b>	<b>Variables</b>	<b>Resultados</b>
<b><i>Prospectivos</i></b> <i>(Karliner &amp; Wehrheim, 1965)</i>	210: <b>TEC-c/m:</b> 57 (11 t. psicótico, 38 TB, 8 TEA) <b>no TEC-c/m:</b> 153 (40 t. psicótico, 100 TB, 13TEA)	S: 43M 14H E: 23-76  S:104M 49H	6 años Sesiones mensuales	Recaídas	TEC-c/m: 12% (7) no TEC-c/m: 79% (119)
<i>(Minnai et al., 2011)</i>	14 TB ciclación rápida (9 TB-II, 5 TB-I)	S: 10M 4H E: 46,7 años [24-73]	21 meses	Episodios /año  Duración enferm (días)/año  Días hasta la recaída	Pre:6,14 TEC-c/m:0,86  Pre:304 TEC-c/m:24 Pre:52 TEC-c/m:334  <i>En todos los casos p&lt;0,0001</i>

TEC de continuación y mantenimiento en los trastornos afectivos

(Vothknecht et al., 2003)	24: <b>TEC-c/m:</b> 11 (6 depresión, 2 depresión bipolar, 2 TEA, 1 t. depresivo no especificado) <b>Fármacos:</b> 13 (10 depresión, 3 depresión bipolar)	S: 7M 4 H E: 53±12	65 semanas (16-161)	Funciones cognitivas	No se encontraron diferencias entre ambos subgrupos	
				Recaídas	TEC-c/m: 1/11 Fármacos: 4/13	
<b>Retrospectivos</b>						
(Vaidya et al., 2003)	13 (10 TB-I, 2 TB-II, 1 TEA)	S: 2M 11H E: 62 (25-79)		Ingresos	Disminuyen durante la TEC-c/m	$p=0,000$
(Santos Pina et al., 2016)	31 (22 TB, 9 TEA)	S: 20 M 11H E: 51,23 (28-74)	23 meses (1-112 meses)	Días hospitaliz completa	Pre: 248,4 TEC-c/m: 85,4	$p<0,005$
				Días hospitaliz parcial	Pre: 41,6 TEC-c/m: 129	$p >0,005$
				Nº ingresos	Pre: 2,13 TEC-c/m: 1,48	$p>0,005$
(Hausmann et al., 2019)	27	S: 17 M 10 H E: 54,3 ± 11,7	1,7± 1,85 años	Ingresos/año	Pre: 0,64 TEC-c/m 0,32	$p=0,031$

	(11 TB, 16 depresión)		(0,15–6,15 años)	Duración ingresos (días)/año	Pre: 42 TEC-c/m: 22	$p=0,031$
				Días hospitaliz/paciente/año	Pre: 24 TEC-c/m: 6	$p<0,001$
(Tor & Bin, 2020)	121 (80 TB, 41 depresión)	S: 41% M E: 47,5	12 meses	Ingresos/año	Pre: 1,06 TEC-c/m: 0,75	$p=0,003$
				Duración ingresos (días)/año	Pre: 24,4 TEC-c/m: 20,1	$p=0,203$
				Visitas Psiq/año	Pre: 5,8 TEC-c/m: 9	$p<0,001$

*TB: trastorno bipolar; TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II; TEA: trastorno esquizoafectivo  
S: sexo; M: mujer; H hombre; E: edad*

**Tabla 3: Casos clínicos sobre la TEC-c/m y el TB**

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| 1) (Hastings, 1961)       | <p>Hombre de 56 años, bipolar, primer episodio depresivo a los 24 años y un intento de suicidio a los 35 años mediante barbitúricos. A los 39 años, empeora gravemente debido a la larga duración de los episodios afectivos (depresiones de 6 meses y manías de 8) con escasos periodos de eutimia. De los 43 a los 48 años, recibió TEC-c/m (conocida entonces como “electroshock profiláctico”) reduciéndose considerablemente los episodios afectivos, sin requerir ningún ingreso. A los 6 meses de su interrupción sufrió un episodio hipomaniaco, seguido de uno depresivo grave. Meses después, se administró TEC-c/m nuevamente durante otros 5 años, periodo en el que el paciente volvió a alcanzar la estabilidad psicopatológica.</p> |
| 2) (Decina et al., 1987)  | <p>Hombre 42 años, TB pobremente controlado con fármacos con 4 ingresos en el año previo al inicio de la TEC-c/m. Durante un año, y tras recibir TEC-c/m durante 3 meses (en combinación con tratamiento farmacológico) se mantuvo estable.</p>  |
| 3) (Husain et al., 1993)  | <p>Mujer de 79 años, TB con manía resistente, en la que se inició TEC-c/m con una duración de dos años con buena respuesta. Antecedente de pobre respuesta a antipsicóticos y ácido valproico y mala tolerancia al litio.</p>  |
| 4) (Lippmann & Tao, 1993) | <p>Mujer de 40 años, diagnóstico TB a los 20 años, con historia de depresiones recurrentes fármacorresistentes, riesgo autolítico grave y múltiples ingresos. Se indicó TEC-c/m + litio tras una recaída posterior a un curso índice de TEC exitoso, tratamiento que recibió 4 años (70 sesiones en total), recuperando su funcionamiento premórbido.</p>  |

- 5) (Barnes et al., 1997) Mujer de 74 años con TB que entre 1978 y 1984 estuvo ingresada el equivalente a 3,5 años (ingresos de 2-10 meses de duración) a pesar de las múltiples estrategias farmacológicas agresivas. Después, de 1984 a 1989 estuvo prácticamente 4 años hospitalizada. En 1989 inicia TEC-c/m, con un total de más de 400 sesiones hasta 1996, con una mejoría importante. Intentos de espaciar las sesiones de TEC se tradujeron en recaídas depresivas con ideas delirantes de culpa y aislamiento social.
- 6) (Gupta et al., 1998) Hombre de 56 años, con historia de varias hospitalizaciones en los últimos 30 años por recaídas afectivas de su TB y un intento autolítico de elevada letalidad con un arma de fuego. Se le propuso TEC-c/m (+litio), tras un nuevo ingreso por un episodio depresivo con ideación autolítica, que resultó eficaz y con buena tolerancia.
- 7) (Bonds et al., 1998) Hombre de 36 años, con TB-I refractario a la medicación convencional, pero con buena respuesta a la TEC aguda en dos episodios depresivos. Tras la TEC-c/m se observó una mejoría evidente junto con una disminución de los costes.
- 8) (Kramer, 1999) Hombre de 28 años, a los 19 años diagnóstico de TB con patrón estacional y numerosos episodios afectivos. Ante la buena respuesta a la TEC en dos episodios maniacos previos, se inició TEC-c/m durante 3 años, periodo en el que el paciente no requirió de nuevas hospitalizaciones.
- 9) (Chanpattana, 2000) Hombre de 26 años, diagnosticado de TB, en el que se inició TEC-c/m tras síntomas maniacos de un año de evolución con muy mala respuesta al litio, carmazepina, valproico, pimozida, risperidona, olanzapina y clozapina. Durante los 18 meses posteriores al inicio de la TEC-c/m, en combinación con clozapina (150 mg/día), se mantuvo eutímico, sin síntomas depresivos o maniacos.

- 10) (*Kho, 2002*) Mujer de 79 años bipolar, con un primer ingreso a los 19 años por una catatonía que fue tratada mediante terapia insulínica. A los 22 y 30 años ingresó nuevamente por el mismo motivo, siendo en estas ocasiones tratada exitosamente con TEC. Se ensayaron diferentes combinaciones farmacológicas que incluyeron litio, carbamazepina y diversos antipsicóticos con nula respuesta, presentando más de 4 episodios al año. Los episodios depresivos se caracterizaban por la negativa a ingerir sólidos o líquidos, siendo necesario el uso de sondas para garantizar su alimentación. Durante las manías presentaba varias caídas por agitación y complicaciones motoras tardías debido al uso de antipsicóticos. De los 77 a los 79 años recibió TEC-c/m + litio con buena respuesta, presentando únicamente recaídas de tipo hipomaniaco sin evidenciarse depresiones.
- 11) (*Tsao et al., 2004*) Hombre de 70 años con manía refractaria. Diagnóstico TB a los 40 años, buena evolución hasta los 68 años. De los 68 a los 70 años requirió 10 ingresos, 9 por manía. Se ensayaron varios fármacos (clozapina incluida) con escasa respuesta o mala tolerancia. Finalmente se inició TEC-c/m que resultó eficaz, aunque recaía cuando este tratamiento era interrumpido a su petición.
- 12) (*Nascimento et al., 2006*) Hombre de 45 años, con antecedente de 5 manías en los últimos 6 años con pobre respuesta a antipsicóticos típicos, estabilizadores del humor o a la combinación de ambos. En el último ingreso se inició TEC-c/m más clorpromazina (400 mg/día) manteniéndose estable 21 meses.
- 13) (*Sienaert & Peuskens, 2006*) Mujer de 53 años, cuyos últimos 31 años de enfermedad se habían caracterizado por episodios maníacos y depresivos recurrentes y fármacorresistentes. Alcanzó la remisión, después de un estado mixto crónico, con tan solo 12 sesiones de TEC. Mantuvo la estabilidad con la TEC-c/m durante más de 3 años y 85 tratamientos. Recayó a los tres meses de interrumpirse la TEC-c/m, con un episodio maniaco grave.

- 14) (Yero *et al.*, 2006) Caso 1: mujer de 52 años con TB-II y síndrome de excitación sexual persistente. Recibió TEC por un episodio depresivo fármacorresistente con buena respuesta, pero recayó a las dos semanas, indicándose TEC-c/m, tratamiento con el que se mantuvo estable 9 meses.
- Caso 2: mujer de 58 años afecta de TB, síndrome de la Tourette y síndrome de excitación sexual, cuyos síntomas empeoraban su clínica depresiva. Con la TEC-c/m se alcanzó una mejoría tanto de los síntomas de la esfera sexual, como de la clínica depresiva.
- 15) (Sengul *et al.*, 2009) Hombre de 37 años con TB refractario a tratamiento farmacológico. A lo largo de su enfermedad había recibido en dos ocasiones TEC aguda, la primera vez por una catatonía secundaria a un episodio depresivo y la segunda por un episodio depresivo. Después del segundo episodio, y durante 7 meses, se mantuvo eufórico gracias a la combinación de TEC-c/m con tratamiento neuroléptico depot quincenal (risperidona). Recayó a los 4 meses tras abandonar el tratamiento, recuperando la estabilidad a continuación de la reinstauración de este.
- 16) (Amino *et al.*, 2011) Mujer de 63 años, con TB con ciclación rápida fármacorresistente que, en los 26 meses previos al inicio de la TEC-c/m, presentó al menos 9 episodios depresivos y 5 fases hipomaniacas con periodos de eutimia inferiores a 3 semanas con un total de 5 ingresos. Dos de los episodios depresivos fueron tratados exitosamente con TEC aguda, planteándose por ello la TEC-c/m con la que no alcanzó la remisión, pero obtuvo una mejoría importante, sin requerir de nuevos ingresos.
- 17) (Bülbül *et al.*, 2013) Hombre de 35 años diagnosticado de TB y TOC desde los 16 años. Dos de sus episodios depresivos fueron tratados con TEC con buena respuesta. Tras la finalización del segundo curso

de TEC, presentó una recaída, tanto de los síntomas depresivos como del TOC, clínica que mantuvo durante un año. En este contexto, se inicia la TEC-c/m gracias a la cual el paciente alcanzó la remisión de ambas patologías, manteniéndose estable durante 2 años.

# **CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE LA TESIS**

---

## **1. Justificación**

En la introducción se han resaltado varias evidencias respecto de los trastornos afectivos y su tratamiento mediante TEC (sección 2, capítulo I). Se han analizado específicamente los datos acerca de la evidencia existente sobre la eficacia de la modalidad de tratamiento de continuación y mantenimiento en la prevención de recaídas y recurrencias de estos trastornos (sección 4, capítulo I), objeto específico de este estudio.

Los trastornos afectivos y en especial, la depresión, son altamente prevalentes y suponen una carga de discapacidad y sufrimiento tales que suponen uno de los más prominentes y crecientes problemas de salud pública. Son trastornos crónicos, con una alta tasa de recaídas y recidivas a pesar del tratamiento. Además, es muy común la persistencia de síntomas moderados o graves en los casos insuficientemente tratados o refractarios al tratamiento psicofarmacológico. Y, no se debe pasar por alto que la persistencia de los síntomas depresivos deteriora gravemente la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes.

A pesar de la eficacia de la TEC en los trastornos afectivos, en los episodios graves y refractarios, la tasa de recaídas y recidivas al año del tratamiento se sitúa en torno al 50%, especialmente en los seis primeros meses, tras un tratamiento índice mediante TEC, como se detalló en la sección 3.3 del capítulo 1.

Por todo ello, el estudio de la eficacia de nuevas opciones de tratamiento en la prevención de recaídas y recurrencias resulta tremendamente necesario. Este proyecto de investigación, en concreto, se centra en el estudio de la eficacia del tratamiento mediante TEC-c/m.

La presente tesis tiene especial interés en nuestro medio porque la literatura científica ha constatado la infrautilización de la TEC en general (ver sección 2.1, capítulo V), y en nuestro país, con diferencias notables respecto de otros países de nuestro entorno y entre las comunidades y regiones españolas. Consolidar la evidencia de la eficacia de esta modalidad de tratamiento proporcionará un instrumento clave para modificar la morbimortalidad de los trastornos afectivos. Da más peso a la introducción sistemática de la TEC- c/m combinada con farmacoterapia y psicoterapia, al menos, en el tratamiento de los casos más graves.

## **2. Objetivos**

Los objetivos de este trabajo de investigación son los siguientes:

- a. Configurar un modelo de recogida de datos para diseñar un estudio en espejo que permita comparar la evolución de los pacientes antes y durante la TEC-c/m. De tal manera, que cada paciente constituye su propio control.
- b. Describir las variables sociodemográficas y definir las variables clínicas, estas últimas establecidas como marcadores de evolución.
- c. Analizar las diferencias de las variables clínicas, en los dos periodos de estudio: antes de la TEC y durante la TEC-c/m.
- d. Evaluar el periodo de tiempo libre de recaídas en ambas fases de estudio: antes de la TEC y durante la TEC-c/m.
- e. Por último, y dados los acontecimientos sucedidos a nivel mundial durante el último año, en esta tesis se estudia el impacto de la interrupción brusca de la TEC-c/m debido a la declaración del estado de alarma por la COVID-19. Esta situación tan inusual creó una oportunidad inesperada para estudiar la evolución de los pacientes cuyo tratamiento con TEC-c/m se interrumpió abruptamente.

### **3. Hipótesis**

Las hipótesis generadas a partir de los objetivos anteriores son:

- a. Se está intentando demostrar que la utilización de un protocolo de TEC-c/m tras un tratamiento índice, combinado con

## TEC de continuación y mantenimiento en los trastornos afectivos

farmacoterapia, es eficaz en la prevención de recaídas y recidivas de los trastornos afectivos.

- b. La TEC-c/m como tratamiento de mantenimiento que retrasa la aparición de recaídas en los trastornos afectivos.
- c. Por tanto, la TEC-c/m funcionaría como un estabilizador del ánimo modificando el curso de los trastornos afectivos.

# CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

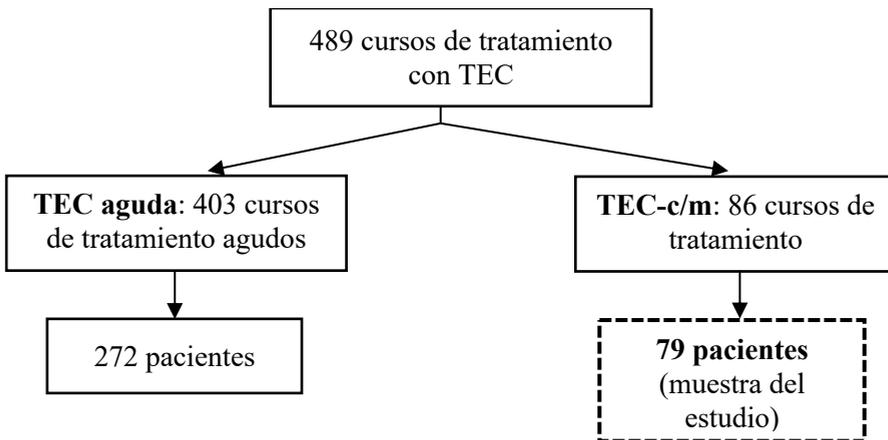
---

## 1. Características del estudio y muestra

El **diseño** de la metodología del trabajo de investigación de esta tesis se correspondió con un estudio de cohorte retrospectivo en espejo. Se estudiaron todos los pacientes que recibieron tratamiento con TEC-c/m en la Unidad de Referencia de Trastornos Afectivos Refractarios del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, Valencia, en el periodo comprendido entre marzo de 1995 y enero de 2018.

En el periodo estudiado, se administraron un total de 489 cursos de tratamiento con TEC, en 351 pacientes. En cuanto a la modalidad de la TEC, el 82,41% (403 cursos de tratamiento) recibió tratamiento con TEC aguda y el 17,59% (86 cursos de tratamiento) tratamiento con TEC-c/m.

*Figura 1: Tratamientos de TEC administrados en el HUIP La Fe*



Los 86 cursos de tratamientos de TEC-c/m fueron administrados a 79 pacientes, que son los que formaron parte del estudio de investigación. Es necesario aclarar que, los cursos de tratamiento de TEC-c/m fueron superiores al número de participantes, debido a que 7 pacientes recibieron este tratamiento en 2 periodos de tiempo diferentes durante la evolución de la enfermedad.

En lo que se refiere a los **criterios de inclusión**, fueron los siguientes:

- a. Pacientes con depresión mayor, depresión mayor con síntomas psicóticos o trastorno bipolar tipo I o II
- b. Edad superior a los 17 años
- c. Tratamiento con TEC-c/m tras el curso índice de TEC.

Cabe destacar que, el tratamiento con TEC aguda fue indicado por el psiquiatra de referencia bajo los criterios clínicos habituales (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001). Los motivos de derivación fueron los siguientes:

- a. Ineficacia del tratamiento farmacológico
- b. Gravedad de la enfermedad que configuraba una emergencia médica
- c. Contraindicación del tratamiento farmacológico por los antecedentes médicos del paciente

En relación con los **criterios de exclusión**, se descartaron aquellos pacientes que presentaran comorbilidad con otros diagnósticos, como

la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastornos neurológicos o trastornos por consumo de sustancias.

En cuanto al **diagnóstico** de los trastornos afectivos, estos fueron realizados por especialistas en psiquiatría de acuerdo con los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, TR (American Psychiatric Association, 2000) hasta 2013. Posteriormente se adaptaron a los criterios diagnósticos de la 5ª edición del manual (American Psychiatric Association, 2013).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*. No fue necesario el consentimiento informado de participación de los pacientes, al emplearse datos anonimizados.

La información sociodemográfica y clínica de la muestra se obtuvo de la revisión de las historias clínicas electrónicas y en papel. Esta englobaba variables como la edad, sexo, diagnóstico, motivo de tratamiento con TEC y características del mismo (número de sesiones y duración), tratamiento psicofarmacológico antes y después del tratamiento con TEC aguda, y evolución de la enfermedad.

## **2. Variables**

Las variables estudiadas en esta tesis se pueden dividir en variables clínicas y variables evolutivas.

### **Variables clínicas**

- La **gravedad clínica pre-TEC** fue evaluada por facultativos especialistas en psiquiatría de forma retrospectiva a partir de la historia clínica mediante la Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (ICG-G, Guy 1976). Conviene subrayar que, en el caso del TB la escala empleada fue la ICG-TB-M (escala de impresión clínica global para el TB modificada). Una de las dificultades a la que nos hemos enfrentado en este trabajo, debido al tipo de metodología (estudio retrospectivo), es la falta de aplicación de escalas más específicas para los trastornos afectivos.
- La **eficacia del tratamiento del curso índice de la TEC** también se evaluó de forma retrospectiva, por psiquiatras al finalizarse el curso índice de la TEC. Para ello, se empleó la Escala de Impresión Clínica de Mejoría Global de Cambio (ICG-C).

### **Variables evolutivas**

- Número de **ingresos** en la unidad de hospitalización psiquiátrica breve
- Número de **atenciones urgentes** por psiquiatría en el hospital
- Número de atenciones en **consultas externas** de psiquiatría
- Número de episodios afectivos
- Cambios en la **medicación**

Las variables evolutivas fueron establecidas como **marcadores de evaluación del curso clínico** de la enfermedad de los pacientes. Por ello, se midieron en dos periodos de tiempo de igual duración: antes del inicio de la TEC (periodo pre-TEC) y durante de la TEC-c/m (periodo TEC-c/m). El final del periodo pre-TEC se correspondió con el mes previo al inicio de la TEC, mientras que el inicio del periodo TEC-c/m coincidió con la fecha de inicio de la TEC-c/m. De esta manera, y a través de los resultados de estas variables, se analizó el impacto de la TEC-c/m en la evolución clínica.

La variable *episodios afectivos* englobó la suma de episodios maníacos, depresivos y mixtos en el TB, y en la depresión el número total de episodios depresivos. El diagnóstico de los posibles episodios afectivos se realizó de acuerdo con los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, TR (American Psychiatric Association, 2000) hasta 2013, y después se adaptaron a los criterios diagnósticos de la 5ª edición del manual (American Psychiatric Association, 2013).

Para definir la *variable medicación*, esta se agrupó en las grandes familias de psicofármacos empleados en este perfil de pacientes: antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas y estabilizadores del humor. Además, para poder efectuar la comparación dentro de cada una de las familias de psicofármacos, se realizó una estimación de la dosis equivalente según las dosis establecidas por diversos trabajos. En primer lugar, en el caso de los antipsicóticos se evaluó la dosis

equivalente a 10 mg de olanzapina de acuerdo a un consenso internacional sobre la dosificación de antipsicóticos (Gardner et al., 2010). En segundo lugar, para la familia de los antidepresivos se realizó la conversión a 40 mg de fluoxetina según las equivalencias del estudio de Hayasaka *et al.* (Hayasaka et al., 2015). En tercer lugar, en el caso de las benzodiacepinas se determinó la equivalencia a 60 mg de diazepam según la tabla de conversión del trabajo de Miller & Gold (Miller & Gold, 1998). Por el contrario, y debido a las características farmacológicas de los estabilizadores del humor no se determinó la dosis equivalente de estos. En estos casos, únicamente se realizó un estudio descriptivo.

Hay que destacar que, la medicación no se estudió de forma longitudinal, es decir, no se recogieron los cambios de esta durante el periodo de tratamiento con TEC-c/m. Así que, solamente se dispone de la información de la medicación de dos momentos determinados: el mes previo al inicio del tratamiento con TEC y al inicio de la TEC-c/m.

### **3. Protocolo TEC y anestesia**

En lo que atañe al **protocolo de TEC**, todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con TEC contaban con la valoración preanestésica correspondiente y la batería de pruebas complementarias pre-TEC preceptivas; un electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax y una analítica de sangre con bioquímica, niveles de colinesterasa, hemograma y coagulación. Asimismo, el protocolo de

TEC incluye el consentimiento informado del paciente, después de que este haya sido informado del procedimiento terapéutico, así como de los riesgos, beneficios y alternativas, para poder implicarse libremente en la decisión. En caso de que la capacidad de juicio o volitiva del paciente estuvieran alterada, se recurría al consentimiento de los familiares, aunque si existía un riesgo vital (por ejemplo, en el caso de una catatonía maligna), sin acceso a familiares directos capaces, se podía realizar bajo la autorización del médico responsable del caso.

Las sesiones de TEC se administraron en el *Hospital Universitari i Politècnic La Fe* por profesionales especializados de la Unidad de Trastornos Afectivos Refractarios mediante el dispositivo Thymatron® (Somatics, Inc., Lake Bluff, Ill.) o MECTA 5000® (MECTA Corporation, Lake Oswego, Ore), con el que también se registró el electroencefalograma (EEG) correspondiente.

En relación con el **equipo técnico** de la TEC, este estuvo compuesto por un psiquiatra, un anestesista, y el personal de enfermería y auxiliar de enfermería. Durante todo el procedimiento el paciente estaba debidamente monitorizado, mediante registro ECG, pulsímetro, TA y EEG del dispositivo de TEC. Al finalizar la sesión de TEC, el paciente era trasladado a la Unidad de Recuperación Postanestésica, siendo dado de alta en la misma mañana en la que había recibido el tratamiento.

