

R. Sánchez¹
Ò. Alcoverro²
J. Pagerols¹
J. E. Rojo²

Mecanismos de acción electrofisiológicos de la terapia electroconvulsiva

¹ Servicio de Psiquiatría
Centres Assistencials Emili Mira i López
Sta. Coloma de Gramenet (Barcelona)

² Servicio de Psiquiatría
Benito Menni - Hospital General de Granollers
Granollers (Barcelona)

Pese a la elaboración de guías y consensos sobre sus indicaciones y aplicación, la terapia electroconvulsiva (TEC) sigue siendo uno de los procedimientos terapéuticos con menor certeza en su mecanismo de acción. Es interesante evaluar la manera en la que los factores que modulan la actividad convulsiva pueden ser modificados por esta terapia y su relación con el efecto terapéutico.

El objetivo del presente artículo es revisar, en el contexto de las teorías neurobiológicas, la bibliografía existente sobre los mecanismos de acción electrofisiológicos de la TEC, principalmente la hipótesis anticonvulsiva. El mayor conocimiento sobre dichos mecanismos, puede conseguir una optimización en la práctica asistencial, así como un punto de partida para buscar tratamientos alternativos basados en las mismas bases físicas.

Entre todos los artículos y libros de texto, se han seleccionado aquellos trabajos que, por su metodología y diseño, aportan datos científicamente relevantes respecto al tema principal de esta revisión y que hayan sido publicados entre 1993 y 2007. A fin de aportar mayor consistencia al texto, también se han incluido una serie de artículos, previos a 1993, considerados importantes en el ámbito que se trata, puesto que establecen las bases teóricas de la TEC y han sido citados con frecuencia tras su publicación.

Las evidencias científicas obtenidas se sistematizan en tres apartados: conceptos básicos, hipótesis neurofisiológicas y hallazgos electrofisiológicos.

Palabras clave:
Terapia electroconvulsiva. Hipótesis anticonvulsiva. Electrofisiología. Mecanismo de acción.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(6):343-351

Electrophysiological mechanisms of action of electroconvulsive therapy

In spite of the guidelines and consensus on its indications and application, electroconvulsive therapy (ECT) con-

tinues to be one of the therapeutic procedures with less knowledge on its mechanism of action. It is interesting to evaluate the way in which the factors that modulate the convulsant activity can be modified by this therapy and its relation with the therapeutic effect.

The aim of the present article is to review, in the context of neurobiological theories, the bibliography regarding the electrophysiological mechanisms of action of ECT, mainly the anticonvulsant hypothesis. Having better knowledge about these mechanisms can achieve an improvement in the clinical practice and provide a starting point to search for alternative treatments based on the same physical bases.

After doing a study of all the papers and reference books, those works which, according to their methodology and design, provide relevant scientific information with regard to the principal topic of this review and that have been published between 1993 and 2007 were selected. In order to provide better consistency to the text, a series of articles prior to 1993 that were considered important within the setting studied have been included, since they establish the theoretical bases of ECT and have been frequently mentioned after their publication.

The scientific evidence obtained is systematized into three sections: basic concepts, neurophysiological hypotheses and electrophysiological findings.

Key words:
Electroconvulsive therapy. Anticonvulsant hypothesis. Electrophysiology. Mechanism of action.

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción hace casi 70 años, la terapia electroconvulsiva (TEC) ha demostrado una efectividad constante en el tratamiento de la depresión, la manía y la esquizofrenia¹. El conocimiento de las limitaciones de los tratamientos farmacológicos en el abordaje terapéutico de los trastornos psiquiátricos dio lugar a un afán renovado por la investiga-

Correspondencia:
Roberto Sánchez González
Servicio de Psiquiatría
Centres Assistencials Emili Mira i López
C/ Prat de la Riba, 171 08921
Sta. Coloma de Gramenet (Barcelona)
Correo electrónico: 39639rsg@comb.cat

ción sobre la TEC que se inició en la década de 1970 y que ha continuado hasta hoy en día.

Pese a la elaboración de guías y consensos sobre sus indicaciones y aplicación^{2,3}, sigue siendo uno de los procedimientos terapéuticos con menor certeza en su mecanismo de acción (hasta la fecha, se han propuesto más de 100 teorías⁴) con una gran variabilidad en las opiniones relativas a su seguridad y eficacia por parte tanto de la población general como de los propios profesionales de la salud mental. Por otro lado, ha sido objeto de grandes críticas, en base a informaciones sesgadas, básicamente en lo que concierne a sus efectos secundarios, principalmente a nivel amnésico.

Respecto a los mecanismos de acción, es interesante evaluar la manera en la que los factores que modulan la actividad convulsiva pueden ser modificados por la TEC y su relación con el efecto terapéutico. La hipótesis anticonvulsiva es la que cuenta con un mayor respaldo^{5,6}.

A lo largo de un ciclo de tratamiento, la TEC da lugar a un incremento del umbral convulsivo y a una disminución de la duración de las convulsiones, de manera que la magnitud del incremento del umbral convulsivo se correlaciona con la respuesta clínica^{5,7}. Esta observación apoya la hipótesis anticonvulsiva⁸, que define la convulsión inducida por la TEC como un proceso activo en el que se liberan sustancias en el sistema nervioso central (SNC) que disminuyen la excitabilidad cerebral, interrumpen la convulsión y son esenciales para el efecto terapéutico.