Con respecto a la **localización de los electrodos**, esta venía determinada por las características clínicas del paciente, pudiendo ser

bifrontotemporal (disposición de los electrodos sobre el punto medio de la línea canto-meatal en ambos lados) o unilateral derecha (un electrodo en el hemisferio no dominante, junto al vértex, sobre el lóbulo parietal, y el otro en el punto medio de la línea canto-meatal del mismo lado).

En la inducción de la **anestesia general** se empleó propofol (1-1,5 mg/kg), mientras que el fármaco elegido como relajante muscular fue la succinilcolina (1 mg/kg). Ambos fármacos se administraron por vía intravenosa. En los casos de contraindicación o dudas respecto a la conveniencia de utilizar succinilcolina, se utilizó rocuronio con el bloqueante de su efecto, sugammadex, para revertir el bloqueo muscular.

El **cálculo de la carga eléctrica** (en miliculombios, mC), necesaria para producir una crisis epiléptica, se realizó a través del método “tipo fórmula” en base a la edad. De tal manera que, en el caso de que la modalidad de la TEC fuera bilateral, la edad del paciente se multiplicó por 2,5, mientras que en la unilateral esta variable se multiplicó por 5.

En cada sesión se registró la duración de las convulsiones a través del EEG. Se estableció como criterio principal de **convulsión eficaz** aquellas de una duración superior a los 25 segundos.

En cuanto al **número de sesiones de TEC**, se administraron con una frecuencia de 2-3 sesiones por semana durante el curso agudo, según la gravedad del paciente y de acuerdo con el criterio del psiquiatra

especialista en TEC. Por otra parte, las sesiones de **TEC-c** fueron administradas después del curso agudo de TEC atendiendo a la siguiente programación: 2 sesiones semanales, 2 sesiones quincenales y posteriormente una mensual durante seis meses. Mientras que, en la **TEC-m** las sesiones fueron mensuales o quincenales según la clínica del paciente. Conviene aclarar que, las sesiones de TEC-c/m podían ser reprogramadas a criterio del psiquiatra, en función del estado psicopatológico del paciente. Así que, la frecuencia de las sesiones se aumentaba si el paciente empeoraba para evitar o tratar una recaída.

#### **4. Análisis estadístico**

En primer lugar, se llevó a cabo un **análisis descriptivo** de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra, mediante el cálculo de totales (frecuencias absolutas) y porcentajes (frecuencias relativas) para las variables categóricas, y de medias y/o medianas para las variables continuas. Este análisis se realizó tanto para la muestra global, como para los diferentes subgrupos diagnósticos (depresión, depresión con síntomas psicóticos, TB-I y TB-II). También se representaron gráficamente los cambios en las medias de las *variables evolutivas* de los periodos pre-TEC y TEC-c/m mediante diagramas de cajas.

En segundo lugar, para contrastar la hipótesis del estudio -evaluar si la TEC-c/m tiene beneficios en el curso de los trastornos del humor y cuáles- se ejecutó un **análisis comparativo** mediante la prueba *t* de

Student de muestras dependientes o apareadas. Esta prueba estadística nos permitió evaluar si realmente existían diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre las medias de las *variables evolutivas* del curso clínico antes y durante la TEC-c/m. De tal manera, que el paciente era a la vez su propio control. Por tanto, se recurrió a la prueba prueba *t* de Student para analizar la diferencia de las medias de las siguientes variables: número de ingresos, de atenciones urgentes por psiquiatría, de atenciones en consultas externas de psiquiatría, de episodios afectivos y cambios en la medicación. Hay que aclarar que, por un lado, este análisis comparativo se hizo tanto para el global de los pacientes, como para los subgrupos diagnósticos. Por otro lado, el análisis de las medias de las variables evolutivas se llevó a cabo tanto para el total de los eventos, como para los que ocurrieron en un semestre.

En tercer lugar, se llevó a cabo un *modelo de regresión lineal múltiple* ( $y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3$ ) para determinar los **posibles factores independientes** (sexo, grupo de edad y diagnóstico), que pudieran estar asociados con la diferencia observada de la media de las *variables evolutivas* entre los periodos pre-TEC y TEC-c/m. Para ello, la variable cuantitativa *edad* se categorizó en dos grupos de edad: <65 años o >=65 años. La variable *diagnóstica*, también se agrupó en dos subgrupos: grupo de depresión (representado por la suma de los pacientes con depresión más la de los que presentaban depresión con síntomas psicóticos) y grupo de TB (suma TB-I y TB-II).

En cuarto lugar, se realizó un *modelo de regresión lineal* de pesos estadísticos para analizar si el **descenso de episodios afectivos** (variable resultante de la diferencia entre el número de episodios afectivos durante el periodo pre-TEC-c/m y periodo TEC-c/m) **dependía del periodo de tratamiento con TEC-c/m** (medido en meses). Para cada duración del tratamiento con TEC-c/m se obtuvo el valor promedio y la varianza de la disminución de episodios. Los casos en los que para un periodo de tiempo determinado existía un único dato de disminución en ingresos fueron excluidos ante la imposibilidad de obtener la varianza (que resulta necesaria en este modelo estadístico).

Adicionalmente, se elaboraron **curvas de supervivencia**, mediante el método de Kaplan-Meier del periodo de tiempo sin recaída para los periodos pre-TEC y TEC-c/m. Para contrastar si existían diferencias en el tiempo de recaída de las curvas de supervivencia, se empleó el test *log-rank*. Este último análisis se realizó únicamente para aquellos pacientes que habían estado en tratamiento con TEC-c/m por un periodo de tiempo igual o superior a los 6 meses.

Todos los análisis fueron realizados con **R 3.5** (R es un software de libre distribución orientado al análisis estadístico y gestión de base de datos. También es un lenguaje de programación).

## **5. Interrupción de la TEC-c/m durante la pandemia**

Se diseñó un estudio prospectivo considerando los pacientes que **interrumpieron su tratamiento de TEC-c/m a causa de la pandemia por COVID-19**, tras declararse el estado de alarma en el país (14/03/2021) y la consiguiente suspensión de la actividad sanitaria no esencial, según los criterios de las autoridades. En ese momento 22 pacientes estaban recibiendo este tratamiento en la Unidad de TEC del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*.

Para evaluar el impacto de la interrupción de la TEC-c/m a causa de la pandemia se recogió la fecha de la última sesión de TEC-c/m administrada, así como la fecha de recaída y el tipo de recaída afectiva para los casos en los que se observó. Se consideró un periodo de 6 meses desde la última sesión administrada para evaluar las recaídas. Las recaídas engloban a) la aparición de un episodio depresivo, mixto o maniaco, según los criterios diagnóstico del DSM-5; b) un intento de suicidio o c) un ingreso hospitalario. Asimismo, se recopiló información de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes involucrados.

Además, se empleó el estadístico  $\chi^2$  de Pearson para determinar si existían diferencias en la distribución de las variables recogidas para los subgrupos de recaída y no recaída: edad (tras su transformación en una variable categórica:  $\leq 50$  ó  $>50$  años), sexo, diagnóstico,

antecedentes de tandas agudas previas, modalidad de TEC (continuación o mantenimiento) y frecuencia de los tratamientos de TEC-c/m (semanal, quincenal o mensual).

Por último, se elaboró una representación gráfica de los pacientes que interrumpieron la TEC-c/m por la pandemia y recayeron en los 6 meses siguientes. Se realizó una descripción estadística de esta muestra, evaluando el tiempo medio de recaída desde la interrupción de la TEC.



# CAPÍTULO IV: RESULTADOS

---

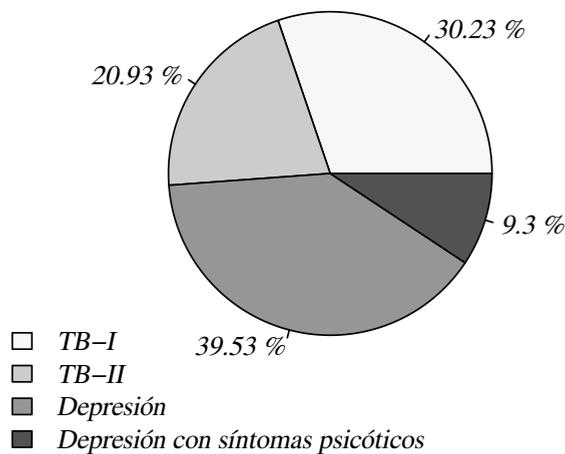
## 1. Análisis descriptivo

### 1.1. Variables sociodemográficas y clínicas

Se registraron 86 cursos de tratamiento con TEC-c/m, que a su vez se correspondían con 2897 sesiones de TEC en total.

La muestra del estudio estaba formada por un 39,53% (34) de pacientes con depresión, 30,23% (26) con TB-I, 20,93% (18) con TB-II y un 9,3% (8) con depresión con síntomas psicóticos. En cuanto a la distribución por sexo, esta se correspondía con un 70,93% (61) de mujeres y un 29,07% (25) de hombres.

**Figura 2: Trastornos afectivos (n=86)**



El rango de edad de los participantes estaba comprendido entre los 17 y 84 años, con una media de 55,84 años y una desviación estándar de 15,32.

La tabla 4 ofrece un análisis descriptivo de la muestra por edad y sexo, según el tipo de trastorno afectivo.

**Tabla 4: Análisis descriptivo de la muestra (n=86)**

	Total =86	Depresión 34 (39,53%)	Depresión sp 8 (9,30%)	TB-I 26 (30,23%)	TB-II 18 (20,93%)
<b>Sexo</b>					
Hombres	25	9	3	6	7
(%)	(29,07)	(26,50)	(37,50)	(23,10)	(38,90)
Mujeres	61	25	5	20	11
(%)	(70,93)	(73,50)	(62,50)	(76,90)	(61,10)
<b>Edad</b>					
Media	55,84	54,50	72,12	53,27	48,50
SD	(15,32)	(13,21)	(12,02)	(17,95)	(10,05)
Rango	17-84	36-82	52-84	17-80	35-66

*Depresión sp: depresión con síntomas psicóticos, TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II*

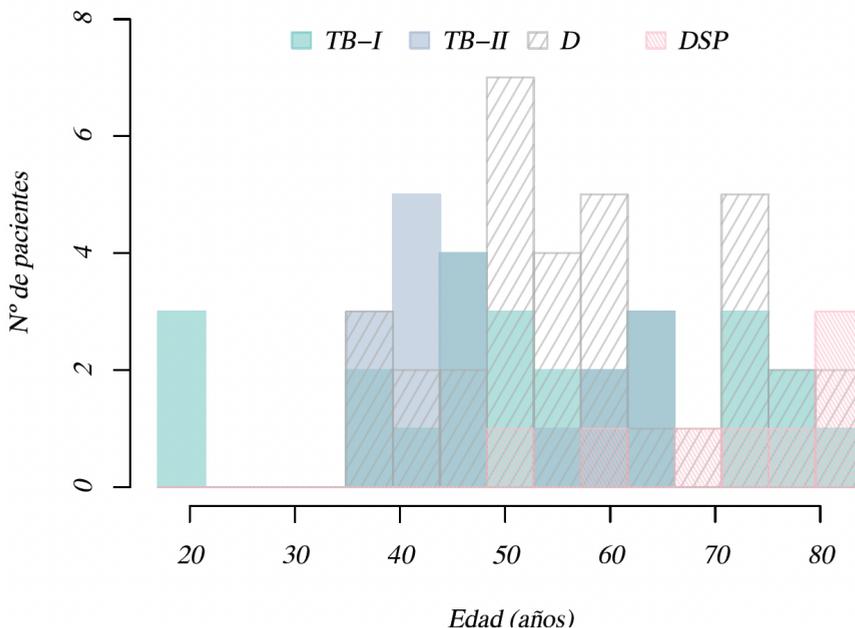
Como podemos observar en la tabla 4, la edad media de los subgrupos de depresión y de depresión con síntomas psicóticos fue mayor que en los subgrupos de TB-I y TB-II. Concretamente en la depresión con síntomas psicóticos fue de 72,12, mientras que en el TB-II fue de 48,50 y en el TB-I de 53,27. Además, el rango de edad en el caso de la depresión con síntomas psicóticos fue más estrecho y se centró en población de edades más avanzadas. Estos datos concuerdan con lo

observado en la práctica clínica habitual. Estas diferencias de edad por diagnóstico se visualizan en la figura 3 que ofrece un histograma de edad por diagnóstico.

Respecto a la distribución de sexo por diagnóstico, en el total de los subgrupos se observó que más del 60% eran mujeres.

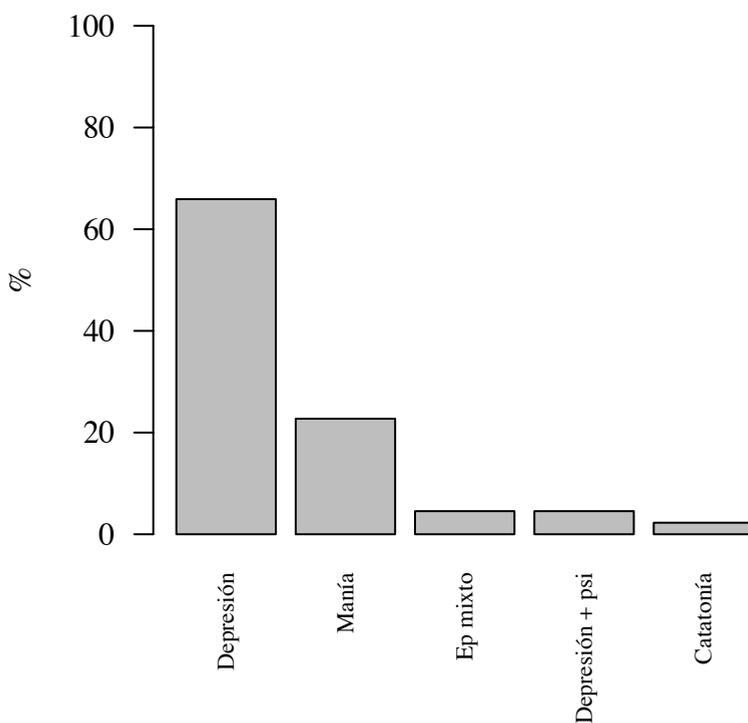
La figura 4 recoge las indicaciones de derivación a tratamiento con TEC. La depresión fue la causa principal con un porcentaje del 65,91%; seguido de la manía en el 22,73%. Tanto la depresión con síntomas psicóticos, como el episodio mixto supusieron cada uno un

**Figura 3: Representación gráfica de la edad por diagnóstico**



4,55% del total de las derivaciones. El quinto y último motivo de derivación a TEC fue la catatonía con un porcentaje del 2,27%.

**Figura 4: Motivo de derivación a TEC**

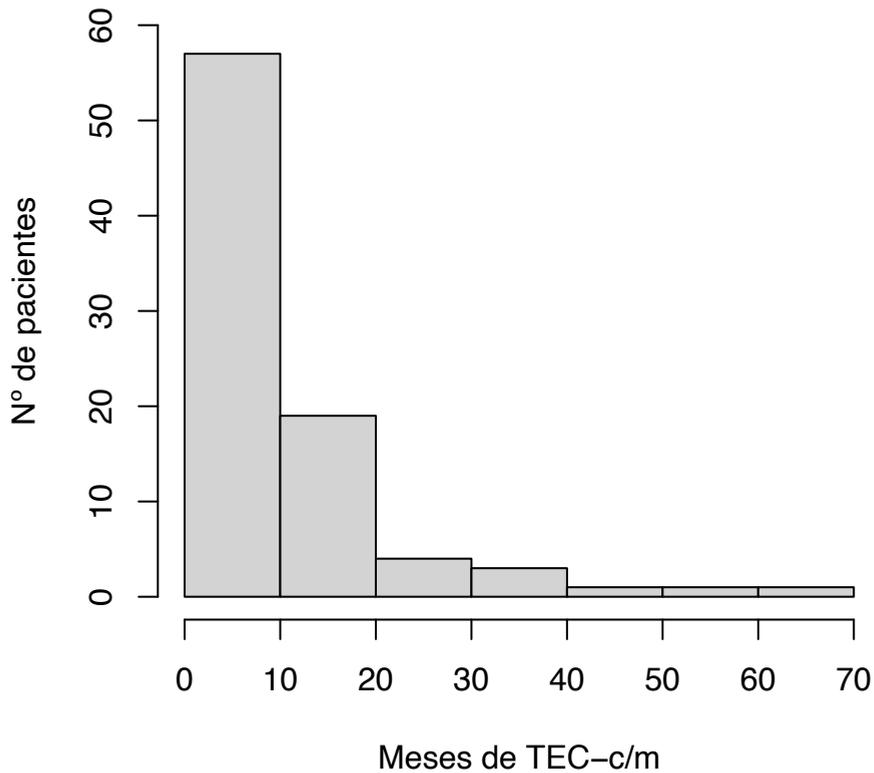


## **1.2. Duración del tratamiento con TEC-c/m**

El rango de la duración del tratamiento con TEC-c/m estuvo comprendido entre los 2 y 62 meses, con una media de 10,67 meses y

una desviación estándar de 11,44. La figura 5 proporciona información sobre la distribución de esta variable.

*Figura 5: Duración de la TEC-c/m*



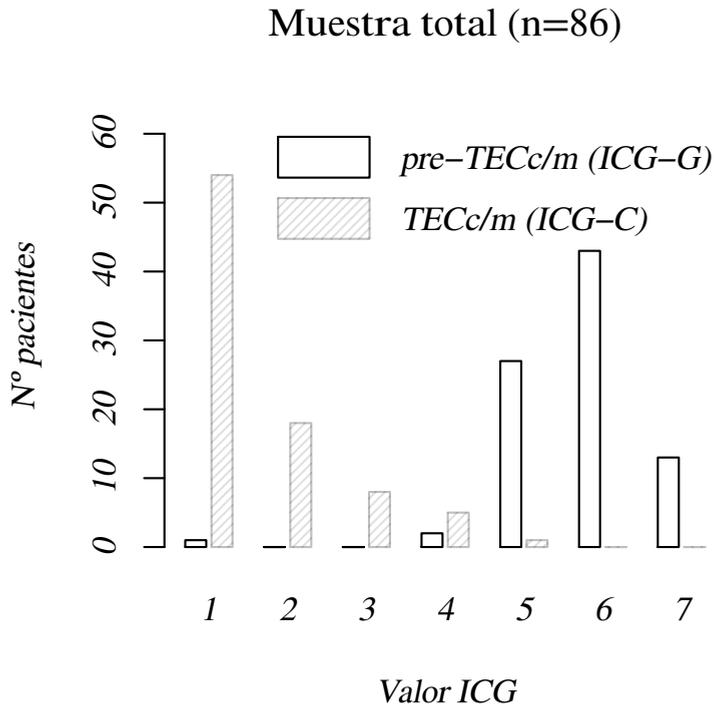
Los pacientes recibieron una media de aproximadamente 34 sesiones cada uno en total, con una desviación estándar de 19, siendo 15 el número mínimo de sesiones, 126 el máximo y la mediana 29.

### 1.3. Resultados de las escalas ICG-G e ICG-C

El 96,52% de los pacientes tuvieron un puntuación igual o superior a 5 en la escala ICG-G, concretamente el valor 5 “marcadamente enfermo” se correspondía con el 31,40%; el valor 6 “gravemente enfermo” con el 50%, y el valor 7 “entre los pacientes más extremadamente enfermos” con el 15,12% de los pacientes.

En más del 90% de los pacientes se observó una mejoría tras el tratamiento con TEC, según la escala ICG-C. En el 62,80% de los pacientes el valor se correspondía con 1 “mucho mejor”; en el 20,93%

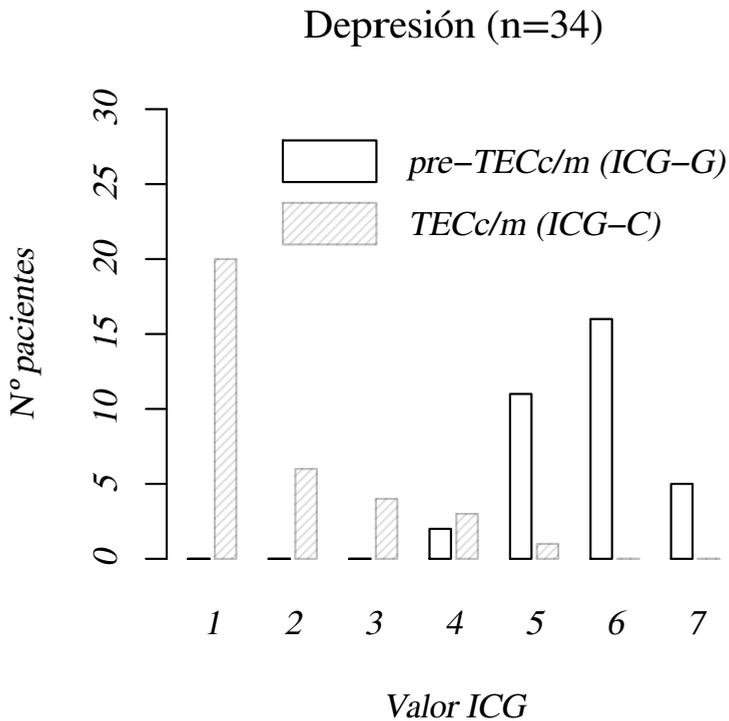
**Figura 6: Resultados ICG-G e ICG-C**



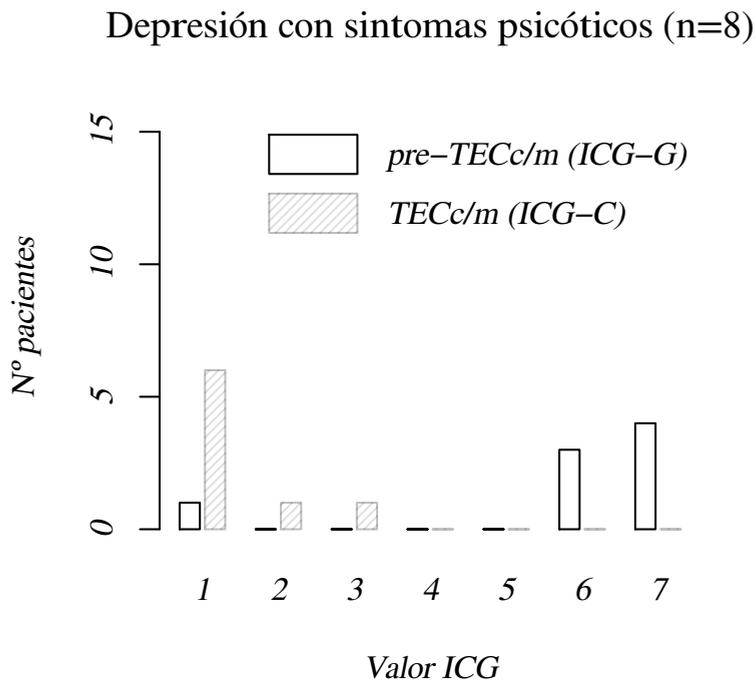
con el valor 2 “moderadamente mejor” y el 9,30% con el valor 3 “levemente mejor” (ver figura 6).

También se llevó a cabo una representación gráfica de las escalas de gravedad por subgrupo de enfermedad, mediante un histograma. La escala elegida para la depresión y depresión con síntomas psicóticos fue la ICG-G y la ICG-C (ver figuras 7 y 8), mientras que en el TB se empleó la ICG-TB-M general. La figura 9 ofrece un diagrama de barras de las medias de la puntuación de esta escala en el periodo pre-TEC-c/m y en el periodo de tratamiento con TEC-c/m.

**Figura 7: Resultados ICG-G e ICG-C para el subgrupo de depresión**

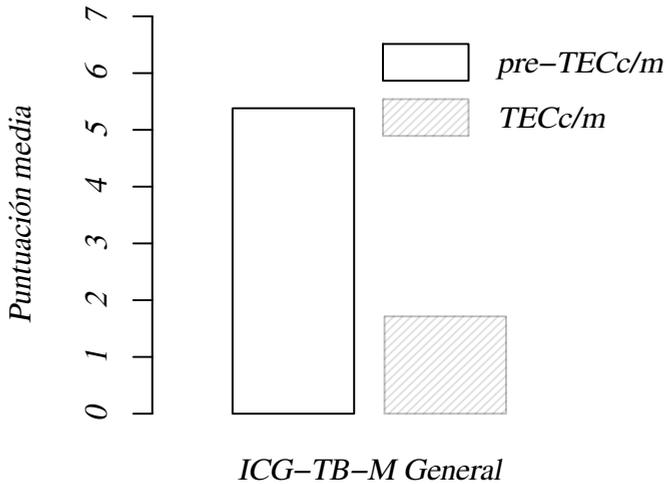


**Figura 8: Resultados ICG-G e ICG-C del subgrupo depresión con síntomas psicóticos**



La media pre-TEC-c/m de la ICG-TB-M general fue de 5,38, con una desviación estándar del 0,94 y la media durante la TEC-c/m de 1,71 con una desviación estándar de 0,89 (ver figura 9).