El mayor conocimiento sobre el mecanismo de acción de la TEC, puede conseguir una optimización en la práctica asistencial, así como un punto de partida para buscar tratamientos alternativos basados en las mismas bases físicas⁹.

OBJETIVO

El objetivo del presente artículo es revisar, en el contexto de las teorías neurobiológicas¹⁰, los mecanismos de acción electrofisiológicos de la TEC, principalmente la hipótesis anticonvulsiva.

METODOLOGÍA

La obtención de las fuentes bibliográficas se ha realizado mediante dos vías: 1) Consulta de libros de texto de referencia en el campo de la TEC, así como los consensos americano y español sobre la utilización de esta terapia. 2) Búsqueda electrónica de artículos en las bases de datos PUBMED y EMBASE, utilizando diferentes combinaciones de los siguientes términos en inglés: *electroconvulsive, therapy, anticonvulsant, hypothesis, neurobiological, neurophysiological, long-term potentiation, electroencephalography, seizure and threshold*. Así como una búsqueda

con los mismos términos en español en la base de datos IME.

Entre todos los resultados obtenidos, se han seleccionado aquellos trabajos que, por su metodología y diseño, aportan datos científicamente relevantes respecto al tema principal de esta revisión y que hayan sido publicados entre 1993 y 2007. Para la selección de artículos originales se ha utilizado la escala de Jadad¹¹ y para los artículos de revisión, los criterios Cochrane¹². Han sido excluidos aquellos artículos que no cumplen los criterios anteriormente descritos y/o su contenido no se relaciona directamente con el objetivo.

A fin de aportar mayor consistencia al texto, también se han incluido una serie de artículos, previos a 1993, considerados importantes en el ámbito que se trata, puesto que establecen las bases teóricas de la TEC y han sido citados con frecuencia tras su publicación.

En total, han sido consultados: 7 libros de texto, 2 documentos en línea, 27 artículos originales y 18 artículos de revisión. Nueve de estas publicaciones son previas a 1993. Pese a cumplir los criterios de selección descritos, se han excluido 8 artículos, debido a su metodología.

REVISIÓN

Conceptos básicos

En este primer apartado se exponen los aspectos teóricos esenciales sobre los que se sustentan las hipótesis neurofisiológicas y los cambios electrofisiológicos relacionados con la TEC.

Fisiología neuronal durante la convulsión

Las señales nerviosas se transmiten mediante potenciales de acción, que son cambios rápidos en el potencial de membrana. Para conducir una señal nerviosa, dicho potencial se desplaza a lo largo de la fibra nerviosa hasta alcanzar el extremo de la misma. Cada potencial de acción comienza con un cambio brusco del potencial negativo normal de reposo, que es de alrededor de -90 mV, a un potencial de membrana positivo (a expensas de la apertura de los canales iónicos y entrada masiva de sodio al espacio intracelular). El proceso termina con un retorno, casi igualmente rápido, al potencial negativo gracias a una rápida difusión de iones de potasio hacia el espacio extracelular. Por lo tanto, las tres fases del potencial de acción son: fase de reposo, fase de despolarización y fase de repolarización^{13,14}.

El cambio de potencial puede tener lugar si se aplica una estimulación directa con corriente eléctrica, dependiendo básicamente de tres parámetros: intensidad de la corriente eléctrica, dinámica temporal y dirección del flujo de corriente¹⁴.

El objetivo de la estimulación electroconvulsiva es proporcionar un estímulo eléctrico lo suficientemente potente para conseguir que un elevado porcentaje de neuronas realice sus descargas al unísono y así inducir una convulsión adecuada. El inicio de ésta tiene lugar por el reclutamiento sincrónico masivo de ciertos centros neuronales intracerebrales, tal como ocurre en las convulsiones motoras mayores de tipo espontáneo¹. Debido a las complejas propiedades estructurales y electrofísicas del cráneo y del encéfalo, la estimulación eléctrica durante la TEC requiere dosis mucho mayores de corriente que las que se utilizan para estimular las fibras nerviosas o el tejido nervioso en condiciones experimentales¹⁴.

Convulsión adecuada e intensidad del estímulo

En las recomendaciones para el tratamiento con TEC se considera que si en cada sesión se induce una convulsión generalizada adecuada (actualmente se acepta que la convulsión dure entre 15 y 20 s a nivel electroencefalográfico²), el paciente ha recibido un tratamiento óptimo y eficaz.

Un estímulo eléctrico subconvulsivo es aquel que no consigue inducir una convulsión, mientras que una convulsión abortada o breve es aquella cuya duración es menor a la referida. La edad, el umbral convulsivo inicial, las dosis absolutas de anestésicos y el número de sesiones de TEC previas, son los factores principales que se relacionan de forma inversa con el tiempo de convulsión^{7,9}.

Actualmente se afirma que la duración por sí sola no es suficiente para establecer que una convulsión ha sido adecuada, dando cada vez más importancia a las características electroencefalográficas de la misma (fase de reclutamiento, complejos polipunta-onda típicos y supresión postictal). Por tanto, la duración es incompleta como medida de la actividad convulsiva, ya que no expresa la intensidad, la uniformidad o su distribución a lo largo del cerebro^{15,16}.

Umbral convulsivo

Se define como la menor cantidad de energía eléctrica necesaria para inducir una convulsión adecuada⁹. Este parámetro está influenciado por todos aquellos factores que puedan afectar a la impedancia eléctrica y a la excitabilidad de las neuronas.

Existen múltiples estudios que han relacionado el aumento del umbral convulsivo con la respuesta clínica a la TEC. Por norma general, este aumento suele oscilar entre un 40 y un 100% a lo largo del curso de la terapia. En dos ensayos clínicos diferentes (1987 y 1993)^{17,18} con un total de 145 pacientes, el grupo de Sackeim demostró que el porcentaje de incremento en el umbral convulsivo es mayor en el grupo de pacientes que se pueden considerar responde-

dores a la TEC, que en aquel grupo de pacientes con escasa respuesta⁷. Debe tenerse en cuenta que este parámetro queda afectado por todas las variables que se citan a continuación y que se resumen en la tabla 1:

- Edad y sexo.
- Localización de los electrodos. El emplazamiento bilateral bifrontotemporal posee un mayor umbral convulsivo que el unilateral derecho propuesto por D'Elia. Un 40% de los pacientes tienen un umbral convulsivo menor de 50 mC al aplicar TEC unilateral derecha, mientras que este porcentaje disminuye al 7% cuando se aplica TEC bilateral. La causa no está clara pero quizás es debido a que en el unilateral la corriente pasa por estructuras cerebrales con menores umbrales convulsivantes. Pese a esto, la aplicación de TEC unilateral derecha requiere dosis más altas para que resulte eficaz^{7,9,19,20}.
- Agentes anestésicos. Una dosis excesiva de este grupo de fármacos, produce convulsiones breves y abortadas, prolonga la recuperación postictal, aumenta el riesgo de complicaciones anestésicas e intensifica los efectos amnésicos^{21,22}. La influencia del metohexital y del propofol en la actividad convulsiva y en los perfiles de recuperación fueron analizados por Fredman y sus colaboradores (1994) en un estudio randomizado transversal²³. Aunque el empleo de propofol se asoció con duraciones convulsivas más cortas tanto a nivel motor como electroencefalográfico, en comparación con el metohexital, esta diferencia no fue clínicamente significativa ya que las duraciones excedieron los 30 s en los dos grupos.

Tabla 1		Factores que afectan al umbral convulsivo ^{7,9,19-22,24}
Parámetro	Umbral Convulsivo	Observaciones
Edad	↑	Pérdida de plasticidad cerebral en ancianos
Sexo	↑	Hombres (mayor grosor craneal y masa neuronal)
	↓	Mujeres
Posición electrodos	↑	TEC BL
	↓	TEC UD
Anestésicos	↑	Propofol > Metohexital
Fármacos	↑	Benzodiazepinas y anticonvulsivantes
	↓	Antagonistas adenosina (cafeína y teofilina), carbonato litio, neurolépticos y clozapina
Deprivación sueño	↓	

↑: aumento; ↓: disminución; TEC BL: TEC bilateral; TEC UD: TEC unilateral derecho.

- Medicaciones psicótropas. En general, no existen estudios sistemáticos de investigación en humanos. La mayoría de la información procede de investigación en animales y de la experiencia clínica^{9,20,22}.
- Deprivación de sueño. Gilabert et al. (2004)²⁴ objetivaron que la deprivación de sueño durante el tratamiento con TEC, produce una disminución en el umbral convulsivo (desde 190,4 mC en la primera sesión, hasta 176,4 mC en la última) respecto aquellos pacientes que no son deprivados (en éstos hallaron un aumento del umbral desde 190,4 mC hasta 321,91 mC). En este contexto, ponen en duda que el incremento progresivo del umbral sea la causa de la eficacia.

Hipótesis neurofisiológicas

Las dos principales hipótesis neurobiológicas del mecanismo de acción del efecto antidepresivo de la TEC son: la hipótesis anticonvulsiva y la hipótesis de la generalización de la convulsión; la hipótesis de la estimulación diencefálica ha evolucionado hacia un subtipo de esta última²⁵. En el siguiente apartado se describen ambas hipótesis, junto con el modelo prefrontal y la teoría anatómico-ictal.

Hipótesis anticonvulsiva

La convulsión es necesaria para la eficacia de la TEC pero, sin embargo, no es suficiente para explicar la misma, por lo que se deben tener en cuenta los hechos que ocurren durante y después de la convulsión. Así se planteó la hipótesis de que la provocación de la convulsión desencadena un proceso endógeno autolimitado^{26,27}. Las convulsiones no finalizan por un aporte inadecuado de carbohidratos ni por un agotamiento neuronal, ni por otros procesos pasivos (el estatus epiléptico indica que el cerebro es capaz de mantener la actividad convulsiva durante días). La terminación de la crisis es un proceso inhibitorio activo esencial para la eficacia de la TEC^{28,29}.