**Figura 9: Resultados ICG-TB-M general antes y durante la TEC-c/m**



### 1.4. Tratamiento psicofarmacológico pre-TEC y durante la TEC-c/m

Las tablas 5 y 6 aportan un análisis descriptivo del tratamiento psicofarmacológico según diagnóstico, tanto para el periodo pre-TEC como durante la TEC-c/m. En ambas tablas se visualiza el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con antidepresivos, antipsicóticos, benzodiacepinas y estabilizadores del humor. Para las

tres primeras familias de psicofármacos se calculó también la dosis media, desviación estándar y rango de dosis.

#### **1.4.1. Estabilizadores del ánimo**

En líneas generales, en el periodo pre-TEC se observó que en el subgrupo de pacientes con **TB-I**, el litio fue el estabilizador del humor más empleado (25%), seguido del ácido valproico (20,83%) y en tercer lugar la combinación de ambos (16,67%). En el periodo de tratamiento de TEC-c/m, el porcentaje de pacientes que no tomaba estabilizadores del humor se incrementó, pasando de ser de 8,33% en el periodo pre-TEC a 23,08% en el periodo TEC-c/m. Por otro lado, en el periodo TEC-c/m el litio y el ácido valproico también fueron los estabilizadores del humor más empleados, con porcentajes del 26,92 y 15,38% respectivamente.

En el caso del **TB-II** el litio también fue el estabilizador más comúnmente prescrito, tanto en el periodo pre (33,33%) como en el de TEC-c/m (44,44%). En este subgrupo de enfermedad el segundo tratamiento estabilizador más empleado fue la combinación de litio con lamotrigina en ambos periodos de tiempo (pre-TEC 22,2%; TEC-c/m 16,67%).

En lo referente al subgrupo de **depresión**, más del 60% no recibió tratamiento con estabilizadores del humor, tanto en el periodo pre como de TEC-c/m. En la **depresión con síntomas psicóticos** la

ausencia de un estabilizador del humor fue aún mayor, de aproximadamente el 85% en ambos periodos de estudio.

### 1.4.2. Antidepresivos

Para la familia de antidepresivos, en el subgrupo de **depresión** durante el periodo pre-TEC el 93,9% de los pacientes llevaba tratamiento antidepresivo, con una dosis media de fluoxetina de 74,98 mg y una desviación estándar del 38,01. En el periodo de TEC-c/m, se apreció un pequeño aumento del número de pacientes con tratamiento antidepresivo (97%), aunque la dosis media descendió hasta 62,06 mg, con una desviación estándar del 32,97. Este incremento en el porcentaje de pacientes que recibieron antidepresivos en el periodo pos-TEC pudo formar parte de una de las estrategias terapéuticas profilácticas en la prevención de las recaídas dada la naturaleza recurrente de la depresión.

En el caso de la **depresión con síntomas psicóticos** y durante el periodo pre-TEC, el 100% de pacientes llevaba tratamiento antidepresivo con una dosis media de 67,05 mg y una desviación estándar del 33,79; mientras que en el periodo de TEC-c/m el porcentaje de pacientes con antidepresivo descendió al 85,7% y la dosis media también se redujo hasta los 54,11 mg, con una desviación estándar del 39,09.

En el subgrupo de **TB-II**, el 83,3% de los pacientes llevaba tratamiento antidepresivo en el periodo pre-TEC con una dosis media de 51,11 mg

y una desviación estándar del 38,01; y durante la TEC-c/m ambas cifras disminuyeron hasta el 72,2% y 40,86 mg respectivamente.

En el subgrupo de **TB-I**, el porcentaje de pacientes con antidepresivos era menor en comparación al del TB-II. Así, en el periodo pre-TEC era del 45,8%, con una dosis media de 16,49 mg y desviación estándar del 25,70, mientras que ambas cifras disminuyeron durante el periodo TEC-c/m con cifras del 37,5% y 9,63 mg (desviación estándar 19).

### **1.4.3. Antipsicóticos**

En el caso de los antipsicóticos y durante el periodo pre-TEC, el 87,5% de los pacientes con **TB-I** llevaba tratamiento con este tipo de psicofármacos, con una dosis media de 11,69 mg de olanzapina y una desviación estándar del 18,77. Durante el periodo de TEC-c/m, el porcentaje de pacientes descendió al 75%, con una dosis media de 9,13 mg de olanzapina, desviación estándar del 13,86.

En el subgrupo de **TB-II**, la cifra de pacientes con antipsicóticos era menor en comparación con la del TB-I, siendo del 61,1% en el periodo pre-TEC, con una dosis media de 3,11 mg de olanzapina y desviación estándar del 4,35. Mientras que, en este subgrupo en el periodo de TEC-c/m el porcentaje de pacientes con antipsicóticos descendió al 44,4%, con una dosis media similar, del 3,92 mg de olanzapina y 9,11 de desviación estándar. Es preciso aclarar que el alto porcentaje de pacientes tratados con antipsicóticos en este subgrupo pudo deberse a

que esta medicación se prescribió con finalidad ansiolítica o hipnótica, de ahí que las dosis fueran bajas (menores a 5 mg de olanzapina).

En lo referente a la depresión, el subgrupo de pacientes con **depresión con síntomas psicóticos** fue el que presentó un mayor porcentaje de tratamiento con antipsicóticos, con un total del 85,7% en el periodo pre-TEC y una dosis media de olanzapina de 9,6 mg, desviación estándar de 9,36. En este subgrupo, en el periodo TEC-c/m, el porcentaje de pacientes con tratamiento antipsicótico descendió al 71,4%, con una dosis media de olanzapina de 6,88 mg, 9,08 de desviación estándar.

En el subgrupo de la **depresión**, el 57,6% de los pacientes llevaba tratamiento antipsicótico, a dosis media de 3,85 mg de olanzapina y desviación estándar del 5,72 en el periodo pre-TEC. En el periodo de TEC-c/m se observó un pequeño ascenso en las cifras; el 60,6% llevaba tratamiento antipsicótico, con una dosis media de 4,95 mg de olanzapina y desviación estándar del 6,35. Al igual que en el subgrupo de TB-II, las dosis bajas de los antipsicóticos en la depresión se deben a que se emplearon con finalidad ansiolítica o hipnótica.

#### **1.4.4. Benzodiacepinas**

Con respecto a las benzodiacepinas, tanto en el subgrupo del **TB-I** como el del **TB-II**, se observó una disminución de la dosis media de esta familia de psicofármacos durante la TEC-c/m, con valores de 25,04 mg y 15,17 mg, respectivamente (dosis media pre-TEC de 31,52

mg en el TB-I y de 23,5 mg en el TB-II). En el TB-II, también se visualizó una reducción en el porcentaje de pacientes que recibieron benzodiazepinas durante la TEC-c/m (72,2% vs. 88,9 pre-TEC). Sin embargo, en el TB-I se observó un incremento en este valor durante la TEC-c/m (70,8% vs. 62,5% pre-TEC).

En la **depresión con síntomas psicóticos**, el porcentaje de pacientes que recibió benzodiazepinas disminuyó durante la TEC-c/m (57,1%), en comparación con el periodo pre (71,4%). En la dosis media apenas se observaron cambios, con valores que rondaban los 16 mg en ambos periodos. Mientras que, en la **depresión** se encontraron tanto un incremento en el porcentaje de pacientes que recibió benzodiazepinas durante la TEC-c/m (84,8% vs. 75,8% pre-TEC), como una disminución de la dosis media durante este periodo (24,9 mg vs. 26,27 mg pre-TEC).

**Tabla 5: Tratamiento farmacológico periodos pre y TEC-c/m en el TB**

	Pre-TEC		TEC-c/m	
	TB-I (n= 26)	TB-II (n= 18)	TB-I (n=26)	TB-II (n= 18)
<b>Antidepresivos</b>				
%	45,8	83,3	37,5	72,2
Dosis media	16,49	51,11	9,63	40,86
$\sigma$	25,70	38,01	19,00	43,63
Rango	0-92,29	0-87,48	0-88,54	0-140
<b>Antipsicóticos</b>				
%	87,5	61,1	75	44,4
Dosis media	11,69	3,11	9,13	3,92
$\sigma$	18,77	4,35	13,86	9,11
Rango	0-85	3-15,00	0-65	0-38,10
<b>Benzodiazepinas</b>				
%	62,5	88,9	70,8	72,2
Dosis media	31,52	23,5	25,04	15,17
$\sigma$	40,49	21,83	31,53	16,89
Rango	0-122	0-90	0-112	0-60
<b>Estabil. humor (%)</b>				
No	8,33	16,67	23,08	11,11
Litio	25	33,33	26,92	44,44
Valproico	20,83		15,38	5,56
Lamotrigina	8,33	11,11	7,69	11,11

TEC de continuación y mantenimiento en los trastornos afectivos

Carbamazepina	8,33		7,69	
Litio + valproico	16,67	11,11	7,69	
Litio + lamotr	4,17	22,22		16,67
Litio + valp +oxcarbaz		5,56	7,69	5,56
Litio + oxcarbaz	4,17			5,56
Litio + carbamaz	4,17		3,85	

*Estabil. humor: estabilizadores del humor, Lamotr.: lamotrigina, Valp: valproico, Oxcarbaz.: oxcarbamazepina, Carbamaz: carbamazepina.*

*La equivalencia de la dosis media de los antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas es en mg de fluoxetina, olanzapina y diazepam respectivamente.*

*TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II*

*Tabla 6: Tratamiento farmacológico pre y durante la TEC-c/m en la depresión*

	Pre-TEC		TEC-c/m	
	Depresión (n= 34)	Depresión SP (n=8)	Depresión (n= 34)	Depresión sp (n=8)
<b>Antidepresivos</b>				
%	93,9	100	97	85,7
Media	74,98	67,05	62,06	54,11
$\sigma$	38,01	33,79	32,97	39,09
Rango	0-153,90	0-105,84	0-130,71	0-105,84
<b>Antipsicóticos</b>				
%	57,6	85,7	60,6	71,4
Media	3,85	9,6	4,95	6,88
$\sigma$	5,72	9,36	6,35	9,01
Rango	0-25,88	0-25,53	0-20,87	0-25,53
<b>Benzodiacepinas</b>				
%	75,8	71,4	84,8	57,1
Media	26,27	16,57	24,9	16,14
$\sigma$	32,98	14,44	25,94	16,56
Rango	0-120	0-38	0-90	00-38

---

TEC de continuación y mantenimiento en los trastornos afectivos

---

**Estabil. humor (%)**

No	66,67	85,71	64,71	87,5
Litio	24,24	14,29	32,35	12,5
Valproico				
Lamotrigina	9,09		2,94	

---

*Depresión sp: síntomas psicóticos, Estabil. humor: estabilizadores del humor.*

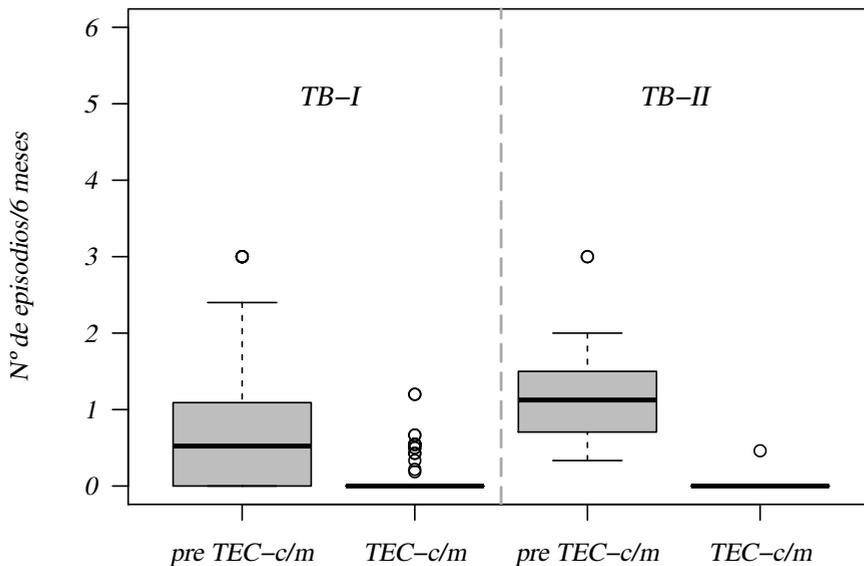
*La equivalencia de la dosis media de los antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas es en mg de fluoxetina, olanzapina y diazepam respectivamente.*

---

## 1.5. Representación gráfica de las *variables evolutivas*

A continuación, se muestran las figuras con diagramas de cajas de las variables que fueron empleadas en el análisis estadístico como marcadores de evolución de los trastornos afectivos, antes del tratamiento con TEC-c/m y durante el tratamiento con TEC-c/m (figuras 10-17).

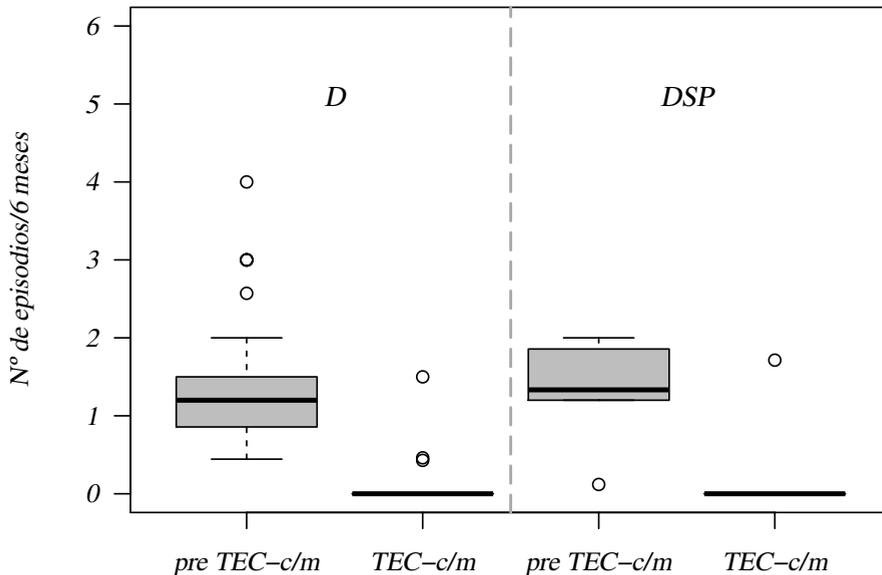
**Figura 10: N° de episodios afectivos semestrales en el TB en los periodos pre y TEC-c/m**



*TB: trastorno bipolar, TB-I: trastorno bipolar tipo I, TB-II: trastorno bipolar tipo II*

La media de episodios afectivos semestrales en el TB-I fue 1,43 ( $\pm 0,87$ ), en el periodo pre-TEC-c/m, mientras que durante la TEC-c/m fue 0,24 ( $\pm 0,38$ ). En el caso del TB-II, los valores fueron de 1,31 ( $\pm 0,78$ ) y 0,08 ( $\pm 0,25$ ) respectivamente.

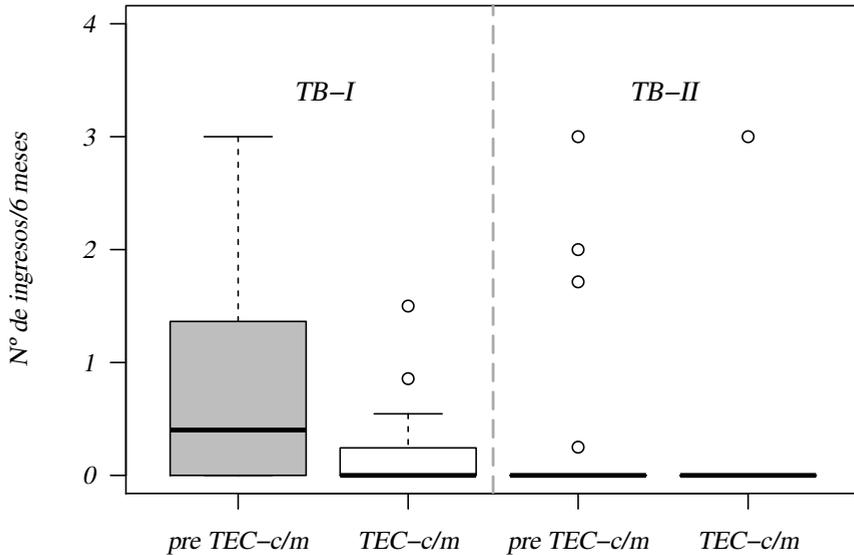
**Figura 11: N° de episodios depresivos semestrales en la depresión en los periodos pre y TEC-c/m**



*D: depresión, DSP: depresión con síntomas psicóticos*

Para la depresión y depresión con síntomas psicóticos, la media de episodios fue 1,48 ( $\pm 0,92$ ) y 1,37 ( $\pm 0,65$ ), durante el periodo pre-TEC-c/m, respectivamente. En el periodo de TEC-c/m, en la depresión la media de episodios fue 0,08 ( $\pm 0,30$ ) y en la depresión con síntomas psicóticos 0,24 ( $\pm 0,65$ ).

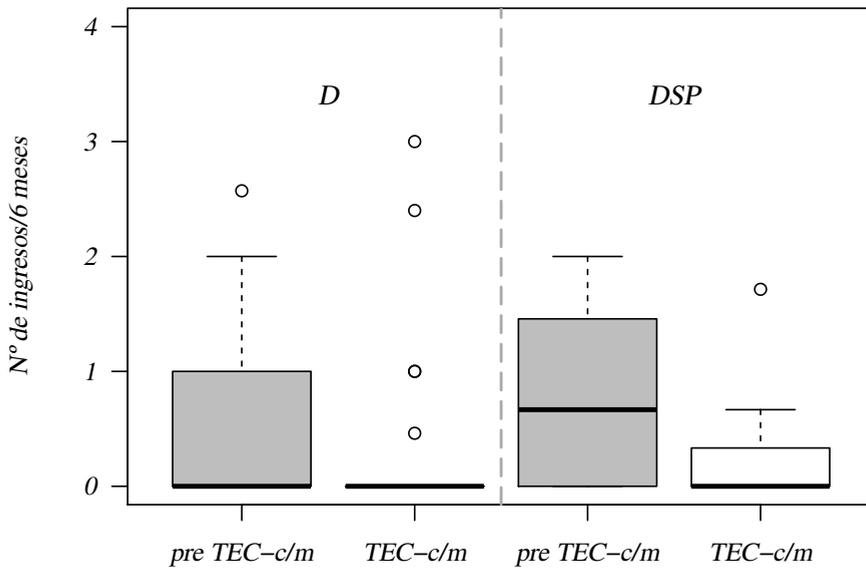
**Figura 12: N° ingresos semestrales en el TB en los periodos pre y TEC-c/m**



TB: trastorno bipolar, TB-I: trastorno bipolar tipo I, TB-II: trastorno bipolar tipo II

En el TB-I, la media de ingresos semestrales fue 0,89 ( $\pm 1,09$ ), durante el periodo pre-TEC-c/m, mientras que durante la TEC-c/m fue de 0,17 ( $\pm 0,36$ ). En el caso del TB-II, los valores fueron de 0,39 ( $\pm 0,88$ ) y 0,17 ( $\pm 0,71$ ) respectivamente.

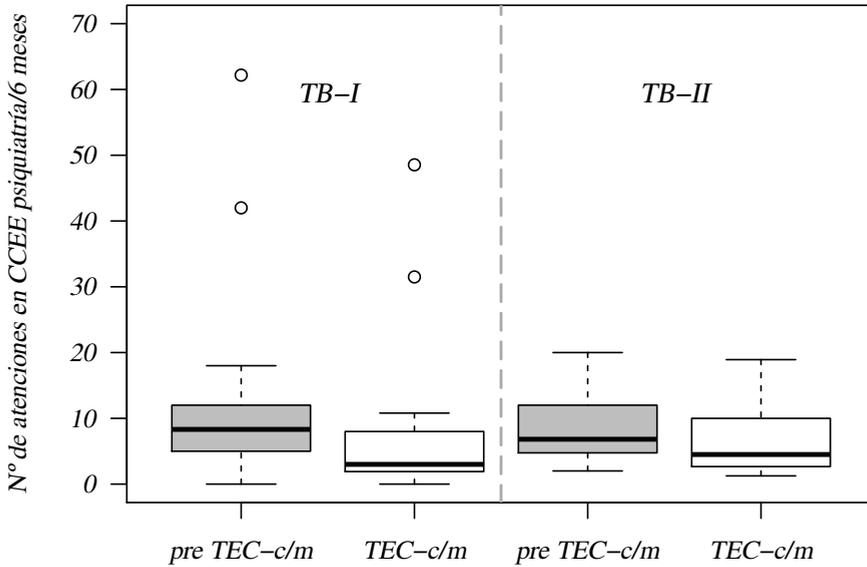
**Figura 13: N° ingresos semestrales en la depresión en los periodos pre y TEC-c/m**



*D: depresión, DSP: depresión con síntomas psicóticos*

En el subgrupo de depresión y depresión con síntomas psicóticos, la media de ingresos semestrales pre-TEC-c/m fue 0,48 ( $\pm 0,74$ ) y 0,80 ( $\pm 0,85$ ) respectivamente. En el periodo TEC-c/m, la media de ingresos semestrales en la depresión fue 0,24 ( $\pm 0,69$ ) y en la depresión con síntomas psicóticos 0,34 ( $\pm 0,66$ ).

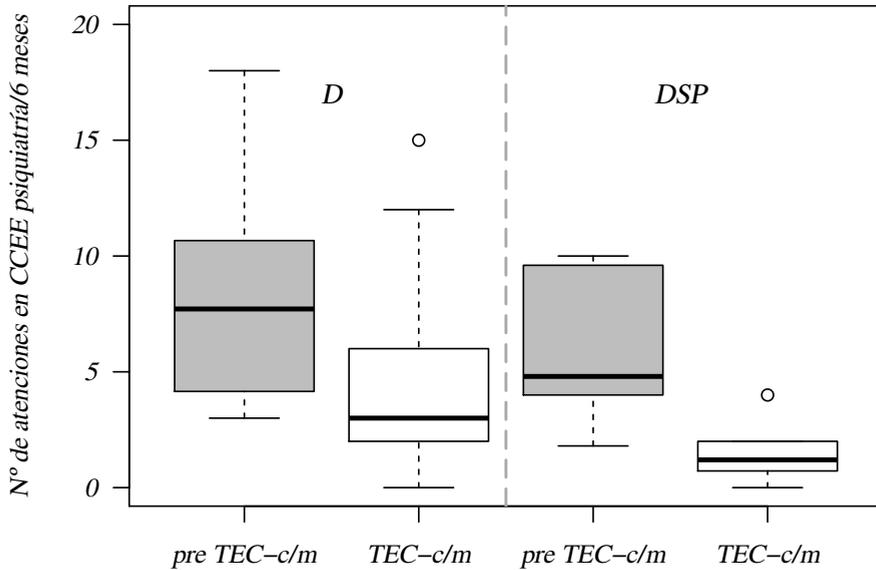
**Figura 14: N° de atenciones semestrales en consultas en el TB en los periodos pre y TEC-c/m**



CCEE: consultas externas, TB: trastorno bipolar, TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II

En el TB-I, la media de atenciones semestrales de consultas de Psiquiatría, durante el periodo pre-TEC-c/m, fue de 11,42 ( $\pm 13,56$ ), mientras que durante la TEC-c/m fue de 7,02 ( $\pm 10,96$ ). En el caso del TB-II, los valores fueron de 8,82 ( $\pm 5,61$ ) y 6,38 ( $\pm 5,17$ ) respectivamente.