Como ya hemos visto, se ha establecido que la TEC tiene potentes propiedades anticonvulsivas^{7,17,18,30}, como lo demuestra: 1) el progresivo aumento del umbral convulsivo y la disminución de la duración de la convulsión, en lo que podríamos denominar un fenómeno de tolerancia, a lo largo del tratamiento con TEC; 2) las reducciones regionales y/o globales del flujo sanguíneo cerebral y del índice metabólico cerebral; 3) la inducción de una actividad de onda lenta en el electroencefalograma (EEG) y 4) el incremento de la actividad funcional de neurotransmisores inhibidores y neuropéptidos que ocurre con la TEC^{7,9,31}.

Estos hallazgos han sido descritos principalmente por Sackeim y sus colaboradores en diferentes estudios realizados en la década de 1980 y 1990. Sin embargo, la confirmación independiente de estos resultados no se ha materializado. En investigaciones posteriores no se ha podido

concluir que el valor absoluto del umbral, ni la magnitud de su aumento a lo largo de un curso de TEC, sean de utilidad para predecir el resultado clínico. Al contrario, la mayor parte de estudios muestran la relación contraria: a mayor aumento del umbral convulsivo, peor respuesta clínica. Pese a ello, sólo el aislamiento y la identificación de una sustancia anticonvulsivante endógena (específicamente asociada con las convulsiones inducidas por TEC en humanos) seguida por la demostración que su bloqueo no influye en la mejora clínica, podría invalidar la hipótesis anticonvulsiva²⁵.

Hipótesis de la generalización de la convulsión

Esta hipótesis es diferente de todas las otras que conciernen al mecanismo de acción de la TEC, porque no invoca mecanismos neuroquímicos sino más bien neurofisiológicos. Propone que cuanto más extensa (y de una manera más eficiente) sea la actividad convulsiva cerebral inducida por la TEC, mejor será la respuesta clínica antidepresiva. El constructo hipotético de la generalización de la convulsión integra diversos hallazgos respecto a las complejas relaciones entre los aspectos técnicos de la administración de la TEC y el impacto terapéutico²⁵.

Sackeim y sus colaboradores (1996) encontraron que la mayor actividad antidepresiva de la TEC se asociaba a un incremento de la supresión interictal en las regiones prefrontales anteriores³². En esta misma dirección, hallazgos previos relacionaron las reducciones de flujo sanguíneo cerebral inducidas por la TEC (en las mismas áreas anatómicas) con la respuesta clínica³³. La reducción del metabolismo regional de la glucosa que se produce en los lóbulos frontales tras la aplicación de TEC bitemporal, también concuerda con estos resultados³⁴⁻³⁶.

Los hallazgos electroencefalográficos que se relacionan con esta hipótesis, serán descritos más adelante.

La hipótesis diencefálica de la TEC actualmente se incluye dentro de la hipótesis de generalización de la convulsión, como una forma especial de ésta. Postula que para el desarrollo completo del efecto terapéutico de la TEC, las convulsiones inducidas deben ser suficientemente generalizadas para incluir aquellos centros diencefálicos implicados en la regulación y la modulación de comportamientos apetitivos, los ritmos diurnos, la liberación hormonal y la homeostasis fisiológica²⁵. La predicción más fácilmente demostrable de esta hipótesis, es que las convulsiones inducidas por TEC que no se asocien a una taquicardia refleja bien desarrollada y a un pico en la tasa de gasto cardíaco (resultado de la estimulación del centro cardioacelerador a nivel diencefálico), se traducirán en una escasa respuesta clínica antidepresiva³⁷⁻³⁹.

Aunque la hipótesis de la generalización de la convulsión en la TEC se apoye en una poderosa combinación de aconte-

cimientos ictales e interictales, su confirmación requiere la demostración que dichos mecanismos son prerequisites necesarios para que tenga lugar la mejoría de la clínica depresiva, tras la aplicación de la TEC²⁵.

Modelo prefrontal

Sobre la base de las diferencias existentes en cuanto a dosis y eficacia al comparar la TEC unilateral y la bilateral, se ha propuesto la importancia de la distribución espacial de la densidad de carga y la iniciación de actividad convulsiva resultante. Mientras la TEC unilateral concentra la densidad de la carga en los dos tercios anteriores del hemisferio estimulado, la bilateral concentra los efectos en las regiones prefrontales²⁵.

La magnitud de las reducciones en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en regiones prefrontales específicas está relacionada con la eficacia de la TEC, y los respondedores a esta terapia tienen más probabilidades de presentar supresión postictal y de desarrollar actividad de onda lenta en el EEG, que los no respondedores. Gracias al refinamiento de las técnicas, ha aumentado la posibilidad de identificar redes funcionales específicas asociadas a la eficacia⁴⁰.

Se postula que la TEC unilateral derecha a alta dosis implica marcadas reducciones del FSC en la corteza prefrontal anterior. La TEC bilateral se caracteriza por un marcado gradiente anteroposterior, concentrado cerca del polo prefrontal donde es más probable que se inicien las convulsiones. Estas observaciones son importantes para clarificar las regiones cerebrales críticas para la eficacia del tratamiento, así como para entender la relación dosis-respuesta de la estimulación eléctrica^{34-36,40}.