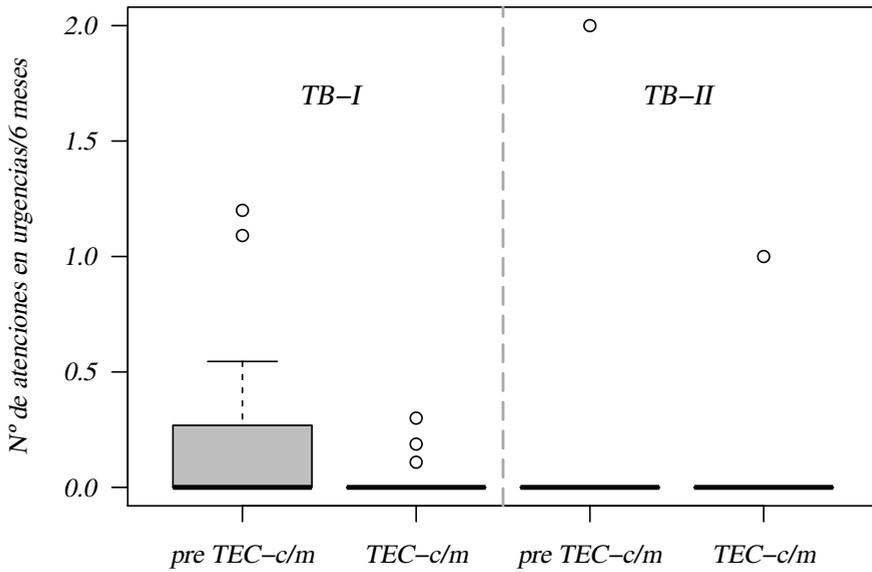
**Figura 15: N° de atenciones semestrales en consultas en la depresión en los periodos pre y TEC-c/m**



CCEE: consultas externas, D: depresión, DSP: depresión con síntomas psicóticos

En el subgrupo depresión y depresión con síntomas psicóticos, la media atenciones semestrales en consultas Psiquiatría pre-TEC-c/m fue 8,03 ( $\pm 4,26$ ) y 6,04 ( $\pm 3,61$ ) respectivamente. En el periodo TEC-c/m, la media en la depresión fue 4,23 ( $\pm 3,64$ ) y en la depresión con síntomas psicóticos 1,58 ( $\pm 1,53$ )

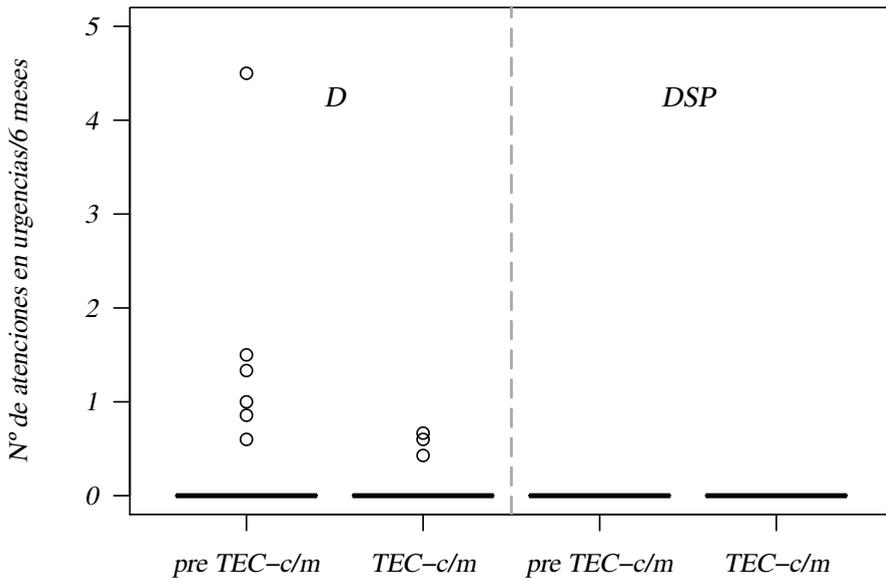
**Figura 16: N° de atenciones en urgencias semestrales en el TB en los periodos pre y TEC-c/m**



*TB: trastorno bipolar, TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II*

En el TB-I, la media de atenciones en urgencias semestrales fue 0,19 ( $\pm 0,35$ ), en el periodo pre-TEC-c/m, mientras que durante la TEC-c/m fue 0,02 ( $\pm 0,07$ ). En el caso del TB-II, los valores fueron de 0,11 ( $\pm 0,47$ ) y 0,72 ( $\pm 2,82$ ) respectivamente.

**Figura 17: N° de atenciones en urgencias semestrales en la depresión, periodos pre-TEC y TEC-c/m**



*D: depresión, DSP: depresión con síntomas psicóticos*

En el subgrupo depresión y depresión con síntomas psicóticos, la media de atenciones en urgencias semestrales pre-TEC-c/m fue 0,31 ( $\pm 0,87$ ) y 0 ( $\pm 0$ ) respectivamente. La media en el periodo TEC-c/m en la depresión fue 0,05 ( $\pm 0,17$ ) y en la depresión con síntomas psicóticos 0 ( $\pm 0$ ).

## 2. Análisis estadístico

### 2.1. Variación de las variables evolutivas en los periodos pre-TEC y TEC-c/m

#### 2.1.1. Muestra total

La diferencia de medias (*ver tabla 7*) reflejó una disminución estadísticamente significativa en la media de los episodios afectivos, ingresos y atenciones en consultas externas de psiquiatría, durante el periodo TEC-c/m en comparación con el periodo pre-TEC ( $p < 0,005$ ). La media de atenciones urgentes por psiquiatría también disminuyó, no obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Esta prueba fue realizada teniendo en cuenta tanto los eventos totales como la media de eventos por semestre, no encontrándose diferencias entre ambos análisis.

**Tabla 7: Cambios en las variables evolutivas en los periodos pre y TEC-c/m**

	Pre-TEC-c/m		Durante TEC-c/m		t	p
	Media	$\sigma$	Media	$\sigma$		
<b>Por semestre</b>						
Episodios afectivos	1,42	0,84	0,14	0,36	12,56	<0,0001
Ingresos	0,61	0,90	0,21	0,60	3,98	<0,0001

TEC de continuación y mantenimiento en los trastornos afectivos

Atenciones consultas	9,16	8,59	5,43	7,13	7,44	<0,0001
Atenciones Urgencias	0,21	0,62	0,19	1,34	0,07	0,47
<b>Totales</b>						
Episodios afectivos	1,63	0,95	0,26	0,59	13,93	<0,0001
Ingresos	0,68	1,02	0,24	0,58	3,90	<0,0001
Atenciones consultas	13,61	16,25	8,2	12,46	5,57	<0,0001
Atenciones Urgencias	0,22	0,55	0,19	0,92	0,31	0,38
<i>Prueba t de Student para muestras apareadas, nivel significación p&lt;0,05, Intervalo de confianza 95%</i>						

### 2.1.2. Subgrupos de enfermedad

La diferencia de medias también se analizó por **subgrupo de enfermedad** (ver tabla 8). Las principales diferencias respecto a la muestra general se limitaron a los resultados de la variable *ingresos*. Al igual que en la muestra general, se observó una disminución en la media de ingresos en el análisis por subgrupo de enfermedad, sin embargo, solo fue significativo en el caso del TB-I ( $p=0,001$ ). Por otra parte, en este caso la diferencia de medias de la variable atenciones en urgencias sí resultó ser estadísticamente significativa en el subgrupo TB-I.

**Tabla 8: Cambios en las variables evolutivas en los periodos pre y TEC-c/m por subgrupo de enfermedad**

	Pre-TEC-c/m		Durante la TEC-c/m			
	Media	$\sigma$	Media	$\sigma$	t	p
<b><i>TB-I</i></b>						
Ep. afectivos	1,43	0,87	0,24	0,38	6,26	<0,0001
Ingresos	0,89	1,09	0,17	0,36	3,37	0,001
Consultas	11,42	13,56	7,02	10,96	4,45	<0,0001
Urgencias	0,19	0,35	0,02	0,07	2,11	0,02
<b><i>TB-II</i></b>						
Ep. afectivos	1,31	0,78	0,08	0,25	6,80	<0,0001
Ingresos	0,39	0,88	0,17	0,71	1,56	0,07
Consultas	8,82	5,61	6,38	5,17	2,14	0,02
Urgencias	0,11	0,47	0,72	2,82	-0,90	0,81
<b><i>Depresión monopolar</i></b>						
Ep. afectivos	1,48	0,92	0,08	0,30	7,69	<0,0001
Ingresos	0,48	0,74	0,24	0,69	1,54	0,07
Consultas	8,03	4,26	4,23	3,64	5,47	<0,0001
Urgencias	0,31	0,87	0,05	0,17	1,61	0,06
<b><i>Depresión sp</i></b>						
Ep. afectivos	1,37	0,65	0,24	0,65	3,7	0,005
Ingresos	0,80	0,85	0,34	0,65	1,49	0,09
Consultas	6,04	3,61	1,58	1,53	2,91	0,02
Urgencias*						

Prueba t de Student, nivel significación  $p < 0,05$ , Intervalo de confianza 95%

TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II, Depresión sp: depresión con síntomas psicóticos

\*No se realizó la diferencia de medias de esta variable en el subgrupo depresión con síntomas psicóticos al ser la media igual a cero tanto en el periodo pre-TEC-c/m como durante la TEC-c/m

## 2.2. Estudio de los posibles factores independientes asociados a cambios de las variables evolutivas

Se empleó un *modelo de regresión lineal múltiple* ( $y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3$ ) para determinar los posibles factores independientes (sexo, grupo de edad y diagnóstico), asociados con la diferencia observada de los episodios afectivos, ingresos, atenciones en consultas y en urgencias, en los periodos pre-TEC y TEC-c/m.

**Tabla 9: Regresión lineal múltiple de la diferencia de las variables evolutivas pre-TEC y TEC-c/m**

Variable	Factor	b	$\sigma_b$	t	P
<b>Ingresos</b>	Sexo (mujer)	0,19	0,22	0,88	0,38
	>= 65	0,38	0,23	1,70	0,09
	Depresión	-0,30	0,20	-1,50	0,14
<b>Ep. afectivos</b>	Sexo (mujer)	0,16	0,23	0,71	0,48
	>= 65	-0,15	0,24	-0,62	0,54
	Depresión	0,16	0,21	0,76	0,45
<b>Urgencias</b>	Sexo (mujer)	-0,24	0,37	-0,65	0,52
	>= 65	0,50	0,38	1,32	0,19
	Depresión	0,29	0,34	0,84	0,40
<b>Consultas</b>	Sexo (mujer)	3,43	2,19	1,57	0,12
	>= 65	-2,05	2,30	-0,90	0,37
	Depresión	5,32	2,05	2,60	0,01

*Coefficientes obtenidos en regresiones lineales múltiples de la diferencia de las variables evolutivas. En todos los casos la diferencia corresponde a: valores pre-TEC-c/m – valores TEC-c/m. Los coeficientes mostrados se corresponden con la pendiente de cada factor (b), error de la pendiente ( $\sigma_b$ ), valor de t (t) y el nivel significación (p). Nivel significación  $p < 0,05$ , Intervalo de confianza 95%.*

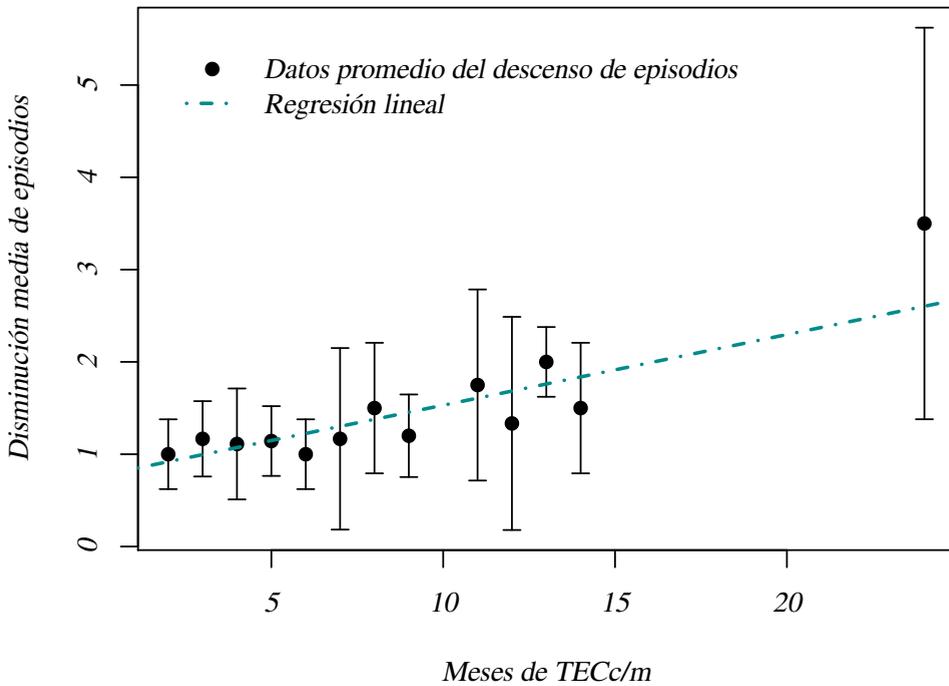
Como se puede apreciar en la tabla 9, no se observó una relación significativa entre los factores independientes y la disminución de las variables evolutivas en el periodo TEC-c/m. Por tanto, no se puede hablar de una relación entre la efectividad de la TEC-c/m y el sexo, grupo de edad y tipo de trastorno afectivo (depresión o TB). No obstante, en el caso de la disminución de las atenciones en consultas sí que observó una disminución significativa mayor en el grupo de pacientes diagnosticados de depresión ( $p < 0,01$ ), en comparación con el resto (TB).

### **2.3. Relación entre el descenso de episodios afectivos y la duración de la TEC-c/m**

Para analizar si el *descenso de episodios afectivos* (variable resultante de la diferencia entre el número de episodios afectivos durante el periodo pre-TEC-c/m y periodo TEC-c/m) dependía del periodo de tratamiento con TEC-c/m (medido en meses) se realizó un modelo de regresión lineal de pesos estadísticos (*ver figura 18*). Para cada duración de TEC-c/m, se obtuvo el valor promedio y la varianza de la disminución de episodios. Los casos en los que para un periodo de tiempo determinado existía un único dato de disminución en ingresos fueron excluidos ante la imposibilidad de obtener la varianza (que resulta necesaria en este modelo estadístico). Los resultados del ajuste se presentan en la *tabla 10*. Podemos comprobar que tanto la pendiente como la ordenada en el origen son positivas y distintas de 0 ( $p < 0,001$ );

existiendo por tanto una correlación positiva entre la disminución media del número de episodios afectivos y periodo de tratamiento con TEC-c/m.

**Figura 18: Regresión lineal de la disminución media de los episodios afectivos por periodo de tiempo de TEC-c/m**

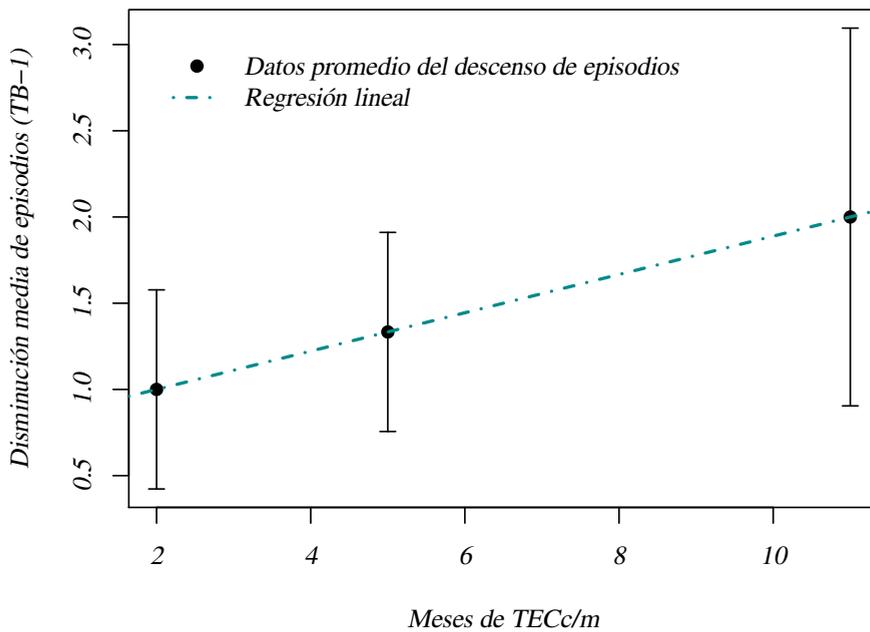


**Tabla 10: Resultados del ajuste lineal de la media de disminución de episodios para cada periodo de aplicación TEC-c/m**

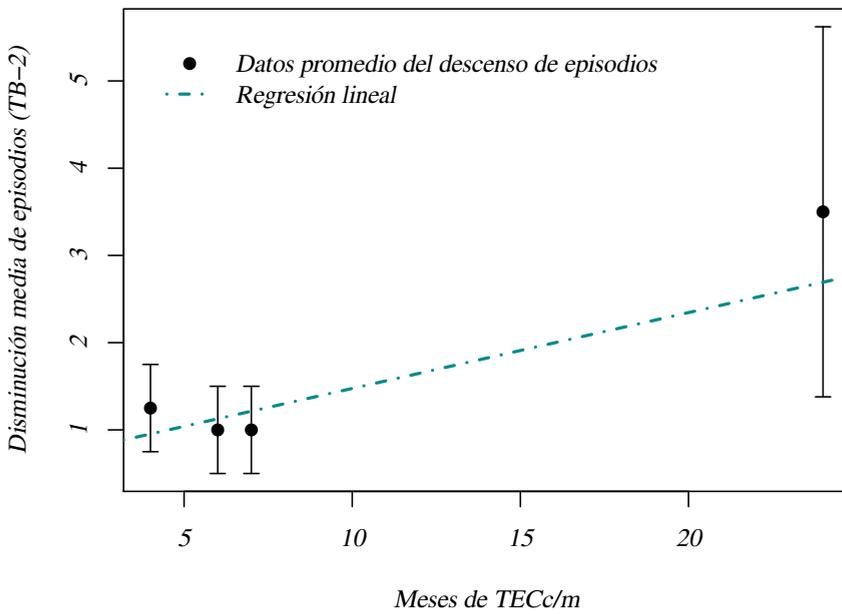
	Valor	$\sigma$	$p$
<b>Parámetros (totalidad de la muestra)</b>			
Ordenada en el origen	0,77	0,12	<0,001
Pendiente	0,08	0,01	<0,001
<b>Parámetros (por subgrupo)</b>			
Depresión monopolar			
Ordenada en el origen	1,02	0,25	0,01
Pendiente	-0,002	0,05	1,00
TB-I			
Ordenada en el origen	0,78	0	<0,001
Pendiente	0,11	0	<0,001
TB-II			
Ordenada en el origen	0,61	0,42	0,29
Pendiente	0,09	0,06	0,31
<i>Nivel significación <math>p &lt; 0,05</math></i>			
<i>TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II</i>			

Los siguientes gráficos (*figuras 19-21*) ofrecen un *modelo de regresión lineal por subgrupo de enfermedad*, a excepción de la depresión con síntomas psicóticos que no pudo ser representada por las limitaciones del tamaño de la muestra. En los modelos de regresión lineal de los subgrupos TB-I y TB-II, también se evidenció una correlación positiva entre la duración del tratamiento con TEC-c/m y la disminución media de episodios. Para el subgrupo depresión no se halló esta correlación.

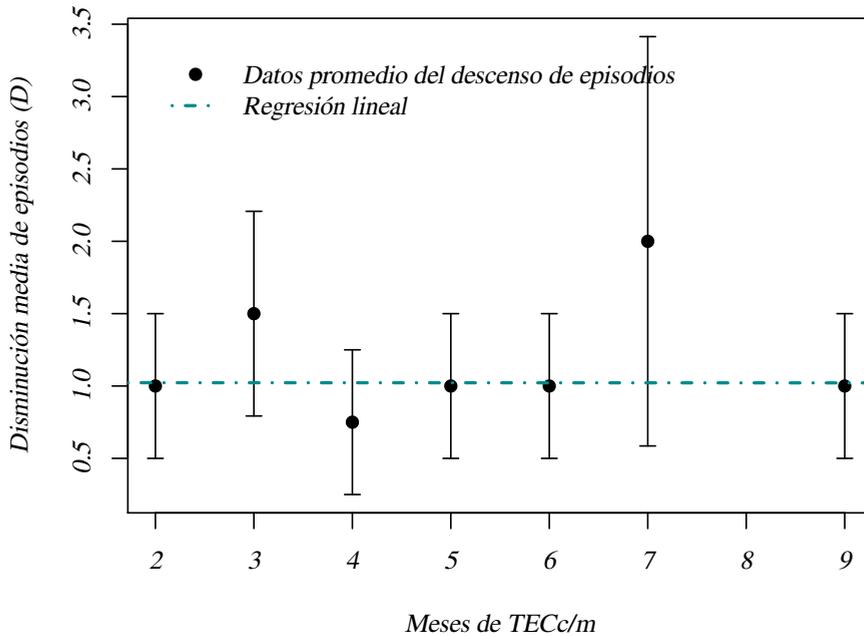
**Figura 19: Disminución media de los episodios afectivos en el TB-I por periodo de tiempo de TEC-c/m**



**Figura 20: Regresión lineal de la disminución media de los episodios afectivos en el TB-II por periodo de tiempo de TEC-c/m**



**Figura 21: Regresión lineal de la disminución media de los episodios afectivos en el subgrupo depresión por periodo de tiempo de TEC-c/m**



## 2.4. Cambios en la medicación en los periodos pre-TEC y TEC-c/m

En la diferencia de medias de las dosis medias de los psicofármacos estudiados, antes y durante la TEC-c/m (*ver tabla 11*) y por subgrupos de enfermedad, se observó una disminución estadísticamente significativa en la de los antidepresivos en el caso de la depresión y depresión con síntomas psicóticos, de los antipsicóticos en la depresión

con síntomas psicóticos y de los antipsicóticos en el TB-I.

**Tabla 11: Modificaciones de las dosis medias de los fármacos antes y durante la TEC-c/m**

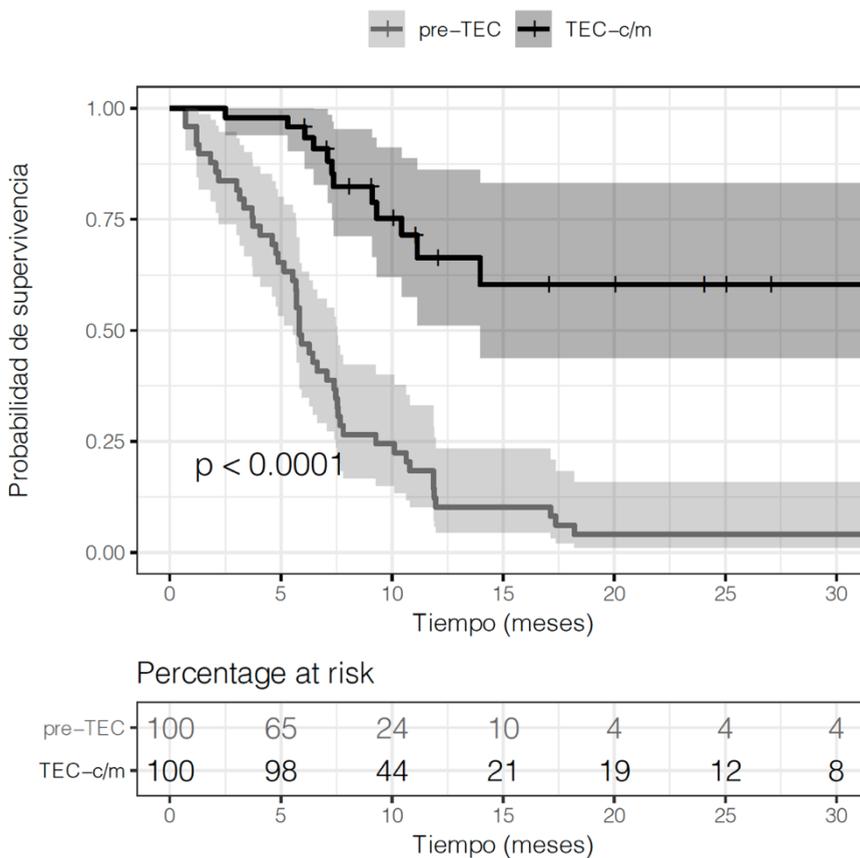
	Diferencia de medias	t	p
<b>Depresión monopolar</b>			
Antidepresivos	12,92	2,66	<0,01
Antipsicóticos	-1,09	-1,60	0,94
Benzodiacepinas	1,36	0,26	0,40
<b>Depresión sp</b>			
Antidepresivos	12,94	1,71	<0,01
Antipsicóticos	2,72	2,29	0,03
Benzodiacepinas	0,43	0,20	0,42
<b>TB-I</b>			
Antidepresivos	6,86	1,12	0,14
Antipsicóticos	2,56	1,78	0,044
Benzodiacepinas	6,47	1,58	0,06
<b>TB-II</b>			
Antidepresivos	10,25	1,02	0,16
Antipsicóticos	-0,82	-0,60	0,72
Benzodiacepinas	8,33	1,45	0,08

*Prueba t de Student para muestras apareadas, nivel de significación  $p < 0,05$ , Intervalo de confianza 95%*  
*Depresión sp: depresión con síntomas psicóticos, TB-I: trastorno bipolar I, TB-II: trastorno bipolar II*

## 2.5. Comparación de las curvas de supervivencia de los periodos pre-TEC y TEC-c/m

En la figura 22 se presentan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, en las que se visualizan los periodos de tiempo sin recaída para las dos fases de estudio: pre-TEC y TEC-c/m.