El modelo prefrontal es el más simple y pragmático de los descritos anteriormente, por ello no puede explicar algunas características clínicas asociadas a la respuesta, que requieren modelos más complejos (p. ej., la relación entre la supresión postictal en el EEG y la mejoría clínica con TEC). La unión de los diferentes modelos permite dar un mayor sentido a las hipótesis neurofisiológicas, ya que éstos representan diferentes fases de la convulsión inducida por TEC: el modelo prefrontal especifica las regiones anatómicas críticas para el inicio de la convulsión y el modelo de la generalización de la convulsión especifica las diferentes características de la expansión de la crisis y la participación diencefálica²⁵.

Teoría anatómico-ictal

La teoría anatómico-ictal constituye una unificación de las hipótesis neurofisiológicas de la TEC. Su valor heurístico hace que tenga más posibilidades de ser correcta que sus componentes individuales por separado.

Postula que las crisis convulsivas desencadenadas por TEC, tendrán un mejor efecto clínico antidepressivo si se inician en las regiones prefrontales del cerebro y se extienden ampliamente hacia la corteza y la subcorteza, implicando los centros diencefálicos²⁵.

Hallazgos electrofisiológicos

En este apartado se describen los cambios que tienen lugar a nivel electroencefalográfico, los mecanismos implicados en la finalización de la convulsión y, por último, aspectos relacionados con la potenciación a largo plazo y neurogénesis.

Cambios electroencefalográficos

1. Electroencefalograma ictal

Durante el tratamiento con TEC, podemos observar unas fases electroencefalográficas típicas (v. fig. 1)^{1,41}:

- Línea basal. El EEG basal antes del estímulo puede ser notablemente diferente del EEG basal del paciente en vigilia, debido al anestésico administrado. A menudo consiste en una mezcla de actividad rápida y actividad lenta que puede ser de mayor amplitud que la observada durante la vigilia. El efecto varía dependiendo del grado de profundidad de la anestesia.
- Estimulación eléctrica. Durante este período la actividad EEG está bloqueada por la interferencia de la corriente de estímulo.
- Actividad preictal. Tras el estímulo eléctrico, puede observarse algunas veces un breve período preictal de actividad rápida de baja amplitud.
- Ritmo de reclutamiento epiléptico. Consiste en un período breve de actividad muy rítmica, de amplitud baja a moderada en el rango alfa o beta, que aparece tras la actividad preictal. Se cree que este fenómeno está asociado a los efectos sincronizantes de las proyecciones talamocorticales durante las fases tempranas de la generalización de la convulsión.
- Actividad de polipuntas. Frecuentemente, la fase más temprana que se logra observar en la convulsión está caracterizada por una actividad de polipuntas de alta frecuencia. Esta fase coincide con los componentes tónicos y clónicos tempranos de la respuesta motora y suele durar entre 10 y 15 s.
- Complejos de polipuntas y ondas lentas. Durante la fase clónica de la respuesta motora ictal, la actividad de polipuntas evoluciona a complejos repetitivos de polipuntas y ondas lentas, que son sincrónicos con los movimientos clónicos y que van disminuyendo en frecuencia a medida que progresa la fase clónica.
- Fase de finalización. La amplitud y la regularidad del patrón de polipuntas y ondas lentas disminuyen gradualmente. En algunos casos, la fase de polipuntas y ondas lentas puede terminar bruscamente.

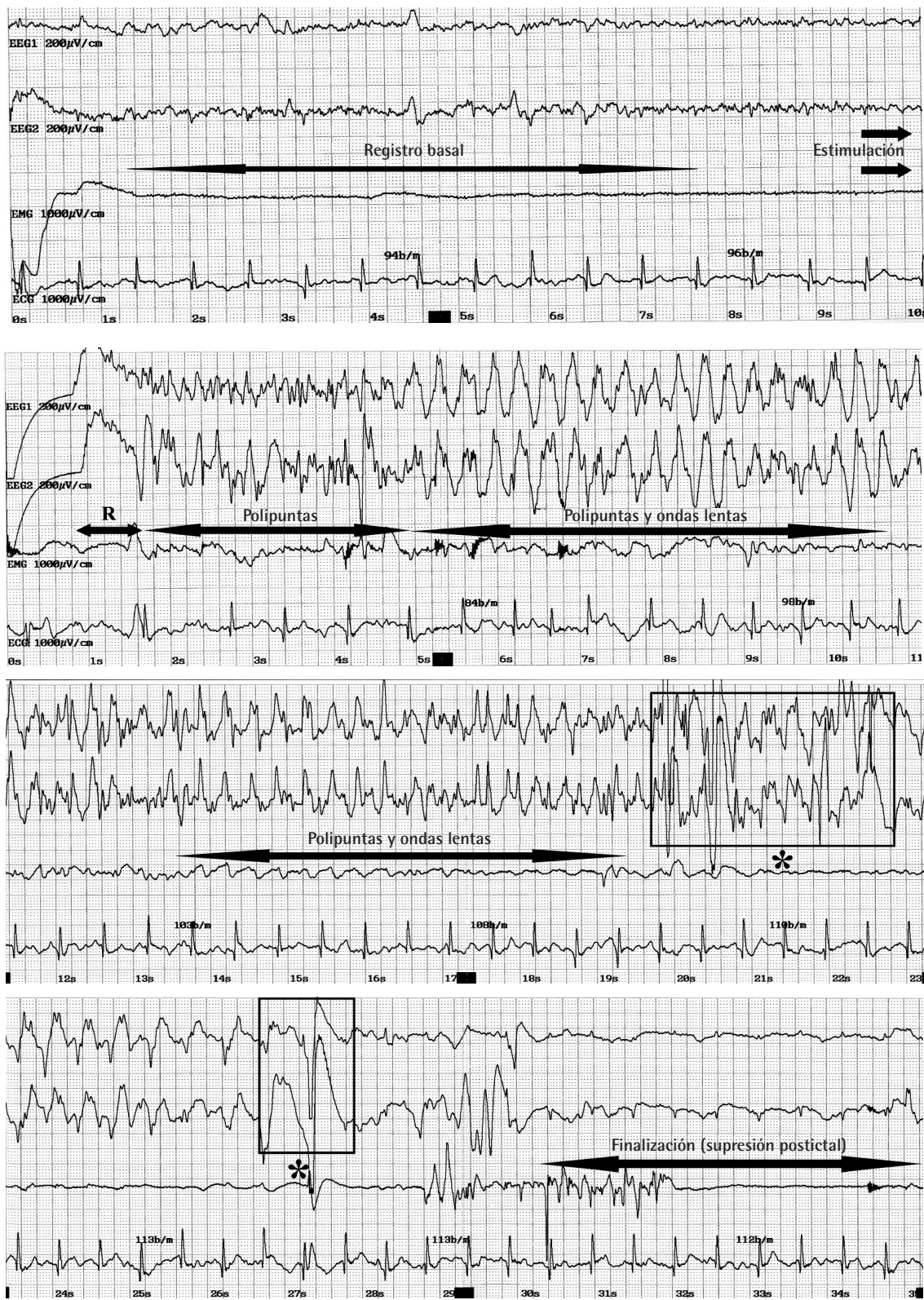


Figura 1

Registro electroencefalográfico de diferentes fases de la convulsión típica de la TEC.
 EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; ECG: electrocardiograma; R: fase de reclutamiento. Los asteriscos señalan artefactos en el registro provocados por el movimiento.
 Fuente: elaboración propia.

- Fase postictal. Comienza inmediatamente después de que la convulsión en el EEG haya terminado, produciéndose un aumento tanto en amplitud como en frecuencia y, por tanto, una aproximación a la línea basal preanestésica.

2. Electroencefalograma interictal

La TEC da lugar a cambios globales y topográficos en la actividad funcional cerebral. Durante el período postictal se produce un considerable aumento de la actividad de onda lenta (delta y theta) que refleja la extensión espacial de las poblaciones neuronales sujetas a inhibición^{42,43}. Es por ello que el EEG interictal tiende a hacerse más lento y de mayor amplitud con la administración de sucesivas sesiones de TEC, volviendo a la normalidad de 1 a 12 meses tras la finalización del tratamiento. La acetilcolina está involucrada en el desarrollo de estos cambios electroencefalográficos, que son un signo de que se han producido las convulsiones y de la persistencia de los efectos de las mismas^{44,45}.

Sackeim y sus colaboradores (1996)³² en un estudio randomizado para diferentes condiciones de aplicación de TEC a 62 pacientes con trastorno depresivo mayor, concluyen que la inducción de actividad de onda lenta en la corteza, está asociada a la eficacia de la TEC. Enfatizan en el gradiente anteroposterior y en el hecho que, tanto la reducción del FSC en la corteza prefrontal como el aumento de la actividad delta, se relacionan con la eficacia clínica.

Existen otros hallazgos importantes descritos por diferentes grupos de investigación^{7,9,46}: la supresión postictal es más profunda con la TEC bilateral que con la unilateral; las convulsiones con TEC bilateral tienen mayor amplitud EEG ictal, simetría, coherencia, regularidad morfológica y supresión postictal que con la TEC unilateral; el aumento de la dosis eléctrica y el emplazamiento bilateral de los electrodos correlacionan ambos positivamente con mayor voltaje y regularidad del EEG ictal, y la mayor supresión postictal de la actividad EEG se asocia a un desenlace del tratamiento más positivo.

Mecanismos de la finalización de la convulsión

Los mecanismos implicados en la finalización de las crisis convulsivas han sido descritos en base a estudios sobre epilepsia y en animales de experimentación. Los de mayor relevancia implican los canales de potasio, el cinc y el sistema gabaérgico.

- Canales de potasio dependientes de ATP (KATP). Se expresan a nivel pre y postsináptico en muchas regiones cerebrales. Su función está controlada por el estado metabólico de la neurona. Un descenso en la relación ATP: ADP activa estos canales, limitando la excitabilidad celular y la liberación de transmisores durante las fases de estrés metabólico. Estudios recientes ponen de manifiesto la importancia de los KATP en el control de la excitabilidad neuronal, la propagación de la convulsión y el control del umbral convulsivo⁴⁷.