*Figura 22: Curvas de Kaplan-Meier*



Como se puede observar, en el periodo de TEC-c/m, la probabilidad de mantenerse libre de recaídas es superior durante todo el tiempo estudiado (0-30 meses) en comparación con el periodo pre-TEC. Así, por ejemplo, a los 5 meses la probabilidad de mantener la estabilidad clínica es cercana al 100%, mientras que en el periodo pre-TEC es de aproximadamente la mitad.

La diferencia entre ambas curvas de supervivencia, a favor de la TEC-c/m, fue contrastada mediante el test *log-rank*, que compara las distribuciones del tiempo hasta la recaída en los dos periodos de tiempo estudiados (pre-TEC y TEC-c/m) que resultaron ser estadísticamente significativas ( $X^2 = 41,5$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ).

## **2.6. Análisis estadístico de los pacientes que interrumpieron la TEC-c/m durante la pandemia**

La muestra estaba compuesta por 22 pacientes, de los cuales el 68,2% eran mujeres (15) y el resto hombres (7). La edad media era de 63,4 años (desviación estándar de 13,63). En cuanto al diagnóstico, el 40,90% (9) presentaba una depresión, el 31,81% (7) un TB-II, el 22,73% (5) un TB-I y el 4,55% (1) restante un trastorno esquizoafectivo.

Las características sociodemográficas y clínicas de esta muestra aparecen en la tabla 12.

Tabla 12: Pacientes que interrumpieron la TEC-c/m por la pandemia

Dg	Sexo	Edad	T E C	Frec sesiones TEC- c/m	TEC aguda previas	Última sesión TEC-c/m	Recae	Recaí- da ≤ 6 meses	Tipo recaída	Fecha recaída	Reini- cio TEC- c/m	F. reini- cio TEC-c/m	Días hasta recaída	
1	TB-II	h	48	M	q	Sí	12/3/20	Sí	Sí	D	9/4/20	Sí	29/7/20	28
2	TB-II	m	49	C	q	Sí	16/3/20	Sí	Sí	Mixto	30/4/20	Sí	16/6/20	45
3	TB-I	h	37	C	m	No	5/3/20	No	No			No		
4	TB-I	m	61	M	q	No	13/3/20	Sí	Sí	Mixto	10/8/20	Sí	28/8/20	150
5	D	m	66	C	m	Sí	13/3/20	Sí	Sí	D	5/6/20	Sí	12/6/20	79
6	D	m	84	M	m	Sí	9/3/20	Sí	Sí	D s.p.	13/5/20	Sí	31/8/20	65
7	TB-II	h	70	M	m	Sí	10/3/20	Sí	Sí	D	3/4/20	Sí	24/7/20	24
8	TB-II	m	69	C	q	Sí	2/3/20	Sí	Sí	D	11/5/20	Sí	28/6/21	70
9	TEA	m	66	C	q	Sí	17/3/20	Sí	Sí	D	8/4/20	Sí	28/6/21	22
10	D	m	86	C	s	Sí	9/3/20	Sí	Sí	D	11/6/20	Sí	30/7/20	93
11	D	h	82	M	q	Sí	10/3/20	No	No			Sí	30/6/2020	
12	D	m	71	C	m	Sí	11/2/20	No	No			No		
13	D	m	77	M	m	Sí	17/2/20	Sí	No	D	23/9/20	Sí	19/11/20	219

14	D	m	57	C	m	No	14/2/20	No	No			No		
15	TB-I	h	57	C	m	No	20/2/20	No	No			No		
16	TB-I	m	84	M	q	Sí	4/3/20	Sí	Sí	Mixto	21/4/20	No		
17	TB-II	h	55	M	m	Sí	19/2/20	Sí	Sí	D	26/3/20	Sí	1/7/20	36
18	TB-I	m	54	C	m	No	26/3/20	No	No			No		
19	TB-II	m	59	M	m	Sí	17/3/20	No	No			Sí	5/8/2020	
20	TB-II	m	65	M	q	Sí	3/3/20	Sí	Sí	D	8/6/20	Sí	12/6/20	
21	D	m	46	C	m	No	31/3/20	Sí	No	D	17/2/21	No		323
22	D	h	51	C	m	No	2/3/20	Sí	Sí	D	11/5/20	No		70

*TB Trastorno bipolar; D depresión monopolar; TEA trastorno esquizoafectivo; D s.p. depresión con síntomas psicóticos. h hombre; m mujer*

*TEC: C continuación, M Mantenimiento. q quincenal, m mensual, s semanal*

*Los pacientes 8 y 9 recayeron antes de los 6 meses, pero estas recaídas se trataron con tratamiento farmacológico. Al año siguiente, se decidió reinicio de la TEC-c/m tras acuerdo médico-paciente.*

*En los pacientes 11 y 19 el control de la sintomatología afectiva con la TEC-c/m fue parcial, pero tras la interrupción se produjo un empeoramiento. Por ello, se decidió reiniciar el tratamiento con TEC-c/m.*

*Los pacientes 6, 11, 17 y 20 habían recibido tratamiento con TEC-c/m durante más de 2 años previamente a su interrupción por la pandemia.*

El 68,18% (15) de los pacientes sufrió una **recaída** de tipo afectiva. El resto se mantuvo estable en el periodo estudiado. En 2 de los pacientes que recayeron la recaída se produjo más allá de los 6 meses, por lo que no se contabilizó en este estudio, siendo finalmente la tasa de recaída a los 6 meses del 59,10% (13). A continuación (*tabla 13*), se ofrece una tabla comparativa de ambos subgrupos de pacientes (subgrupo de recaída y subgrupo de no recaída).

**Tabla 13: Características de los subgrupos de recaída y no recaída**

	Subgrupo de recaída	Subgrupo de no recaída	$\chi^2$ de Pearson (p-value)
N	13	9	
<b>Edad</b>			0,22
*Media (SD)	65,69 ( $\pm$ 13,09)	60 ( $\pm$ 14,47)	
*Rango	48-86	37-82	
<b>Sexo</b>			1
*Mujeres	69,23% (9)	66,67% (6)	
*Hombres	30,77% (4)	33,33% (3)	
<b>Diagnóstico</b>			0,41
*Depresión	30,77% (4)	55,56% (5)	
*TB-I	15,38% (2)	33,33% (3)	
*TB-II	46,15% (6)	11,11% (1)	
*TEA	7,69% (1)		
<b>Antecedente de tandas agudas previas</b>	84,62% (11)	44,44% (4)	0,13
<b>Modalidad TEC</b>			0,61
*Continuación	46,16% (6)	66,67% (6)	
*Mantenimiento	53,85% (7)	33,33% (3)	
<b>Frecuencia sesiones</b>			0,06
*Semanal	7,69% (1)		
*Quincenal	53,85% (7)	11,11% (1)	
*Mensual	38,46% (5)	88,89% (8)	

*Nivel de significación  $p < 0,005$ , Intervalo de confianza 95%*

En ambos subgrupos la edad media fue superior a los 65 años y más de dos tercios eran mujeres. De los pacientes que recayeron, más del 45% estaba diagnosticado de un TB-II. Mientras que entre los pacientes que no recayeron, el diagnóstico predominante fue la depresión (56%).

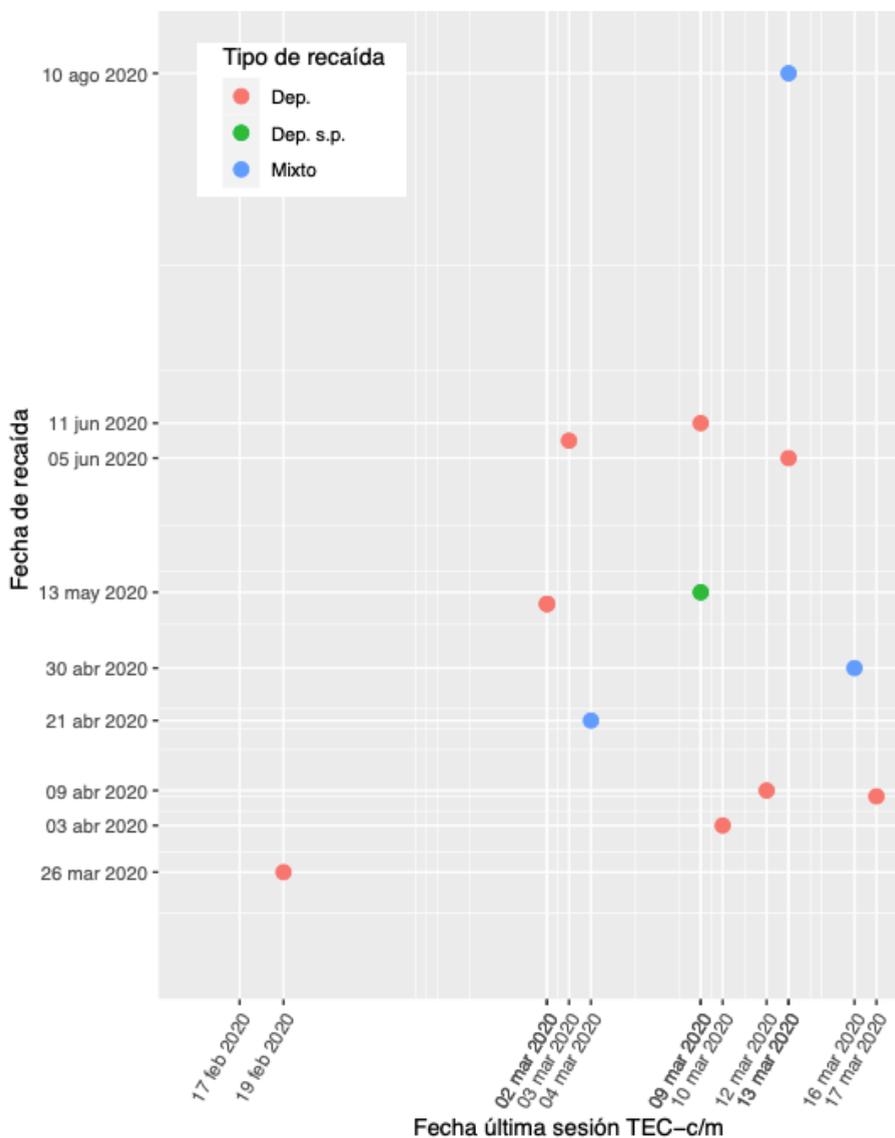
Como se puede observar en la *tabla 13* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,005$ ) para las variables categóricas estudiadas entre los dos subgrupos (recaída y no recaída).

En lo que respecta al tipo de recaída afectiva, en el 69,23% (9) fue de tipo depresivo, en el 23,08 % (5) de tipo mixto y en el 7,69% (1) restante de tipo depresivo con síntomas psicóticos.

El tiempo medio hasta la recaída fue de 62 días (rango 22-150 días, mediana 65), con una desviación estándar de 37,81.

En la figura 23 se representa gráficamente la fecha de la última sesión de TEC-c/m y la fecha recaída por subtipo de episodio afectivo.

**Figura 23: Recaídas tras interrumpir la TEC-c/m por la COVID-19**



# CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

---

## **1. Marco actual: Recurrencias de los trastornos afectivos**

La TEC administrada en tanda aguda ha demostrado su eficacia en los episodios graves y refractarios de los trastornos afectivos. Sin embargo, la tasa de recaídas y recurrencias al año del tratamiento se sitúa en torno al 50%, especialmente en los seis primeros meses (Aronson et al., 1987; Birkenhäger et al., 2004; Coppen et al., 1981; Kellner et al., 2006; Lauritzen et al., 1996; Petrides et al., 2001; Prudic et al., 2013; K. Rasmussen et al., 2009; Sackeim et al., 1990, 2001; van Beusekom et al., 2007), tras un tratamiento índice mediante TEC, a pesar de que se mantenga el tratamiento farmacológico.

Ante este panorama, resulta crucial replantearse el tratamiento profiláctico en la prevención de las recaídas de los trastornos afectivos, después del tratamiento índice con TEC. Hace más de 30 años, autores como Sackeim (Sackeim et al., 1990) ya se cuestionaban la validez terapéutica de mantener el mismo tratamiento farmacológico después de la finalización del tratamiento índice de TEC, ya que si este había resultado ineficaz en la resolución del episodio agudo, era esperable que tuviera como mínimo limitaciones en la prevención de recaídas. La TEC-c/m ha sido descrita como una opción efectiva y segura en

estos casos (Elias et al., 2018; Kellner et al., 2016a, 2006; Minnai et al., 2011; Navarro et al., 2008; Nordenskjöld et al., 2013; Santos Pina et al., 2016).

Partiendo de esta premisa, la TEC-c/m como tratamiento en la prevención de las recaídas y recurrencias de los trastornos afectivos, se presentan los resultados del estudio de investigación llevado a cabo en la Unidad de Referencia de Tratamiento de Trastornos Afectivos Refractarios del Hospital La Fe, cuyo objetivo fue comparar la evolución de los pacientes antes y durante el tratamiento con TEC-c/m.

## **2. Principales resultados del estudio de investigación**

### **2.1. Cambios en las variables evolutivas durante la TEC-c/m**

En el periodo de tratamiento con TEC-c/m se constató una disminución de las *variables evolutivas*. Es decir, en comparación con el periodo pre-TEC, los pacientes presentaron una disminución de la media de los episodios afectivos, ingresos y atenciones en consultas externas y urgencias de psiquiatría. Los resultados fueron estadísticamente significativos para todas las variables ( $p < 0,005$ ) exceptuando la disminución de las atenciones urgentes por psiquiatría ( $p=0,47$ ). En

concreto, la media de episodios afectivos semestrales pre-TEC fue de 1,42, mientras que durante el tratamiento con TEC-c/m fue de 0,14 ( $p < 0,0001$ ). La media de ingresos y atenciones en consultas externas semestrales pre-TEC fue de 0,61 y 9,16 respectivamente, mientras que durante la TEC-c/m los valores se correspondían con 0,21 y 5,43 ( $p < 0,0001$ ). Estos resultados revelan una drástica disminución de las variables evolutivas durante el periodo de TEC-c/m, con el consiguiente impacto positivo en el curso clínico de los pacientes. Por tanto, los resultados de la presente tesis apoyan la evidencia científica actual a favor del empleo de la TEC-c/m en la prevención de recaídas de los trastornos afectivos.

El análisis por subgrupo de enfermedad arrojó resultados similares a los de la muestra total, a excepción de la diferencia de medias de ingresos. La media de ingresos disminuyó durante la TEC-c/m en todos los subgrupos de enfermedad, pero sin ser estadísticamente significativo, exceptuando el caso del TB-I ( $p = 0,001$ ). Esta ausencia de significación estadística en el resto de los subgrupos de enfermedad puede ser explicada por el pequeño tamaño muestral de los mismos. Por otra parte, la diferencia de medias de las atenciones en urgencias sí resultó ser estadísticamente significativa en el caso del TB-I, a diferencia de los hallazgos de la muestra general.

La TEC-c/m ha sido estudiada fundamentalmente en los trastornos afectivos, sobre todo en la depresión, que hasta la actualidad es el único trastorno del humor que cuenta con ECA que avalan su eficacia en la

prevención de recaídas y recurrencias. Ello se debe probablemente a su naturaleza recurrente y excelente respuesta al tratamiento con TEC (Bahji et al., 2019; Pagnin et al., 2004; UK ECT Review Group, 2003). Sin embargo, esta técnica es igualmente eficaz en el conjunto de los episodios afectivos del TB (Perugi et al., 2017) y pese a ello es una terapia infrautilizada en dicha enfermedad, fuera del manejo de la depresión bipolar. Una de las hipótesis que se plantean es el desconocimiento de su efecto como estabilizador del humor (Kellner et al., 2015; Medda et al., 2014). Al igual que ocurría con la depresión unipolar, las recaídas pos-TEC son frecuentes (Çakir & Çağlar, 2017; Medda et al., 2020; Winokur et al., 1990; Winokur & Kadrmas, 1988), por lo que es necesario desarrollar estrategias orientadas al control de las recaídas y recurrencias.

La evidencia disponible actual de la TEC-c/m y el TB se basa en estudios observacionales, que tienen en común la evaluación de las siguientes variables: días de hospitalización, número de ingresos y tasa de recaídas; en dos periodos de tiempo diferenciados por el inicio del curso índice de TEC (periodo pre-TEC y periodo TEC-c/m). Estos trabajos han encontrado reducciones de hasta el 50-65% en la duración de los ingresos durante la TEC-c/m (Hausmann et al., 2019; Santos Pina et al., 2016), así como de la media de los ingresos y episodios afectivos (Hausmann et al., 2019; Vothknecht et al., 2003). Resultados más ambiciosos, con reducciones de hasta el 83% en el número medio de ingresos y del 85% en la duración de estos han sido recogidos en el análisis por subgrupo de enfermedad para el TB (Coscolluela et al.,

2017). No obstante, hay que tener en cuenta el pequeño porcentaje de pacientes bipolares de la muestra. Estos hallazgos están en línea con los de nuestro estudio, donde para el TB la reducción del número medio de ingresos fue de 81% ( $p < 0,005$ ) y 56% ( $p = 0,07$ ) en los casos de TB-I y TB-II, respectivamente. El estudio que contiene mayor número de pacientes con TB (80/121) fue publicado el año pasado (Tor & Bin, 2020), cuyos resultados se hallan en consonancia con los previos, en cuanto a una reducción en la media y duración de los ingresos durante la TEC-c/m. Este trabajo añadió otra variable de estudio, las visitas en consultas externas de psiquiatría. Estas se incrementaron durante la TEC-c/m (9 vs. 5,8 pre-TEC;  $p < 0,001$ ). Con respecto al trabajo de Tor y Bin, realizado en población asiática, es preciso destacar las escasas sesiones de TEC administradas durante la TEC-c/m, en comparación con nuestro medio y otros países. Determinaron el periodo TEC-c como el comprendido entre el alta y los 30 días posteriores, mientras que, el periodo resultante hasta los 12 meses posteriores como el de TEC-m. La media de sesiones durante la TEC-c fue de tan solo 1 ( $\pm 1,6$ ) y 1,7 ( $\pm 4,8$ ) en la TEC-m. La media de sesiones en el caso de la depresión fue de 3,2, frente a 1 en el TB. Esto contrasta con el número de sesiones anuales de TEC-c/m de nuestra muestra, que es de  $57 \pm 32$ .

En comparación con otros estudios, el trabajo de investigación de esta tesis, junto con el de Rodríguez -Jimenez *et al.* (Rodríguez-Jimenez *et al.*, 2015) son los únicos que han establecido la variable *atenciones en urgencias* como marcador de evolución. Tanto nuestros resultados como los de Rodríguez-Jimenez han revelado una disminución del

número medio de visitas a urgencias, durante el tratamiento con TEC-c/m, pero solamente ha sido estadísticamente significativo en este último. Además, y al igual que en el artículo de Tor y Bin (Tor & Bin, 2020), se ha determinado la variable *atenciones en consultas* de psiquiatría como otro marcador de evolución. Sin embargo, nuestros resultados difieren de los presentados por ellos. En nuestro caso, se observó una reducción en el número de atenciones en consultas durante el periodo de TEC-c/m ( $p < 0,0001$ ), en comparación con el periodo pre-TEC. Los resultados de Tor y Bin, por el contrario, recogieron un aumento de las atenciones. Por otra parte, estos autores, tras encontrar una correlación inversa entre el incremento de las visitas y el descenso de los ingresos durante la TEC-c/m, concluyeron que el aumento de la frecuencia de las visitas pudo actuar como efecto protector en el riesgo de reingreso. Esta discrepancia en los resultados de esta variable podría ser debida a que en nuestro caso no se contabilizaron las sesiones de TEC dentro del número total de visitas, a pesar de que sí se realizó una evaluación clínica por el psiquiatra responsable de la Unidad de TEC previamente a la sesión. Es preciso aclarar que, cuando los pacientes son derivados al programa de TEC-c/m de nuestro hospital, su seguimiento es asumido por la Unidad de TEC hasta que son dados de alta.

## **2.2. Retraso en la aparición de recaídas durante la TEC-c/m**

El análisis de supervivencia llevado a cabo mediante las curvas de Kaplan-Meier reflejó que, en el periodo de TEC-c/m la probabilidad de mantenerse libre de recaídas fue superior durante todo el tiempo estudiado (0-30 meses) en comparación con el periodo pre-TEC. Así, por ejemplo, a los 5 meses la probabilidad de mantener la estabilidad clínica era cercana al 100%, mientras que en el periodo pre-TEC era de la mitad. La diferencia entre ambas curvas de supervivencia, a favor de la TEC-c/m, fue contrastada mediante el test *log-rank* y resultó ser estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 41,5$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ). Estos resultados están en concordancia con los aportados por otros trabajos de investigación (Gagne et al., 2000; Navarro et al., 2008). Por tanto, se puede concluir que el tratamiento con TEC-c/m podría retrasar la aparición de las recaídas en los trastornos afectivos. Esto podría corregir uno de los principales déficits de los antidepresivos en relación a la elevada tasa de recaídas (Rush et al., 2006).

## **2.3. Cambios en la medicación durante la TEC-/m en comparación con el periodo pre-TEC**

Con respecto a los fármacos, el análisis comparativo de la dosis media de las distintas familias de psicofármacos administrados, antes y durante la TEC-c/m, únicamente arrojó diferencias estadísticamente significativas en el caso de los antidepresivos en la depresión y

depresión con síntomas psicóticos ( $p < 0,01$ ), de los antipsicóticos en la depresión con síntomas psicóticos ( $p = 0,03$ ) y de los antipsicóticos en el TB-I ( $p = 0,04$ ). Sin embargo, a nivel clínico estas diferencias de dosis media pre-TEC-c/m y durante la TEC-c/m encontradas no son relevantes, aun siendo estadísticamente significativas, pues en el caso de los antidepressivos la disminución de la dosis media fue de aproximadamente 13 mg de fluoxetina en la depresión, de 2,72 mg de olanzapina en la depresión con síntomas psicóticos y de 2,56 mg de olanzapina en el TB-I. Por tanto, esta tesis, al igual que otros trabajos científicos, apoyan el uso de esta técnica en combinación con el tratamiento psicofarmacológico en los trastornos afectivos (Andrade & Kurinji, 2002; Gupta et al., 2008; Kellner et al., 2016a; Nordenskjöld et al., 2013; Odeberg et al., 2008).

## **2.4. Variabilidad de empleo de la TEC-c/m por sexo**

La proporción de mujeres del total de la muestra que recibió TEC-c/m fue del 70%, aproximadamente, y en los diferentes subgrupos de enfermedad cercana al 60%.

En el caso de la depresión, estos datos se podrían explicar por la mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino, ya que las mujeres tienen el doble de probabilidades de desarrollar una depresión que los hombres a lo largo de la vida (Kuehner, 2017).

La prevalencia del TB-II, también varía en función del sexo, siendo más frecuente en la mujer. Mientras que, el TB-I tiene una prevalencia

similar en ambos sexos. El hecho de que en el subgrupo TB-I de este trabajo, la proporción de mujeres derivadas a TEC-c/m sea cercana al 75% puede deberse a que en las mujeres, el TB-I cursa con más recaídas que en los hombres como ha sido demostrado en algunos estudios (Suominen et al., 2009).

Por otro lado, en el subgrupo TB-II, la proporción de mujeres fue aproximadamente del 60%, lo que está en concordancia con la mayor prevalencia del trastorno en este sexo (casi el doble) (García-Blanco et al., 2014).