- Canales de potasio activados por proteínas G. Su activación representa un importante mecanismo a través del que los neurotransmisores y los neuropéptidos regulan la excitabilidad neuronal. Se localizan a nivel pre y postsináptico y su activación reduce la liberación de transmisores y la respuesta a los *input* sinápticos⁴⁷.
- Ácido gamma-aminobutírico (GABA). Es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Debido a que múltiples experimentos han demostrado que las sustancias bloqueadoras de la neurotransmisión gabaérgica generan convulsiones en tejidos de control y a que diversos potenciadores del sistema gabaérgico tienen acciones antiepilépticas en pacientes humanos, se ha sugerido que la actividad gabaérgica evita las convulsiones. Del mismo modo, también se ha podido observar ampliamente que la activación de las sinapsis glutamatérgicas generan convulsiones^{48,49}. Se postula que el estado hipometabólico neural que sigue a la TEC se asocia y quizás está producido por un aumento en la transmisión gabaérgica²⁶.
- Cinc. Se concentra en determinadas vías excitadoras del SNC, especialmente en las fibras musgosas del hipocampo, donde se ha sugerido que modula la transmisión y la plasticidad sináptica. Bancila y sus colaboradores (2004), utilizando sinaptosomas de fibras musgosas de rata, aplicaron cinc en concentraciones microsomaes durante un episodio breve anóxico-hipoglucémico. Hallaron que, a través de la activación de los canales KATP presinápticos, el cinc protege las neuronas frente a la hiperexcitación, la liberación excesiva de transmisores y la excitotoxicidad. Postulan que el cinc probablemente actúa como un neuroprotector endógeno en condiciones patológicas como la epilepsia o la apoplejía⁵⁰.

Cambios en la plasticidad sináptica y potenciación a largo plazo

En los últimos años, muchas investigaciones sobre la neurobiología de la memoria se han centrado en un fenómeno electrofisiológico conocido como potenciación a largo plazo (PLP). Se trata de una forma experimentalmente inducida de plasticidad sináptica, fácilmente demostrable en el hipocampo, que constituye un aumento duradero de la fuerza sináptica excitatoria. Se ha propuesto como un mecanismo plausible en el sustrato neuronal del aprendizaje. Diversos experimentos han demostrado que la aplicación repetida de estimulación electroconvulsiva en ratas, produce un marcado bloqueo de la PLP en el hipocampo y en la neocorteza^{51,52}. Este mecanismo ha sido propuesto como posible causante de las afectaciones cognitivas y amnésicas que aparecen tras un ciclo de TEC⁵³.

Por otro lado, se postula que el efecto beneficioso de la TEC en el tratamiento de los trastornos depresivos agudos⁵⁴, puede estar relacionado con cambios en la plasticidad sináptica y bloqueo de los procesos de depresión a largo plazo a nivel estriatal⁵⁵.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existen diversos aspectos que limitan la validez empírica de los mecanismos de acción electrofisiológicos, tanto a nivel teórico como metodológico. El aumento sustancial del umbral convulsivo es una condición necesaria pero no suficiente para la respuesta a la TEC. Los pacientes en que la fisiopatología de su trastorno no esté relacionada con la excesiva desinhibición o excitación podrían no responder al tratamiento⁹. Como ya hemos visto, a lo largo del curso de tratamiento se producen toda una serie de cambios dinámicos. El efecto anticonvulsivo acumulado podría afectar de forma directa a la expresión de la convulsión, independientemente de los efectos producidos por la intensidad del estímulo eléctrico⁷.

Tras la revisión de la literatura acerca de los mecanismos de acción electrofisiológicos de la terapia electroconvulsiva podemos extraer las siguientes conclusiones generales: 1) existen datos que apoyan cambios electrofisiológicos, pero las diferentes teorías neurobiológicas no pueden ser contempladas de forma independiente debido a la complejidad de la función cerebral que implica la interacción de los sistemas bioquímico, hormonal y electrofisiológico; 2) la TEC posee propiedades anticonvulsivantes, siendo la terminación de la crisis un proceso inhibitorio activo esencial para su eficacia, propiciando toda una serie de mecanismos a nivel neuronal; 3) el umbral convulsivo es un filtro para muchos de los efectos neurobiológicos del estímulo eléctrico y sólo después de que haya sido rebasado existen relaciones consistentes entre la dosis eléctrica y los efectos conductuales⁹; 4) se postula que el bloqueo de la PLP que aparece tras la estimulación electroconvulsiva puede ser el mecanismo subyacente a las alteraciones cognitivas y amnésicas que aparecen con la aplicación de la TEC; 5) la multitud de hallazgos publicados sobre la TEC y estimulación electroconvulsiva, deben ser replicados para conseguir diferenciar los efectos primarios de aquellos que son secundarios y discernir cuales son realmente terapéuticos; 6) se requieren más experimentos que aumenten o bloqueen las propiedades anticonvulsivas de la TEC y determinen los efectos que se producen en su eficacia⁷; 7) el mayor conocimiento de los mecanismos de acción puede permitir el desarrollo de otras técnicas más eficaces basadas en los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