### **3. Controversias en torno al empleo de la TEC-c/m**

A pesar de los resultados presentados, que están en consonancia con los de otros trabajos y apoyan el empleo de la TEC-c/m en los trastornos afectivos, el tratamiento con TEC sigue siendo objeto de controversia, y más aún la modalidad de continuación y/o mantenimiento. Uno de los posibles motivos es que la mayor parte de la evidencia científica se apoya en estudios de tipo observacionales, como es el caso de la presente tesis.

En este contexto, es esperable que las guías clínicas no ofrezcan indicaciones claras sobre el empleo de la TEC-c/m. Algunos manuales sobre la TEC (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy, 2001; Barnes, 2005) recomiendan la

utilización de la TEC-c/m, pero han sido criticados por basar dichas recomendaciones en una evidencia científica limitada (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2003).

La **guía NICE** no recomienda el empleo de la TEC-c/m, argumentando que existen diversos problemas en la metodología de los ECA que han analizado su eficacia, además de haber empleado técnicas modernas de TEC que no representan la práctica habitual. Así, por ejemplo, en esta guía se afirma que la extrapolación de los datos de los ECA a la población general resulta complicada debido a la variabilidad de los parámetros de la TEC (como la amplitud del pulso, frecuencia, duración...), de la localización de los electrodos o del tipo de medicación coadyuvante elegidos para cada ECA. También desaconsejan su empleo por “la falta de información sobre sus efectos adversos a largo plazo (por ejemplo, a nivel cognitivo), cuyas administraciones repetidas podrían tener un efecto acumulativo” (NICE, página 15). Concluyen que, no hay evidencia suficiente para apoyar el uso de la TEC a largo plazo, tras la resolución del episodio agudo, ya que no ha demostrado ventajas sobre el tratamiento farmacológico de mantenimiento.

No obstante, las recomendaciones de la guía NICE se basan en los trabajos que han comparado la TEC-c/m frente al tratamiento farmacológico, sin embargo, en la práctica clínica habitual prácticamente todos los pacientes que están en tratamiento con TEC-c/m lo hacen en combinación con el tratamiento farmacológico, al igual

que el grupo de pacientes que formaron parte de nuestro estudio. El grupo CORE fue el primero en publicar un ECA (Kellner et al., 2006) en el que se comparó la eficacia de la TEC-c/m frente al tratamiento farmacológico en monoterapia, siendo la tasa de recaídas similar en ambos subgrupos (37% y 32% respectivamente). Los autores concluyeron que ambas estrategias terapéuticas, por separado, son igualmente efectivas en la prevención de recaídas, pero son necesarias nuevas herramientas terapéuticas. Los grupos de investigación posteriores, en aras de representar el verdadero manejo de los pacientes que reciben TEC-c/m, han comparado la eficacia de la combinación de la TEC-c/m con el tratamiento farmacológico, frente al tratamiento farmacológico único (Kellner et al., 2016a; Navarro et al., 2008; Nordenskjöld et al., 2013; Serra et al., 2006). Todos ellos han demostrado que el tratamiento combinado es superior. Por otra parte, también se ha cuestionado la programación fija de las sesiones de TEC-c/m en el trabajo del grupo CORE, pues en la práctica habitual se individualizan para cada paciente, siendo un programa dinámico en función del estado clínico del paciente. Por tanto, la eficacia de la TEC-c/m en dicho estudio pudo quedar subestimada. En nuestro estudio, la programación de las sesiones fue flexible y siempre determinada por la evolución del paciente. En los estudios más recientes como el de Kellner *et al.* (Kellner et al., 2016a) sí que se flexibilizaron las sesiones de TEC-c/m basándose en el algoritmo STABLE (de sus siglas en inglés “Symptom-Titrated Algorithm-Based Longitudinal ECT”) que fue propuesto por Lisanby *et al.* (Lisanby et al., 2008). En el programa STABLE, las sesiones de la TEC-c/m se adaptan a las fluctuaciones de

los síntomas, para evitar un número de sesiones excesivas a aquellos pacientes que no las necesitan y para garantizar la estabilidad clínica en aquellos que de otra manera podrían haber recaído con un programa de dosificación rígido. Esto sugiere que la optimización de frecuencia de la TEC-c/m es crucial en el mantenimiento de la remisión, tal y como observamos en nuestro estudio, y contradice los argumentos esgrimidos por la guía NICE en contra de la TEC-c/m como tratamiento de mantenimiento.

Con respecto al segundo motivo por el que la guía NICE desaconseja el empleo de la TEC-c/m -los posibles efectos secundarios a nivel cognitivo- existe evidencia científica que ha revelado la ausencia de estas alteraciones. Los resultados de un metanálisis (Semkovska & McLoughlin, 2010), que incluyó 84 estudios (2981 pacientes) descartaron la ausencia de alteraciones cognitivas mantenidas en el tiempo tras la TEC aguda, y en el caso de presentarse se circunscribirían a los tres primeros días posteriores a la TEC. Incluso, se observó que, transcurridos 15 días, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, la memoria anterógrada y algunos aspectos de la función ejecutiva mejoraron en comparación a los niveles iniciales. En el trabajo liderado por Kirov *et al.* (Kirov et al., 2016) el objeto de estudio fue evaluar si las sesiones repetidas de TEC provocan un efecto acumulativo sobre el deterioro de la cognición. Para ello, se analizó el rendimiento cognitivo en un periodo de 10 años de 199 pacientes que habían recibido TEC, algunos de ellos habían sido incluidos en el programa TEC-c/m. Asimismo, una parte de los pacientes requirió más

de un curso de TEC durante el periodo evaluado. No se encontró una correlación entre el rendimiento cognitivo y el número de sesiones de TEC. Por el contrario, sí que se observó que el rendimiento cognitivo disminuyó significativamente con el aumento de la edad, así como con la gravedad del episodio depresivo. Además, los pacientes mostraron mejoras significativas en el rendimiento con intervalos de tiempo crecientes desde la última sesión de TEC. Por otra parte, el grupo de investigación liderado por Osler et al. (Osler et al., 2018) se focalizó en evaluar si realmente existe un incremento en el riesgo de demencia asociado a la TEC. Para ello, llevó a cabo un estudio de cohorte en Dinamarca en el que se analizó la evolución de 168015 sujetos, de los cuales 5901 (3,5%) habían recibido tratamiento con TEC por un trastorno afectivo. No se observó un incremento en el riesgo de demencia asociado a la TEC. Por el contrario, en el análisis por subgrupo de edad se recogió que los pacientes con edad igual o superior a 70 años que habían recibido TEC tenían menos riesgo de tener demencia (RR= 0,68, IC 0,58-0,80;  $p < 0,0001$ ). Con respecto a este punto, nuestro trabajo no ha evaluado indicadores relacionados con la cognición de los pacientes. No obstante, hay pacientes que han mantenido TEC-c/m durante períodos muy largos (el máximo de sesiones realizadas a un mismo paciente llegó a ser 126) y estos efectos, en caso de producirse, habrían implicado la interrupción del tratamiento.

La ausencia de consenso con respecto al empleo de la TEC-c/m propulsó una reunión de 30 expertos en el Congreso de la Facultad de

Psiquiatría de Australia y Nueva Zelanda (abril 2017), quienes revisaron el estado actual de la evidencia y desarrollaron recomendaciones sobre las mejores prácticas destinadas a los médicos y servicios de TEC (Gill & Kellner, 2019). Dichas recomendaciones son las siguientes. Por un lado, a la hora de plantearse la TEC-c/m distinguen si se trata del **primer curso índice de TEC** o no. En caso afirmativo, recomiendan la prevención de recaídas mediante tratamiento farmacológico. Esto se trata de una medida preventiva ante la falta de estudios aleatorizados, por tanto, para una recomendación sin sesgos y de mayor fortaleza sería necesario contar con este tipo de estudios en el futuro. No obstante, según las conclusiones de dicho panel de expertos, se debería valorar la TEC-c/m ante antecedente de fármacorresistencia (incluidos ensayos con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la serotonina y noradrenalina y litio), deseo del paciente y/o respuesta excelente al curso agudo de TEC. Mientras que, a partir del **segundo episodio resuelto con TEC** recomiendan mantener el tratamiento farmacológico si: a) las recaídas se deben a una mala adherencia b) la duración entre ambos episodios es mayor a 2 años c) las recaídas se deben a un tratamiento farmacológico profiláctico insuficiente o ante la presencia de alteraciones cognitivas reactivas a TEC. En estos casos la TEC-c/m se indicará ante: historia de depresión mayor grave recurrente o depresión psicótica, fármacorresistencia, mala tolerancia al tratamiento farmacológico o preferencia del paciente. En todos los casos, la TEC-c/m se administrará en combinación con el tratamiento farmacológico. Respecto a la duración de la TEC-c/m, consideran que se decidirá en función de la evolución

del paciente. Existen pocas publicaciones que hayan estudiado el periodo posterior a la discontinuación de la TEC-c/m. Los resultados preliminares orientan a que se mantiene la tendencia a la recaída, al igual que ocurría con la TEC aguda, con tasas de recaída del 50%, produciéndose casi la mitad de ellas en el primer semestre (Cabelguen et al., 2020). En la sección 3.2.1. de este capítulo se profundizará sobre este tema y se prestará especial atención a las recaídas que tuvieron lugar durante en los primeros meses de la pandemia por la interrupción abrupta de la TEC-c/m.

### **3.1. Variabilidad del empleo de la TEC y TEC-c/m entre países**

En la práctica clínica la TEC es un tratamiento infrautilizado, debido principalmente al estigma en torno a este tratamiento en la población y en los propios profesionales de salud mental (Miguel Bernardo & Urretavizcaya, 2015). Numerosos estudios han descrito la gran variabilidad en la utilización de la TEC en países como Inglaterra, Estados Unidos o Irlanda (Latey & Fahy, 1985; Pippard, 1992). Este problema es mucho mayor en el caso de la TEC-c/m (Kramer, 1987). En algunas unidades en las que se emplea la modalidad de TEC aguda no disponen de programas de TEC-c/m. En lo que respecta a España, en 2016 se publicó un artículo sobre el patrón de uso de la TEC en el país (Sanz-Fuentenebro et al., 2017) y se concluyó que la tasa de aplicación de esta técnica continúa siendo una de las más bajas, en comparación con otros países occidentales a pesar de ser uno de los

países con mayor disponibilidad de unidades de TEC. Además, se observó que existían marcadas diferencias de empleo entre las distintas comunidades autónomas, e incluso entre provincias y centros hospitalarios de una misma comunidad autónoma. En un estudio previo (Bertolín-Guillén et al., 2006) se recogió que el porcentaje de pacientes que son derivados a un programa de TEC-c/m, tras recibir un curso agudo de TEC, se corresponde solamente con un 16%.

### **3.2. Riesgos asociados a la interrupción abrupta de la TEC**

A pesar de las controversias en torno al empleo de la TEC-c/m descritas anteriormente, no hay que olvidar que los meses posteriores a la TEC constituyen un periodo crítico en la evolución del paciente por diversos factores que describiremos a continuación.

Por un lado, la finalización abrupta de un tratamiento conlleva un riesgo de recaída elevado, y es que la TEC, en la práctica clínica, es el único tratamiento del arsenal terapéutico de la psiquiatría que se interrumpe a continuación de la resolución del episodio agudo (Reynolds et al., 1996). En el caso de los psicofármacos, la retirada es gradual habitualmente. Por ejemplo, la retirada aguda del litio conlleva un riesgo de recaída elevado. Así lo demuestra la revisión de Ross (Ross, 2008), en la que se determinó que el riesgo de recaída era del 50% en los 6 primeros meses posteriores a la interrupción del litio (empleado como tratamiento adyuvante durante el episodio depresivo

en pacientes de edad avanzada con depresión unipolar). Esto reforzaría la interpretación de lo arriesgado que es interrumpir bruscamente la TEC como tratamiento estabilizador del ánimo.

Por otra parte, existen importantes diferencias en cuanto al perfil clínico del paciente que recibe TEC en la actualidad en comparación con el pasado. Inicialmente, antes de la llegada de los antidepresivos, la TEC era considerado como un tratamiento de primera línea. Por tanto, el paciente candidato a recibir TEC no solía tener antecedente de fármacorresistencia, lo que implicaba que probablemente la gravedad era menor. Hoy en día, el perfil clínico del paciente que es derivado a TEC suele ser de tipo grave, crónico y fármacorresistente, es decir, estamos hablando de pacientes en los que se han agotado prácticamente todas las opciones terapéuticas disponibles. Por todo ello, hay que replantearse el tratamiento posterior a la TEC, con el objetivo de evitar las recaídas en estos casos tan críticos en los que no existen alternativas.

### **3.2.1. Interrupción de la TEC-c/m durante la pandemia**

El 14 de marzo de 2020 se declaró en nuestro país el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. Entre las múltiples consecuencias sanitarias, sociales y económicas de la COVID-19, no se debe pasar por alto el elevado impacto generado sobre la salud mental (Vindegard & Benros, 2020; Xiong et al., 2020).

En lo que respecta al tema principal de esta tesis, la pandemia supuso un descenso drástico de la actividad realizada en las Unidades de TEC, generando alarma entre los pacientes, sus familiares y sus propios médicos responsables. La disminución de la actividad se produjo por la gravedad de la situación de emergencia sanitaria, por la ausencia de medios materiales y profesionales y por el riesgo inherente a la propia técnica de la TEC (generación de aerosoles). Como consecuencia, se limitaron los nuevos cursos agudos de TEC, mientras que en el caso de la TEC-c/m el tiempo entre las sesiones de mantenimiento se prolongó o incluso en algunas unidades se interrumpió. En lo que respecta a España las condiciones de aplicación no fueron consensuadas entre las diferentes unidades, ya que los responsables de las Unidades de TEC se regían por los planes de contingencia de cada centro (Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, 2020).

En nuestra Unidad de TEC del *Hospital Universitari i Politènic La Fe* un total de 22 pacientes tuvieron que interrumpir su tratamiento con TEC-c/m por la pandemia. La literatura científica disponible sobre el riesgo de recaída tras la discontinuación de la TEC-c/m es escasa. Esta se limita a estudios de tipo retrospectivo con tasas de recaídas en torno al 39 y 44% a los 6-8 meses (Cabelguen et al., 2020; Huuhka et al., 2012; Martínez-Amorós et al., 2020) y prospectivos, con tasas de entre el 44% (Lambrichts et al., 2021) y 59-61% (Martínez-Amorós et al., 2021; Van de Velde et al., 2021). En nuestro caso las tasas de recaída fueron similares a las presentadas por los trabajos prospectivos, del 59,10%.

El hecho de que las tasas de recaída reportadas por los trabajos prospectivos sean superiores a las de los retrospectivos puede ser debido a las siguientes razones:

- a. Hay que tener en cuenta que el escenario clínico de los estudios prospectivos difiere del presentado por los retrospectivos. En el primer caso la interrupción del tratamiento fue por una causa de fuerza mayor por la COVID-19 y es conocido que el estrés general asociado a una pandemia incrementa el riesgo de recaída en los trastornos mentales (Rajkumar, 2020). Mientras que en los otros estudios fue por decisión del médico responsable o del paciente.
- b. El diseño prospectivo permite detectar con mayor fiabilidad las posibles recaídas.

En el estudio prospectivo de Lambrichts *et al.* llevado a cabo en la University Psychiatric Center KU Leuven, Bélgica, de 81 pacientes (51 depresión, 16 TB, 12 trastorno psicótico, 1 trastorno del espectro autista, 1 trastorno neurocognitivo mayor inducido por alcohol) se detectaron los siguientes factores de riesgo de recaída:

- a. antecedente de varios cursos agudos de TEC
- b. intervalo de tiempo corto entre las sesiones de TEC-c/m administradas antes de la interrupción
- c. diagnóstico de trastorno psicótico (en comparación con los trastornos afectivos)

Mientras que, el equipo de investigación de Van de Velde *et al.* de 33 pacientes con depresión mostró recaídas significativamente más tempranas para los pacientes que recibieron TEC-c/m bitemporal y/o frecuente (intervalos de 1 a 2 semanas). Además, los pacientes de edad superior a 60 años mostraron mayores tasas de supervivencia. Martínez-Amorós *et al.* también encontraron mayor riesgo de recaída en aquellos pacientes con intervalos de tiempo inferiores a un mes entre las sesiones de tratamiento, pero no halló relación con otros factores como la edad, el sexo o la duración de la TEC.

Aunque en nuestros resultados no hay una significación estadística, probablemente por lo reducido de la muestra, sí se observa una tendencia coincidente con lo descrito por los artículos prospectivos. En nuestro caso, el grupo que recae en los seis meses tras la interrupción del tratamiento está constituido predominantemente por mujeres, con antecedentes de tandas de tratamiento previas, con diagnóstico de TB-II, con recaída de polaridad depresiva y con modalidad de mantenimiento quincenal. Esta tendencia deberá ser corroborada en próximos trabajos prospectivos con la suficiente potencia estadística.

Desde que se decretó el estado de alarma se han publicado numerosos artículos que reclaman el mantenimiento de la actividad de las unidades de TEC, reconociendo al mismo tiempo la necesidad de que el sistema de salud se adapte a la crisis actual, conserve recursos y proteja al personal y pacientes de la infección (Espinoza *et al.*, 2020; Llorca-Bofi *et al.*, 2021; Sienaert *et al.*, 2020). El grupo de investigación liderado por Espinoza *et al.* (Espinoza *et al.*, 2020) defiende el derecho de los

pacientes de iniciar o continuar el tratamiento con TEC durante la pandemia. A menudo, la TEC tiende a considerarse como un procedimiento “electivo” y en la época de pandemia este tipo de procedimientos se agrupan dentro de los no esenciales o no urgentes, cuando la TEC es un tratamiento urgente que salva vidas. Una vez más el papel “accesorio”, “prescindible” de los tratamientos psiquiátricos en general y de la TEC en particular. Por tanto, nuestro estudio refuerza la necesidad de mantener operativas las unidades de TEC al haber demostrado una tasa de recaída de casi el 60% tras la interrupción de la TEC-c/m durante la pandemia.

#### **4. Limitaciones y fortalezas**

En cuanto a las **limitaciones** de este trabajo, en primer lugar, nos encontramos con el diseño retrospectivo del mismo que implica una recogida de los datos a partir de la historia clínica, con las limitaciones correspondientes a la falta o exhaustividad de los datos.

En segundo lugar, debido a las características clínicas comentadas de la muestra, pudo haber existido un sesgo de selección de los pacientes incluidos, ya que los pacientes seleccionados no representan a la totalidad de su diagnóstico, sino a los de cuadros más graves que requirieron tratamiento con TEC-c/m. Además, no se debe pasar por alto la heterogeneidad de la muestra que estuvo formada tanto por pacientes con TB como con depresión. Además, el claro predominio de mujeres puede ser explicado en parte por la mayor prevalencia del

trastorno depresivo y del TB-II en este sexo, pero pudo haber un sesgo de selección.

En tercer lugar, nos encontramos con la ausencia de un grupo control que permitiera comparar la eficacia de la TEC-c/m con otros tratamientos. No obstante, al ser un estudio observacional en espejo, en el que se comparó el periodo pre-TEC con el de TEC-c/m, el paciente fue su propio “control”.

En cuarto lugar, conviene señalar la variabilidad en torno a la aplicación de la técnica y que generalmente no se tiene en cuenta en los trabajos de investigación de este campo, como, por ejemplo: a) tipo de dispositivo de tratamiento (Thymatron o MECTA) b) localización de los electrodos c) parámetros de energía en cada estimulación (carga, amplitud de pulso, frecuencia, duración e impedancia) d) frecuencia de las sesiones e) duración de la TEC-c/m. Por tanto, en nuestro estudio al no haberse estudiado la posible relación entre estos factores y los hallazgos encontrados, no se puede descartar que no hayan influido en los mismos.

Por último, este trabajo no recogió los ajustes realizados del tratamiento farmacológico durante el tratamiento con TEC-c/m. El tratamiento farmacológico solamente se estudió, y de forma transversal, en dos momentos determinados: pre-TEC y al inicio del tratamiento con TEC-c/m. Por tanto, se desconoce el efecto que las modificaciones continuadas del tratamiento farmacológico pudieron ejercer en los resultados. Así que, en estudios prospectivos se debería

considerar esta limitación, evaluándose la medicación de forma longitudinal. De esta manera se podría estudiar el impacto de las modificaciones del tratamiento farmacológico en la evolución de los pacientes.

Con respecto a las **fortalezas**, merece la pena remarcar el interés clínico de este estudio, ya que la muestra incluyó pacientes de perfil clínico grave procedentes de la Unidad de TEC del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*. Es relevante señalar que esta unidad funciona como una Unidad de Referencia para la TEC, especialmente en la TEC-c/m dada la disponibilidad de administrar las sesiones de forma ambulatoria en una sala de tratamiento y no en un quirófano aséptico. La Unidad de TEC está encuadrada funcionalmente en la Unidad de Trastornos Bipolares, que es una Unidad de Referencia para la Comunidad Valenciana. Los pacientes derivados a ella, por tanto, son remitidos desde las Unidades de Salud Mental o del circuito privado, son especialmente graves y refractarios. Por lo que, a pesar de las limitaciones metodológicas, este estudio conlleva un gran valor clínico y refleja la evolución en pacientes de extrema gravedad en los que la TEC-c/m puede ser una alternativa terapéutica efectiva.

Además, en este trabajo se aporta una actualización en relación con la pandemia COVID-19 que demuestra la efectividad de la TEC-c/m y el riesgo de recaída tras su interrupción.

Otra fortaleza es la consolidación de la evidencia que aporta este estudio en cuando a la posible utilización de la TEC-c/m como

estabilizador del ánimo en los trastornos afectivos, sobre todo el TB. En el TB, como ya se ha mencionado anteriormente, la evidencia científica del empleo de la TEC-c/m es escasa y apenas hay estudios que estén compuestos por muestras homogéneas de pacientes bipolares. El número de pacientes del espectro bipolar de este estudio fue de 44, solamente detrás del trabajo de Tor y Bin (Tor & Bin, 2020), que es el trabajo con una mayor muestra de pacientes bipolares hasta el momento actual (80).

Por otro lado, la metodología de este trabajo configuró un modelo de recogida de datos e indicadores de evolución que han sido poco estudiados en la literatura científica de este campo, como lo son las variables: asistencia a urgencias y a consultas externas de psiquiatría. Estas variables podrían ser la base de un modelo de recogida sistemática de datos clínicos y de evolución en el quehacer de las unidades de TEC, para poder hacer estudios prospectivos rigurosos acerca de la evolución de los trastornos afectivos tratados con TEC-c/m.

## **5. Futuras líneas de investigación**

Los resultados de este proyecto permiten concluir que la TEC-c/m podría considerarse como una opción terapéutica en la prevención de recaídas y recurrencias en los trastornos afectivos. Sin embargo, es necesario que se continúe investigando sobre este tema y que futuros proyectos incluyan estudios metodológicamente rigurosos como los

ECA. Sobre todo, en el TB, donde la TEC-c/m no ha sido ampliamente estudiada, a pesar de que este tratamiento cumpla con los criterios estrictos de un buen estabilizador del ánimo tal y como se ha reflejado en capítulos anteriores de esta tesis.

Por otra parte, hay evidencia limitada sobre la **duración** de la TEC-c/m (Gill & Kellner, 2019) y es que en la mayoría de las investigaciones el periodo de tiempo evaluado no supera los 12-36 meses (Coscolluela et al., 2017; Elias et al., 2014; Hausmann et al., 2019; Kellner et al., 2016a; Lim, 2006; Martínez-Amorós et al., 2012; Minnai et al., 2011; Tor & Bin, 2020). Por todo ello, se necesitan investigaciones adicionales para determinar cuándo debe finalizarse el tratamiento con TEC-c/m. En el caso de esta tesis, la situación es similar y la mayoría de los pacientes (alrededor del 66%) recibió TEC-c/m durante un periodo inferior a 10 meses. Por tanto, no podemos establecer conclusiones acerca de la efectividad de la TEC-c/m a más largo plazo. No obstante, los resultados de esta tesis sí que mostraron una correlación positiva entre la disminución de los episodios afectivos y el periodo de tratamiento según el modelo de regresión lineal empleado. En el análisis por subgrupo de enfermedad (la depresión con síntomas psicóticos quedó excluido de este análisis por las limitaciones del tamaño muestral) también se observó una correlación positiva entre la duración del tratamiento con TEC-c/m y la disminución del número de episodios afectivos en el TB-I y TB-II. Para el subgrupo de depresión no se halló esta correlación. Esto podría deberse a que los criterios de derivación a TEC en los pacientes bipolares, no sólo

incluyen la gravedad del episodio refractario, sino también la frecuencia de los episodios, a diferencia de la depresión monopolar, en la que tiene mayor peso la gravedad.

En resumen, los resultados de la presente tesis proporcionan evidencia adicional acerca de la eficacia de la TEC-c/m en el curso de los trastornos afectivos. La TEC-c/m es una opción terapéutica adecuada y recomendable en pacientes con trastornos del humor, generalmente de curso grave, crónico, recurrente y fármacorresistente. En consonancia con nuestros resultados, proponemos un uso de la TEC-c/m similar al farmacológico: cuando un paciente responde satisfactoriamente al tratamiento, este no se interrumpe tras la mejoría. Consecuentemente, la administración de la TEC habría de mantenerse, bajo la modalidad de TEC-c/m, tras la resolución del episodio agudo para garantizar la estabilidad clínica del paciente. La duración de la TEC-c/m dependerá de la propia evolución de la enfermedad y la programación de las sesiones se flexibilizará en función del estado psicopatológico del paciente.

## CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

---

1. Este proyecto que ha evaluado la efectividad de la TEC-c/m en los Trastornos Afectivos Refractarios, durante 23 años, proporciona evidencia científica adicional a favor del empleo de la TEC-c/m como tratamiento de mantenimiento en la prevención de recaídas y recurrencias de estos trastornos. Se observó una disminución en los ingresos y episodios afectivos, así como un retraso en la aparición de recaídas, durante la TEC-c/m. La TEC-c/m, por tanto, actuaría como un estabilizador del ánimo modificando el curso de los trastornos afectivos.
2. No se detectaron modificaciones relevantes en el tratamiento psicofarmacológico antes de la TEC y durante la TEC-c/m. Por tanto, nuestros resultados apoyan el tratamiento combinado mediante TEC-c/m y tratamiento farmacológico, en la prevención de recaídas y recurrencias, al igual que otros trabajos científicos.
3. El estudio tiene especial interés en nuestro medio, porque se ha constatado la infrautilización de la TEC con diferencias notables respecto de otros países y entre las comunidades y regiones españolas
4. La situación inusual creada por la pandemia por COVID-19 propició una oportunidad inesperada para estudiar la evolución de los pacientes que interrumpieron la TEC-c/m abruptamente, siendo el riesgo de recaída encontrado del 59% a los 6 meses

tras la interrupción del tratamiento. Estos datos son una prueba más que refuerza la hipótesis de que la TEC modifica el curso de los trastornos afectivos y puede actuar como estabilizador de los mismos.

5. Consolidar la evidencia de la eficacia de esta modalidad de tratamiento proporciona un instrumento clave para modificar la morbimortalidad de los trastornos afectivos. Da más peso a la introducción sistemática de la TEC c/m combinada con farmacoterapia y psicoterapia, al menos, en el tratamiento de los casos más graves.

## CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA

---

- Abrams, R. (1989). ECT for Parkinson's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 146(11), 1391–1393.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.146.11.1391>
- Akechi, T., Mantani, A., Kurata, K., Hirota, S., Shimodera, S., Yamada, M., Inagaki, M., Watanabe, N., Kato, T., & Furukawa, T. A. (2019). Predicting relapse in major depression after successful initial pharmacological treatment. *Journal of Affective Disorders*, 250(March), 108–113.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.004>
- Alexander, R. C., Salomon, M., Ionescu-Pioggia, M., & Cole, J. O. (1988). Convulsive Therapy in the Treatment of Mania: McLean Hospital 1973-1986. *Convulsive Therapy*, 4(2), 115–125.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11940951>
- American Psychiatric Association. Task Force on ECT. (1990). The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging. *Convulsive Therapy*, 6(2), 85–120.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4a. ed.).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5a. ed.).
- American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. (2001). The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association. In *American Psychiatric Association* (2nd ed.).  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31815dcfd7>
- Amino, K., Katamaya, S., & Limori, M. (2011). Successful treatment with maintenance electroconvulsive therapy for a patient with

- medication-resistant rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65(3), 299–300.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02196.x>
- Andersen, K., Balldin, J., Gottfries, C. G., Granéus, A. -K, Modigh, K., Svennerholm, L., & Wallin, A. (1987). A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with "on-off" phenomena. *Acta Neurol Scand*, 76(3), 191–199.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1987.tb03566.x>
- Andrade, & Kurinji. (2002). Continuation and maintenance ECT: A review of recent research. *Journal of ECT*, 18(3), 149–158.  
<https://doi.org/10.1097/00124509-200209000-00007>
- Aronson, T. A., Shukla, S., & Hoff, A. (1987). Continuation therapy after ECT for delusional depression: a naturalistic study of prophylactic treatments and relapse. *Convulsive Therapy*, 3(4), 251–259.
- Bahji, A., Hawken, E. R., Sepehry, A. A., Cabrera, C. A., & Vazquez, G. (2019). ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(3), 214–226.  
<https://doi.org/10.1111/acps.12994>
- Bailine, S., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Husain, M. M., Rasmussen, K., Sampson, S., Mueller, M., McClintock, S. M., Tobias, K. G., & Kellner, C. H. (2010). Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(6), 431–436.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01493.x>
- Balldin, J., Granéus, A., Lindstedt, G., Modigh, K., & Walinder, J. (1981). Predictors for Improvement After Electroconvulsive Therapy in Parkinsonian Patients with On-Off Symptoms. *J. Neural Transmission*, 52(3), 199–211.
- Barekattain, M., Jahangard, L., Haghghi, M., & Ranjkesh, F. (2008).

- Bifrontal versus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients. *Journal of ECT*, 24(3), 199–202.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181624b5d>
- Barnes, Hussein, Anderson, & Powell. (1997). Maintenance electroconvulsivetherapy and cognitive function. *British Journal of Psychiatry*, 170(3), 285–287.
- Barnes, R. (2005). The use of ECT as continuation or maintenance treatment. In A. Scott (Ed.), *The ECT Handbook* (2nd ed, pp. 79–84). The Royal College of Psychiatrists.
- Bernardo, Miguel, & Urretavizcaya, M. (2015). Dignificando una terapia electroconvulsiva basada en la evidencia. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 8(2), 51–54.  
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.01.002>
- Bernardo, Miquel, González, A., & Urretavizcaya, M. (2018). *Consenso español sobre la Terpia Electroconvulsiva*.
- Bertolín-Guillén, J. M., Peiró-Moreno, S., & Hernández-de-Pablo, M. E. (2006). Patterns of electroconvulsive therapy use in Spain. *European Psychiatry*, 21(7), 463–470.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.11.005>
- Birkenhäger, T. K., Renes, J.-W., & Pluijms, E. M. (2004). One-year follow-up after successful ECT: a naturalistic study in depressed inpatients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(1), 87–91.
- Birkenhäger, T. K., Van Den Broek, W. W., Moleman, P., & Bruijn, J. A. (2006). Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(8), 1266–1271. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0814>
- Black, D., Winokur, G., & Nasrallah, A. (1986). ECT in Unipolar and Bipolar Disorders: A Naturalistic Evaluation of 460 Patients. *Convuls Ther*, 2(4), 231–237.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11940870>

- Bonds, C., Frye, M., Coudreaut, M., Cunningham, M., Spearing, M., McGuire, M., & Guze, B. (1998). Cost reduction with maintenance ECT in refractory bipolar disorder. *The Journal of ECT, 14*(1), 36–41.
- Boulenger, J. P. (2004). Residual symptoms of depression: Clinical and theoretical implications. *European Psychiatry, 19*(4), 209–213. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.04.001>
- Bourne, H. (1954). Convulsion dependence (letter). *The Lancet, 267*(6850), 1193–1196.
- Bowden, C. L., Lecrubier, Y., Bauer, M., Goodwin, G., Greil, W., Sachs, G., & Von Knorring, L. (2000). Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 59*, S-57-S67. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00179-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00179-8)
- Brakemeier, E., Merkl, A., Wilbertz, G., Quante, A., Regen, F., Bührsch, N., van Hall, F., Kischkel, E., Danker-Hopfe, H., Anghelescu, I., Heuser, I., Kathmann, N., & Bajbouj, M. (2014). Cognitive-behavioral therapy as continuation treatment to sustain response after electroconvulsive therapy in depression: a randomized controlled trial. *Biological Psychiatry, 76*(3). <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2013.11.030>
- Brown, E. D., Lee, H., Scott, D., & Cummings, G. G. (2014). Efficacy of continuation/maintenance electroconvulsive therapy for the prevention of recurrence of a major depressive episode in adults with unipolar depression: a systematic review. *Journal of ECT, 30*(3), 195–202. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000085>
- Brunoni, A. R., Baeken, C., Machado-Vieira, R., Gattaz, W. F., & Vanderhasselt, M. A. (2014). BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry, 15*(5), 411–418.

<https://doi.org/10.3109/15622975.2014.892633>

Bülbül, F., Copoglu, U. S., Alpak, G., Unal, A., Tastan, M. F., & Savas, H. A. (2013). Maintenance therapy with electroconvulsive therapy in a patient with a codiagnosis of bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Journal of ECT*, 29(2), 21–22.

<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31827b4e76>

Burrow, J. P., Spurling, B. C., & Marwaha, R. (2020). *Catatonia*. StatPearls Publishing.

Cabelguen, C., Caillet, P., Poulet, E., Szekely, D., & Desmidt, T. (2020). Recurrence after stopping maintenance electroconvulsive therapy: A Retrospective Case Series. *The Journal of ECT*, 36(4), 265–271.

<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000693>

Çakir, S., & Çağlar, N. (2017). Electroconvulsive therapy in the treatment of mood disorders: one-year follow-up. *Noropsikiyatri Arsivi*, 54(3), 196–201. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.14845>

Cerletti, U., & Bini, L. (1938). *Un nuovo metodo di shock terapia "l'elettroshock."*

Chanpattana, W. (2000). Combined ECT and clozapine in treatment-resistant mania. *Journal of ECT*, 16(2), 204–207.

<https://doi.org/10.1097/00124509-200006000-00013>

Cipriani, G., Danti, S., Carlesi, C., Cammisuli, D. M., & Di Fiorino, M. (2017). Bipolar disorder and cognitive dysfunction. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(10), 743–756.

<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000720>

Coppen, A., Abou-Saleh MT, Milln, P., J, B., Metcalfe, M., Burns, B., & Armond, A. (1981). Lithium continuation therapy following electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry*, 139, 284–287.

- Coscolluela, A., Cobo, J., Martínez-Amorós, E., Paños, M., Santiago, Á. M., Crivillés, S., Camposo, M., Oliva, J. C., Granero, A., & Palao, D. J. (2017). Efectividad y coste-efectividad de la terapia electroconvulsiva de mantenimiento: un análisis naturalístico en espejo. *Actas Esp Psiquiatr*, *45*(6), 257–267.  
<https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/19/110/ESP/19-110-ESP-257-67-998778.pdf>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, *70*(9), 931–939.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Decina, P., Guthrie, E. B., Sackeim, H. A., Kahn, D., & Malitz, S. (1987). Continuation ECT in the management of relapses of major affective episodes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *75*(6), 559–562. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02835.x>
- Denysenko, L., Sica, N., Penders, T., Philbrick, K., Walker, A., Shaffer, S., Zimbrea, P., Freudenreich, O., Rex, N., Carroll, B., & Francis, A. (2018). Catatonia in the medically ill: etiology, diagnosis, and treatment. The Academy of Consultation-Liaison Psychiatry Evidence-Based Medicine Subcommittee Monograph. May. *Ann Clin Psychiatry*, *30*(2), 140–155.
- Dierckx, B., Heijnen, W. T., van den Broek, W. W., & Birkenhäger, T. K. (2012). Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disorders*, *14*(2), 146–150. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.00997.x>
- Douyon, R., Serby, M., Klutchko, B., & Rotrosen, J. (1989). ECT and Parkinson's disease revisited: A "naturalistic" study. *American Journal of Psychiatry*, *146*(11), 1451–1455.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.146.11.1451>
- Dubin, W. R., Jaffe, R., Roemer, R., Siegel, L., Shoyer, B., & Venditti, M. L. (1992). The efficacy and safety of maintenance

- ECT in geriatric patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(7), 706–709. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01964.x>
- Elias, A., Chathanchirayil, S. J., Bhat, R., & Prudic, J. (2014). Maintenance electroconvulsive therapy up to 12 years. *Journal of Affective Disorders*, 156, 228–231. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.005>
- Elias, A., Phutane, V., Clarke, S., & Prudic, J. (2018). Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(5), 415–424. <https://doi.org/10.1177/0004867417743343>
- Elias, A., Thomas, N., & Sackeim, H. A. (2020). Electroconvulsive therapy in mania: a review of 80 years of clinical experience. *American Journal of Psychiatry*, appi.ajp.2020.2. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030238>
- Espinoza, R. T., Kellner, C. H., & McCall, W. V. (2020). Electroconvulsive Therapy during COVID-19: An Essential Medical Procedure-Maintaining Service Viability and Accessibility. *Journal of ECT*, 36(2), 78–79. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000689>
- Fekadu, A., Wooderson, S. C., Markopoulo, K., Donaldson, C., Papadopoulos, A., & Cleare, A. J. (2009). What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *Journal of Affective Disorders*, 116(1–2), 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.014>
- Fink, M. (1988). ECT for Parkinson's Disease? *Convuls Ther*, 4(3), 189–191.
- Fink, Max. (1985). Historical Article: Autobiography of L. J. Meduna. Part 1. *Convuls Ther.*, 1(1), 43–57.

- Flores, E., Terán, V. A., & González, J. J. (2015). Síntomas residuales de la depresión: terapias coadyuvantes. *Salud Mental*, 38(1), 67–75. <https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2015.009>
- Folkerts, H. W., Michael, N., Tölle, R., Schonauer, K., Mücke, S., & Schulze-Mönking, H. (1997). Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression - A randomized study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(5), 334–342. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09926.x>
- Gagne, J., Furman, M. J., Carpenter, L. L., & Price, L. H. (2000). Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1960–1965. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1960>
- García-Blanco, A. C., Sierra, P., & Livianos, L. (2014). Nosología, epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar: últimas aproximaciones. *Psiquiatría Biológica*, 21(3), 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2014.07.004>
- García, C. I., & Villa, M. J. A. (2009). Residual symptoms in depression. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 37(2), 101–105. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0504>
- Gardner, D. M., Pharm, D., Murphy, A. L., Pharm, D., Donnell, H. O., Pharm, B. S., Centorrino, F., Baldessarini, R. J., Donnell, O., & Al, E. T. (2010). *International Consensus Study of Antipsychotic Dosing*. June, 686–693.
- Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Furukawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E., & Goodwin, G. M. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *The Lancet*, 361, 653–661.
- Geoghegan, J., & Stevenson, G. (1949). Prophylactic electroshock. *Am J Psychiatry*, 105(7), 494–496.

- Gill, S. P., & Kellner, C. H. (2019). Clinical practice recommendations for continuation and maintenance electroconvulsive therapy for depression: outcomes from a review of the evidence and a consensus workshop held in Australia in May 2017. *Journal of ECT*, 35(1), 14–20. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000484>
- Goodwin, F., & Jamison, K. (2007). Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. In *Oxford University Press* (2nd editio).
- Gregory, S., Shawcross, C. R., & Gill, D. (1985). The Nottingham ECT Study: A Double-Blind Comparison of Bilateral, Unilateral and Simulated ECT in Depressive Illness. *British Journal of Psychiatry*, 146(5), 520–524. <https://doi.org/10.1192/bjp.146.5.520>
- Grunhaus, L., Pande, A. C., & Haskett, R. F. (1990). Full and abbreviated courses of maintenance electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy*, 6(2), 130–138.
- Grunze, H., Kasper, S., Goodwin, G., Bowden, C., Möller, H. J., Akiskal, H., Allain, H., Ayuso-Gutiérrez, J., Baldwin, D., Bech, P., Benkert, O., Berk, M., Bitter, I., Bourgeois, M., Burrows, G., Calabrese, J., Cassano, G., Cetkovich-Bakmas, M., Cookson, J. C., ... Yamada, K. (2004). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World Journal of Biological Psychiatry*, 5(3), 120–135. <https://doi.org/10.1080/15622970410029924>
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bowden, C., Licht, R. W., Azorin, J. M., Yatham, L., Mosolov, S., Möller, H. J., & Kasper, S. (2018). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 19(1), 2–58. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>

- Gupta, Austin, & Devanand. (1998). Lithium and maintenance electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 14(4), 241–244.
- Gupta, S., Tobiansky, R., Bassett, P., & Warner, J. (2008). Efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in recurrent depression: a naturalistic study. *Journal of ECT*, 24(3), 191–194. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181608bf2>
- Hastings, D. W. (1961). Circular manic-depressive reaction modified by “prophylactic electroshock.” *Am J Psychiatry*, 118, 258–260. <https://doi.org/10.1176/ajp.118.3.258>
- Hausmann, A., Post, T., Post, F., Dehning, J., Kemmler, G., & Grunze, H. (2019). Efficacy of continuation/maintenance electroconvulsive therapy in the treatment of patients with mood disorders: A retrospective analysis. *Journal of ECT*, 35(2), 122–126. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000547>
- Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L. R., Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S., & Furukawa, T. A. (2015). Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 180, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>
- Hayes, J. F., Miles, J., Walters, K., King, M., & Osborn, D. P. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(6), 417–425. <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
- Heijnen, W. T., Birkenhäger, T. K., Wierdsma, A. I., & van den Broek, W. W. (2010). Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy. A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 616–619. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181ee0f5f>
- Hiremani, R. M., Thirthalli, J., Tharayil, B. S., & Gangadhar, B. N.

- (2008). Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disorders*, 10(6), 701–707. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00608.x>
- Husain, M., Meyer, D., Muttakin, M., & Weiner, M. (1993). Maintenance ECT for treatment of recurrent mania. *Am J Psychiatry*, 150(6), 985.
- Huuhka, K., Viikki, M., Tammentie, T., Tuohimaa, K., Björkqvist, M., Alanen, H. M., Leinonen, E., & Kampman, O. (2012). One-year follow-up after discontinuing maintenance electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*, 28(4), 225–228. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182548f93>
- Imlah, N., Ryan, E., & Harrington, J. (1965). The influence of antidepressant drugs on the response to electroconvulsive therapy and on subsequent relapse rates. *Neuropsychopharmacology*, 4, 438–442.
- Jackson, W. C., Papakostas, G. I., Rafeyan, R., & Trivedi, M. H. (2020). Recognizing inadequate response in patients with major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.OT19037BR2>
- Jaffe, R., Dubin, W., Shoyer, B., Roemer, R., Sharon, D., & Lipschutz, L. (1990). Outpatient electroconvulsive therapy: efficacy and safety. *Convulsive Therapy*, 6(3), 231–238.
- Jelovac, A., Kolshus, E., & McLoughlin, D. M. (2013). Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2467–2474. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.149>
- Kalinowsky, L. B. (1943). Electric convulsive therapy, with emphasis on importance of adequate treatment. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 50(6), 652. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1943.02290240036002>

- Kamel, H., Cornes, S. B., Hegde, M., Hall, S. E., & Josephson, S. A. (2010). Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: A case series. *Neurocritical Care, 12*(2), 204–210. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9288-7>
- Karliner, W., & Wehrheim, H. K. (1965). Maintenance convulsive treatments. *American Journal of Psychiatry, 121*, 1113–1115.
- Kay, D. W., Fahy, T., & Garside, R. F. (1970). A seven-month double-blind trial of amitriptyline and diazepam in ECT-treated depressed patients. *The British Journal of Psychiatry, 117*(541), 667–671. <https://doi.org/10.1192/bjp.117.541.667>
- Kellner, C. H. (2013). Relapse after electroconvulsive therapy (ECT). *Journal of ECT, 29*(1), 1–2. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31826fef01>
- Kellner, C. H., Ahle, G. M., & Geduldig, E. T. (2015). Electroconvulsive therapy for bipolar disorder: evidence supporting what clinicians have long known. *Journal of Clinical Psychiatry, 76*(9), e1151–e1152. <https://doi.org/10.4088/JCP.14com09498>
- Kellner et al. (2006). Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry, 63*(12), 1337–1344. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1337>
- Kellner, Husain, Knapp, McCall, Petrides, & Rudorfer. (2016a). A novel strategy for continuation ECT in geriatric depression: phase 2 of the PRIDE study. *The American Journal of Psychiatry, 173*(11), 1110. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2016.16010118>
- Kellner, Husain, Knapp, McCall, Petrides, & Rudorfer. (2016b). Right unilateral ultrabrief pulse ECT in geriatric depression: phase 1 of the PRIDE study. *The American Journal of*

*Psychiatry*, 173(11), 1101–1109.

- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., & Uher, R. (2016). Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 540–560.  
<https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- Kerman, E. F. (1945). Electroshock Therapy with special reference to relapses and an effort to preven them. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 102(3), 231–242.
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, 34, 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Kho, K. H. (2002). Treatment of rapid cycling bipolar disorder in the acute and maintenance phase with ECT. *Journal of ECT*, 18(3), 159–161. <https://doi.org/10.1097/00124509-200209000-00008>
- Kim, J. H., Youn, T., Choi, J. G., Jeong, S. H., Jung, H. Y., Kim, Y. S., & Chung, I. W. (2018). Combination of Electroconvulsive Therapy and Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatry Investigation*, 15(8), 829–835.  
<https://doi.org/10.30773/pi.2018.05.15>
- Kirov, G. G., Owen, L., Ballard, H., Leighton, A., Hannigan, K., Llewellyn, D., Escott-Price, V., & Atkins, M. (2016). Evaluation of cumulative cognitive deficits from electroconvulsive therapy. *British Journal of Psychiatry*, 208(3), 266–270.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.158261>

- Kocamer Şahin, Ş., Demir, B., Elboğa, G., Altındağ, A., & Elmalı, E. (2020). The effects of maintenance electroconvulsive therapy on hospitalization rates. *Journal of Nervous and Mental Disease, 00*, 1–4. <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000001278>
- Kocamer Şahin, Ş., Demir, B., Elboğa, G., Altındağ, A., & Elmalı, E. (2021). The Effects of Maintenance Electroconvulsive Therapy on Hospitalization Rates. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 209*(3), 155–158. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001278>
- Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., Minnai, G. P., Girardi, P., Pani, L., Albert, M. J., & Reginaldi, D. (2003). Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *Journal of Affective Disorders, 73*(1–2), 75–85. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00321-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00321-X)
- Kramer, B. A. (1987). Maintenance ECT: a survey of practice (1986). *Convulsive Therapy, 3*(4), 260–268.
- Kramer, B. A. (1999). A seasonal schedule for maintenance ECT. *The Journal of ECT, 15*(3), 226–231.
- Kramp, P., & Bolwig, T. G. (1981). Electroconvulsive therapy in acute delirious states. *Comprehensive Psychiatry, 22*(4), 368–371. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(81\)90020-1](https://doi.org/10.1016/0010-440X(81)90020-1)
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry, 4*(2), 146–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Lambrichts, S., Vansteelandt, K., Crauwels, B., Obbels, J., Pilato, E., Denduyver, J., Ernes, K., Maebe, P. P., Migchels, C., Roosen, L., Buggenhout, S., Bouckaert, F., Schrijvers, D., & Sienaert, P. (2021). Relapse after abrupt discontinuation of maintenance electroconvulsive therapy during the COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 144*(3), 230–237.

<https://doi.org/10.1111/acps.13334>

Latey, R. H., & Fahy, T. J. (1985). Electroconvulsive therapy in the republic of Ireland 1982: a summary of findings. *British Journal of Psychiatry*, *147*(OCT.), 438–439.

<https://doi.org/10.1192/bjp.147.4.438>

Lauritzen, L., Odgaard, K., Clemmesen, L., Lunde, M., Öhrström, J., Black, C., & Bech, P. (1996). Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: A comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr Scand*, *94*(4), 241–251.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09856.x>

Lim, L.-M. (2006). A practice audit of maintenance electroconvulsive therapy in the elderly maintenance. *International Psychogeriatrics*, *18*(4), 751–754.

<https://doi.org/10.1017/S1041610206224414>

Lippmann, S. B., & Tao, C. A. (1993). Electroconvulsive therapy and lithium safe and effective treatment. *Convulsive Therapy*, *9*(1), 54–57.

Lisanby, S. H., Sampson, S., Husain, M. M., Petrides, G., Knapp, R. G., McCall, V., Young, R. C., Prudic, J., & Kellner, C. H. (2008). Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the symptom-titrated, algorithm-based longitudinal ECT (STABLE) intervention. *Journal of ECT*, *24*(3), 179–182.

<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318185fa6b>

Llorca-Bofí, V., Batalla, I., Adrados-Pérez, M., Buil-Reiné, E., Pifarré, J., & Torrent, A. (2021). Why keep an ECT unit open during a COVID-19 lockdown period. *Journal of Affective Disorders*, *285*, 55–57.

Luccarelli, J., McCoy, T. H., Seiner, S. J., & Henry, M. E. (2020). Maintenance ECT is associated with sustained improvement in depression symptoms without adverse cognitive effects in a

retrospective cohort of 100 patients each receiving 50 or more ECT treatments. *Journal of Affective Disorders*, 271, 109–114. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.03.152>

Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R., & Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087–1206. <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>

Malhi, G. S., Outhred, T., Morris, G., Boyce, P. M., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Hopwood, M. J., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R. J., Singh, A. B., & Fritz, K. (2018). Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. *Medical Journal of Australia*, 208(5), 219–225. <https://doi.org/10.5694/mja17.00658>

Martínez-Amorós, Cardoner, Gálvez, & Urretavizcaya. (2012). Eficacia y patrón de uso de la terapia electroconvulsiva de continuación y mantenimiento en el trastorno depresivo mayor. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(4), 241–253. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.06.004>

Martínez-Amorós, E., Cardoner, N., Soria, V., Gálvez, V., Menchón, J. M., & Urretavizcaya, M. (2012). Long-term treatment strategies in major depression: a 2-year prospective naturalistic follow-up after successful electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*, 28(2), 92–97. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31823e2705>

Martínez-Amorós, E., Serra, P., Goldberg, X., Urraca, L., Palao, D. J., Urretavizcaya, M., & Cardoner, N. (2020). Clinical outcome after discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy. A retrospective follow-up study. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 13(1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.07.001>

- Martínez-Amorós, Serra, P., Bassa, A., Palao, D., & Cardoner, N. (2021). Discontinuation of maintenance electroconvulsive therapy: Lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*.
- McCabe, M. (1976). ECT in the treatment of mania: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *133*(6), 688–691. <https://doi.org/10.1176/ajp.133.6.688>
- McCall, W. V., Lisanby, S. H., Rosenquist, P. B., Dooley, M., Husain, M. M., Knapp, R. G., Petrides, G., Rudorfer, M. V., Young, R. C., McClintock, S. M., Mueller, M., Prudic, J., Greenberg, R. M., Weiner, R. D., Bailine, S. H., Youssef, N. A., McCloud, L., Kellner, C. H., & CORE/PRIDE Work Group, the C. W. (2018). Effects of continuation electroconvulsive therapy on quality of life in elderly depressed patients: a randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, *97*, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.11.001>
- McKay, A. P., Tarbuck, A. F., Shapleske, J., & McKenna, P. J. (1995). Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *British Journal of Psychiatry*, *167*(JULY), 51–57. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.51>
- Medda, P., Barbuti, M., Novi, M., Boccolini, A., Tripodi, B., De Simone, L., & Perugi, G. (2020). Naturalistic follow-up in bipolar patients after successful electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, *271*(March), 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.079>
- Medda, P., Toni, C., & Perugi, G. (2014). The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*, *30*(4), 275–282. <https://doi.org/10.1097/YCT.000000000000160>
- Medda, Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., & Cassano, G. B. (2009). Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *118*(1–3), 55–59.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.014>

- Medda, Toni, C., Mariani, M., De Simone, L., Mauri, M., & Perugi, G. (2015). Electroconvulsive therapy in 197 patients with a severe, drug-resistant bipolar mixed state: treatment outcome and predictors of response. *J Clin Psychiatry*, *76*(9), 1168–1173. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09181>
- Melartin, T. K., Rytsälä, H. J., Leskelä, U. S., Lestelä-Mielonen, P. S., Sokero, T. P., & Isometsä, E. T. (2004). Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(6), 810–819. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0612>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Elena, M., Mora, M., & Browne, M. O. (2012). *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health survey initiative*. *68*(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.Prevalence>
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., & Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. Neurostimulation treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*, *61*(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/07067437166660033>
- Miller, N. S., & Gold, M. S. (1998). Management of withdrawal syndromes and relapse prevention in drug and alcohol dependence. *American Family Physician*, *58*(1), 139–146.
- Milstein, V., Small, J. G., Klapper, M. H., Small, I. F., Miller, M. J., & Kellams, J. J. (1987). Uni-Versus Bilateral ECT in the Treatment of Mania. *Convulsive Therapy*, *3*(1), 1–9.

- Minnai, G. P., Salis, P. G., Oppo, R., Loche, A. P., Scano, F., & Tondo, L. (2011). Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *Journal of ECT*, 27(2), 123–126. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181dbf797>
- Moore, N. P. (1943). The maintenance treatment of chronic psychotics by electrically induced convulsions. *Journal of Mental Science*, 89(375), 257–269. <https://doi.org/10.1192/bjp.89.375.257>
- Morcos, N., Rosinski, A., & Maixner, D. F. (2019). Electroconvulsive Therapy for Neuroleptic Malignant Syndrome. *The Journal of ECT*, 35(4), 225–230. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000600>
- Mota, J., & Rodrigues-Silva, N. (2016). Mirror-image study of maintenance electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*, 32(2), 119–121. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000289>
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M., & Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*, 156, 1000–1006. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1000>
- Mukherjee, S., Sackeim, H. A., & Schnur, D. B. (1994). Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *American Journal of Psychiatry*, 151(2), 169–176. <https://doi.org/10.1161/01.res.9.2.225>
- Narayanaswamy, J. C., Viswanath, B., Reddy, P. V., Kumar, K. R., Thirthalli, J., & Gangadhar, B. N. (2014). Efficacy of ECT in bipolar and unipolar depression in a real life hospital setting. *Asian Journal of Psychiatry*, 8(1), 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.10.006>
- Nascimento, A., Appolinario, J., Segenreich, D., Cavalcanti, M., &

Brasil, M. (2006). Maintenance electroconvulsive therapy for recurrent refractory mania. *Bipolar Disorders*, 8(3), 301–303. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00312.x>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2003). *Guidance on the use of electroconvulsive therapy, Update 2009*. London: NICE. [www.nice.org.uk/guidance/ta59](http://www.nice.org.uk/guidance/ta59)

Navarro, V., Gastó, C., Torres, X., Masana, G., Penadés, R., Guarch, J., Vázquez, M., Serra, M., Pujol, N., Pintor, L., & Catalán, R. (2008). Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(6). <https://doi.org/10.1097/JGP.0B013E318170A6FA>

Nil, R., Lütolf, S., & Seifritz, E. (2016). Residual symptoms and functionality in depressed outpatients: A one-year observational study in Switzerland with escitalopram. *Journal of Affective Disorders*, 197, 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.062>

Nordenskjöld, A., Von Knorring, L., & Engström, I. (2011). Rehospitalization rate after continued electroconvulsive therapy: a retrospective chart review of patients with severe depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(1), 26–31. <https://doi.org/10.3109/08039488.2010.485327>

Nordenskjöld, A., von Knorring, L., Ljung, T., Carlborg, A., Brus, O., & Engström, I. (2013). Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: A randomized controlled trial. *Journal of ECT*, 29(2), 86–92. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318276591f>

O'Connor et al. (2010). The effectiveness of continuation-maintenance ECT in reducing depressed older patients' hospital re-admissions. *Journal of Affective Disorders*, 120(1–3), 62–66.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.005>

Odeberg, H., Rodriguez-Silva, B., Salander, P., & Martensson, B. (2008). Individualized continuation electroconvulsive therapy and medication as a bridge to relapse prevention after an index course of electroconvulsive therapy in severe mood disorders: A naturalistic 3-year cohort study. *Journal of ECT*, 24(3), 183–190.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2009334400>

Oltman, J. E., & Friedman, S. (1950). Analysis of temporal factors in manic-depressive psychosis, with particular reference to the effect of shock therapy. *American Journal of Psychiatry*, 107(1), 57–68.

Osler, M., Rozing, M. P., Christensen, G. T., Andersen, P. K., & Jørgensen, M. B. (2018). Electroconvulsive therapy and risk of dementia in patients with affective disorders: a cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 5(4), 348–356.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30056-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30056-7)

Pagnin, D., de Queiroz, V., Pini, S., & Cassano, G. B. (2004).

Efficacy of ECT in Depression: A Meta-Analytic Review. *The Journal of ECT*, 20(1), 13–20.

[https://journals.lww.com/ectjournal/Fulltext/2004/03000/Efficacy\\_of\\_ECT\\_in\\_Depression\\_\\_A\\_Meta\\_Analytic.4.aspx](https://journals.lww.com/ectjournal/Fulltext/2004/03000/Efficacy_of_ECT_in_Depression__A_Meta_Analytic.4.aspx)

Payne, N. A., & Prudic, J. (2009). Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT. *J Psychiatr Pract*, 15(5), 346–368.

<https://doi.org/10.1097/01.PRA.0000361277.65468.EF>

Perugi, G., Medda, P., Toni, C., Mariani, M. G., Socci, C., & Mauri, M. (2017). The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Current Neuropharmacology*, 15(3), 359.

<https://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>

- Petrides, G., Dhossche, D., Fink, M., & Francis, A. (1994). Continuation ECT: relapse prevention in affective disorders. *Convuls Ther*, *10*(3), 189–194.
- Petrides, G., Fink, M., Husain, M. M., Knapp, R. G., Rush, A. J., Mueller, M., Rummans, T. A., O'Connor, K. M., Rasmussen, K. G., Bernstein, H. J., Biggs, M., Bailine, S. H., & Kellner, C. H. (2001). ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: A report from CORE. *Journal of ECT*, *17*(4), 244–253. <https://doi.org/10.1097/00124509-200112000-00003>
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., Kane, J. M., Sanghani, S., Goldberg, T. E., John, M., & Mendelowitz, A. (2019). Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study. *Focus. Journal of Life Long Learning in Psychiatry*, *17*(1), 76. <https://doi.org/10.1176/APPI.FOCUS.17106>
- Pippard, J. (1992). Audit of electroconvulsive treatment in two National Health Service regions. *British Journal of Psychiatry*, *160*(MAY.), 621–637. <https://doi.org/10.1192/bjp.160.5.621>
- Prudic, J., Haskett, R. F., McCall, W. V., Isenberg, K., Cooper, T., Rosenquist, P. B., Mulsant, B. H., & Sackeim, H. A. (2013). Pharmacological strategies in the prevention of relapse after electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*, *29*(1), 3–12. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31826ea8c4>
- Prudic, J., Olfson, M., Marcus, S. C., Fuller, R. B., & Sackeim, H. A. (2004). Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biological Psychiatry*, *55*(3), 301–312. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.09.015>
- Rabheru, K., & Persad, E. (1997). A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Canadian Journal of*

*Psychiatry*, 42(5), 476–484.

<https://doi.org/10.1177/070674379704200503>

Rajkumar, R. P. (2020). Bipolar disorder, COVID-19, and the risk of relapse. *Bipolar Disorders*, 22(6), 640.

<https://doi.org/10.1111/bdi.12947>

Rami, L., Bernardo, M., Boget, T., Portella, M. J., Gil-Verona, J. A., & Salamero, M. (2004). Cognitive status of psychiatric patients under maintenance electroconvulsive therapy: a one-year longitudinal study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16(4), 465–471.

Rasmussen, K. G. (2009). Sham electroconvulsive therapy studies in depressive illness: A review of the literature and consideration of the placebo phenomenon in electroconvulsive therapy practice. *Journal of ECT*, 25(1), 54–59.

<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181719b23>

Rasmussen, K. G., Hart, D. A., & Lineberry, T. W. (2008). ECT in patients with psychopathology related to acute neurologic illness. *Psychosomatics*, 49(1), 67–72.

<https://doi.org/10.1176/appi.psy.49.1.67>

Rasmussen, K., Mueller, M., Rummans, T., Husain, M., Petrides, G., Knapp, R., Fink, M., Sampson, S., Bailine, S., & Kellner, C. (2009). Is baseline medication resistance associated with potential for relapse after successful remission of a depressive episode with ECT? Data from the Consortium for research on electroconvulsive therapy (CORE). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.08M04092>

Reynolds, C. F., Frank, E., Perel, J. M., Mazumdar, S., Dew, M. A., Begley, A., Houck, P. R., Hall, M., Mulsant, B., Shear, M. K., Miller, M. D., Cornes, C., & Kupfer, D. J. (1996). High relapse rate after discontinuation of adjunctive medication for elderly patients with recurrent major depression. *American Journal of Psychiatry*, 153(11), 1418–1422.

<https://doi.org/10.1176/ajp.153.11.1418>

Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Torio, I., Caballero, M., Ruiz, P., Rivas, F. D. P. J., & Jimenez-Arriero, M. A. (2015). Utilidad clínica e implicaciones económicas de la terapia electroconvulsiva de continuación/mantenimiento en un hospital público del Sistema Nacional de Salud español: serie de casos. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 8(2), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.10.002>

Romera, I., Pérez, V., Quail, D., Berggren, L., Lenox-Smith, A., & Gilaberte, I. (2014). Individual residual symptoms and functional impairment in patients with depression. *Psychiatry Research*, 220(1–2), 258–262. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.042>

Ross, J. (2008). Discontinuation of lithium augmentation in geriatric patients with unipolar depression: A systematic review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53(2), 117–120. <https://doi.org/10.1177/070674370805300207>

Rush, J. A., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Maurizio Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <http://ajp.psychiatryonline.org.proxy.hsl.ucdenver.edu/doi/pdf/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>

Russell, J. C., Rasmussen, K. G., O'Connor, M. K., Copeman, C. A., Ryan, D. A., & Rummans, T. A. (2003). Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome. *Journal of ECT*, 19(1), 4–9. <https://doi.org/10.1097/00124509-200303000-00002>

Sackeim, H. A., Decina, P., Portnoy, S., Neeley, P., & Malitz, S.

- (1987). Studies of dosage, seizure threshold, and seizure duration in ECT. *Biological Psychiatry*, 22(3), 249–268.  
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(87\)90144-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90144-2)
- Sackeim, H. A., Haskett, R. F., Mulsant, B. H., Thase, M. E., Mann, J. J., Pettinati, H. M., Greenberg, R. M., Crowe, R. R., Cooper, T. B., & Prudic, J. (2001). Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial. *JAMA*, 285(10), 1299–1307.  
<https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1299>
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Devanand, D. P., Decina, P., Kerr, B., & Malitz, S. (1990). The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10(2), 96–104.
- Santos Pina, L., Bouckaert, F., Obbels, J., Wampers, M., Simons, W., Wyckaert, S., & Sienaert, P. (2016). Maintenance electroconvulsive therapy in severe bipolar disorder: a retrospective chart review. *Journal of ECT*, 32(1), 23–28.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000253>
- Sanz-Fuentenebro, J., Vera, I., & Verdura, E. (2017). *Patrón de uso de la terapia electroconvulsiva en España : propuestas para una práctica óptima y un acceso equitativo*. 10(2).
- Schneck, C. D. (2006). Treatment of rapid cycling bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 67(suppl 1), 22–27.  
<https://doi.org/10.1017/s1092852900026389>
- Schoeyen, H. K., Kessler, U., Andreassen, O. A., Auestad, B. H., Bergsholm, P., Malt, U. F., Morken, G., Oedegaard, K. J., & Vaaler, A. (2015). Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *American Journal of Psychiatry*, 172(1), 41–51.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111517>

- Schwarz, T., Loewenstein, J., & Isenberg, K. E. (1995). Maintenance ECT: indications and outcome. *Convulsive Therapy, 11*(1), 14–23.
- Seager, C. P., & Bird, R. L. (1962). Imipramine with electrical treatment in depression: a controlled trial. *J Ment Sci, 108*, 704–707.
- Semkovska, M., & McLoughlin, D. M. (2010). Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry, 68*(6), 568–577.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.009>
- Sengul, Kalkanc, Simsek, & Herken. (2009). Maintenance electroconvulsive therapy combined with long-acting risperidone in the treatment of resistant bipolar affective disorder. *Journal of ECT, 25*(4), 282–283.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181a2f84f>
- Serra, M., Gastó, C., Navarro, V., Torres, X., Blanch, J., & Masana, G. (2006). Tratamiento electroconvulsivo de mantenimiento en la depresión unipolar psicótica del anciano. *Medicina Clinica, 126*(13), 491–492. <https://doi.org/10.1157/13086850>
- Shelef, A., Mazeh, D., Berger, U., Baruch, Y., & Barak, Y. (2015). Acute electroconvulsive therapy followed by maintenance electroconvulsive therapy decreases hospital re-admission rates of older patients with severe mental illness. *Journal of ECT, 31*(2), 125–128.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.000000000000197>
- Shorter, E., & Healy, D. (2007). Shock therapy: a history of electroconvulsive treatment in mental illness. In *Rutgers University Press*.
- Sienaert, P., Lambrichts, S., Popleu, L., Van Gerven, E., Buggenhout, S., & Bouckaert, F. (2020). Electroconvulsive Therapy During

- COVID-19-Times: Our Patients Cannot Wait. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 772–775.  
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.013>
- Sienaert, P., & Peuskens, J. (2006). Electroconvulsive therapy: an effective therapy of medication-resistant bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 8(3), 304–306.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00317.x>
- Sienaert, P., Vansteelandt, K., Demyttenaere, K., & Peuskens, J. (2009). Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disorders*, 11(4), 418–424. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00702.x>
- Sikdar, S., Kulhara, P., Avasthi, A., & Singh, H. (1994). Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *British Journal of Psychiatry*, 164(JUNE), 806–810.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.164.6.806>
- Slade, E. P., Jahn, D. R., Regenold, W. T., & Case, B. G. (2017). Association of electroconvulsive therapy with psychiatric readmissions in US hospitals. *JAMA Psychiatry*, 74(8), 798–804.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1378>
- Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. (2020). *Recomendaciones generales de la SEPB para adaptar la práctica de la terapia electroconvulsiva durante la pandemia de COVID-19*. 1–15.  
<https://sepb.es/webnew/wp-content/uploads/2020/05/TEC-COVID.pdf>
- Sousa Martins, P., Mota, J., & Pimenta, S. (2021). The Effectiveness of Maintenance Electroconvulsive Therapy. *Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental*, 7(2), 57–63.  
<https://doi.org/10.51338/rppsm.2021.v7.i2.210>
- Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppämäki, S., & Isometsä, E. (2009). Gender differences in bipolar disorder

type i and II. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(6), 464–473.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01407.x>

Swoboda, E., Conca, A., König, P., Waanders, R., & Hansen, M. (2001). Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology*, 43(1), 23–28.  
<https://doi.org/10.1159/000054861>

Tharyan, P., & Adams, C. E. (2005). Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18(2).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000076.pub2>

Thienhaus, O. J., Margletta, S., & Bennett, J. A. (1990). A study of the clinical efficacy of maintenance ECT. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 51(4), 141–144.

Thomas, R. K., White, P. J., & Dursun, S. (2018). Treating electroconvulsive therapy–induced mania with more electroconvulsive therapy: evidence for electroconvulsive therapy as the ultra-mood stabilizer. *SAGE Open Medical Case Reports*, 6, 1–4. <https://doi.org/10.1177/2050313x18799236>

Thornton, J., Mulsant, B., Dealy, R., & Reynolds, C. 3rd. (1990). A retrospective study of maintenance therapy in a University-based psychiatric practice. *Convulsive Therapy*, 6(2), 121–129.

Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R. (2003). Rapid-cycling bipolar disorder : effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand*, 108(1), 4–14.

Tor, & Bin. (2020). Mirror readmission Study of the association of electroconvulsive therapy with 1-year mood disorder readmissions in a tertiary mood disorder unit. *Journal of ECT*, 36(2), 111–114.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000628>

Trevino, K., McClintock, S. M., & Husain, M. M. (2010). A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety,

and efficacy. *Journal of ECT*, 26(3), 186–195.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181efa1b2>

Trollor, J. N., & Sachdev, P. S. (1999). Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: A review and report of cases. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33(5), 650–659. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.1999.00630.x>

Tsao, C. I., Jain, S., Gibson, R. H., Guedet, P. J., & Lehrmann, J. A. (2004). Maintenance ECT for recurrent medication-refractory mania. *Journal of ECT*, 20(2), 118–119.  
<https://doi.org/10.1097/00124509-200406000-00008>

UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 361(9360), 799–808.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)

Unal, A., Altindag, A., Demir, B., & Aksoy, I. (2017). The use of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia: treatment characteristics and outcomes in 60 patients. *Journal of ECT*, 33(4), 290–293.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000433>

Vaidya, N. A., Mahableshwarkar, A. R., & Shahid, R. (2003). Continuation and maintenance ECT in treatment-resistant bipolar disorder. *Journal of ECT*, 19(1), 10–16.  
<https://doi.org/10.1097/00124509-200303000-00003>

van Beusekom, B. S., van Den Broek, W. W., & Birkenhäger, T. K. (2007). Long-term follow-up after successful electroconvulsive therapy for depression: a 4- to 8-year naturalistic follow-up study. *Journal of ECT*, 23(1), 17–20.  
<https://doi.org/10.1097/01.yct.0000263255.98796.30>

Van de Velde, N., Geerts, P., Tandt, H., Vanderhasselt, M., Titeca, K., & Lemmens, G. (2021). Discontinuation of Continuation or Maintenance Electroconvulsive Therapy Caused by the COVID-

19 Pandemic: A Naturalistic Study Investigating Relapse in Patients With Major Depressive Disorder. *The Journal of ECT*.

- van den Broek et al. (2006). Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(2), 263–268.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0213>
- Van Schaik, A. M., Comijs, H. C., Sonnenberg, C. M., Beekman, A. T., Sienaert, P., & Stek, M. L. (2012). Efficacy and safety of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in depressed elderly patients: a systematic review. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(1), 5–17.  
<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820dcbf9>
- Vanelle, J.-M., Loo, H., Galinowski, A., de Carvalho, W., Bourdel, M.-C., Brochier, P., Bouvet, O., Brochier, T., & Olie, J.-P. (1994). Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders. *Convuls Therapy*, 10(3), 195–205.
- Vindegaard, N., & Benros, M. E. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 531–542.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>
- Vothknecht, S., Kho, K. H., van Schaick, H. W., Zwinderman, A. H., Middelkoop, H., & Blansjaar, B. A. (2003). Effects of maintenance electroconvulsive therapy on cognitive functions. *Journal of ECT*, 19(3), 151–157.  
<https://doi.org/10.1097/00124509-200309000-00007>
- Walther, S., Stegmayer, K., Wilson, J., & Heckers, S. (2019). Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry*, 6(7), 610–619. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30474-7).Structure

- Wang, G., Zheng, W., Li, X.-B., Wang, S.-B., Cai, D.-B., Yang, X.-H., Ungvari, G. S., Xiang, Y.-T., & Correll, C. U. (2018). ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatric Research, 105*, 23–32.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.002>
- Wang, Wang, G., Zhang, N., Huang, J., Wu, W., Jia, F., Liu, T., Gao, C., Hu, J., Hong, W., & Fang, Y. (2020). Association between residual symptoms and social functioning in patients with depression. *Comprehensive Psychiatry, 98*, 152164.  
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152164>
- Ward, C., Stern, G. M., Pratt, R. T. C., & McKenna, P. (1980). *Electroconvulsive Therapy in Parkinsonian Patients with the “On-Off Syndrome”.* 29(1–2), 133–135.
- Weisz, S., & Creel, J. N. (1947). Maintenance treatment in schizophrenia. *Diseases of the Nervous System, 9*(1), 10–14.
- Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., & Scheftner, W. A. (1990). Relationship of electroconvulsive therapy to course in affective illness: a collaborative study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 240*(1), 54–59.  
<https://doi.org/10.1007/BF02190094>
- Winokur, G., & Kadrmas, A. (1988). Convulsive therapy and the course of bipolar illness, 1940-1949. *Convulsive Therapy, 4*(2), 126–132.
- World Health Organization. (2008). *The global burden of disease : 2004 update.*
- World Health Organization. (2019). Suicide in the world: Global Health Estimates. *World Health Organization, Geneva.*
- Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L. M. W., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., & McIntyre, R.

S. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 277, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>

Yero, S. A., McKinney, T., Petrides, G., Goldstein, I., & Kellner, C. H. (2006). Successful use of electroconvulsive therapy in 2 cases of persistent sexual arousal syndrome and bipolar disorder. *Journal of ECT*, 22(4), 274–275. <https://doi.org/10.1097/01.yct.0000244247.33038.26>

Youssef, N. A., & McCall, W. V. (2014). Relapse prevention after index electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 26(4), 288–296.