- Beyer JL, Weiner RD, Glenn MD. Terapia electroconvulsiva, un texto programado. Barcelona: Masson, 2001.
- Informe del comité elaborador de la American Psychiatric Association. La práctica de la terapia Electroconvulsiva. Barcelona: Ars Médica, 2002.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre la terapia electroconvulsiva. Madrid: EMISA, 1999. Disponible en: www.medicinainformacion.com/documentos/consensotec.pdf.
- Grover S, Mattoo SK, Gupta N. Theories on mechanism of action of electroconvulsive therapy. *German J Psychiatry* 2005;8:70-84.
- McDonald WM, Thompson TR, McCall WV, Zorumski CF. Terapia Electroconvulsiva. En: AF Schatzberg, CB Nemeroff (eds.). Tratado de psicofarmacología (p. 751-5). Barcelona: Masson, 2006.
- Bertolín JM, Sáez C, Hernández ME, Peiró S. Eficacia de la terapia electroconvulsiva: revisión sistemática de las evidencias científicas. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32(3):153-65.
- Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999;15(1):5-26.
- McDonald WM, McCall WV, Epstein CM. Electroconvulsive therapy: sixty years of progress and a comparison with transcranial magnetic stimulation and vagal nerve stimulation. En: KL Davis, DS Charney, JT Coyle (eds.). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress* (p. 1097-108). New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- Arrufat F, Bernardo M, Navarro V, Salva J. Relación entre las propiedades anticonvulsivantes de la TEC y su acción terapéutica. *Arch Neurobiología* 1997;600(1):37-54.
- Mann JJ. Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *J ECT* 1998;14(3):172-80.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- Clarke M, Oxman AD, editores. Manual de Revisores Cochrane 4.1.6 [actualización enero de 2003]. <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>.
- Guyton AC, Hall JE. Potenciales de membrana y potenciales de acción. En: Guyton AC, Hall JE (eds.). Tratado de fisiología médica (p. 61-78). Madrid: McGraw-Hill, 1996.
- Zyss T, Zieba A, Krawczyk A. Electricity of electroconvulsive therapy. *J Tech Phys* 2002;43(4):543-61.
- Enderle JD, Staton RD, Gerst JW, Barr CE, Brumback RA. The electroencephalographic pattern during electroconvulsive treatment. *Clin Electroencephalogr* 1986;17:66-77.
- Swartz CM, Larson G. ECT stimulus duration and its efficacy. *Ann Clin Psychiatry* 1989;1:147-52.
- Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Malitz S. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated low-dose ECT. *Am J Psychiatry* 1987;144:1449-55.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Mody BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;328:839-46.
- Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biol Psychiatry* 1995;37:777-88.
- Chung KF. Determinants of seizure threshold of electroconvulsive therapy in Chinese. *J ECT* 2006;22(2):100-2.
- Miller AL, Faber RA, Hatch JP, Alexander HE. Factors affecting amnesia, seizure duration, and efficacy in ECT. *Am J Psychiatry* 1985;142:692-6.
- Wagner KJ, Möllenberg O, Rentrop M, Werner C, Kochs EF. Guide to anaesthetic selection for electroconvulsive therapy. *CNS drugs* 2005;19(9):745-58.
- Fredman B, d'Etienne J, Smith I, Husain MM, White PF. Anesthesia for electroconvulsive therapy: effects of propofol and methohexital on seizure activity and recovery. *Anesth Analg* 1994;79(1):75-9.

24. Gilabert E, Rojo E, Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J ECT* 2004;20(4):242-7.
25. Abrams R. Neurobiological correlates and mechanisms. En: Abrams R. *Electroconvulsive therapy*, 4th edition. New York: Oxford University press, 2002.
26. Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S, Resor SR. Anticonvulsant and antidepressant properties of ECT: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry* 1983;18:1301-10.
27. Post RM, Putnam F, Uhde TW, Weiss SR. Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant. Implications for its mechanism of action in affective illness. *Ann N Y Acad Sci* 1986;462:376-88.
28. Fink M. How does convulsive therapy work? *Neuropsychopharmacology* 1990;3(2):73-82.
29. Ríos B, Vicente N. Mecanismo de acción de la terapia electroconvulsiva en la depresión. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(3):199-207.
30. Sackeim HA, Mukherjee S. Neurophysiological variability in the effects of the ECT stimulus. *Convuls Ther* 1986;2(4):267-76.
31. Sackeim HA. Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994;30(3):281-308.
32. Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, et al. The Effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:814-24.
33. Nobler MS, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Mukherjee S, Schnur DB, et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(11):884-97.
34. Nobler MS, Sackeim HA. Mechanisms of action of electroconvulsive therapy: functional brain imaging studies. *Psychiatry Annals* 1998;28:23-9.
35. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell C, Sackeim HA, Mann JJ. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001;158:305-8.
36. Sackeim HA. Convulsant and anticonvulsant properties of electroconvulsive therapy: towards a focal form of brain stimulation. *Clin Neurosci Res* 2004;4:39-57.
37. Swartz CM. Electroconvulsive therapy (ECT) stimulus charge rate and its efficacy. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6(3):205-6.
38. Swartz CM, Manly DT. Efficiency of the stimulus characteristics of ECT. *Am J Psychiatry* 2000;157(9):1504-6.
39. Swartz CM. Physiological response to ECT stimulus dose. *Psychiatry Res* 2000;97(2-3):229-35.
40. Prudic J. Electroconvulsive therapy. En: Sadock BJ, Sadock VA, editores. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (p. 2971). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
41. Weiner RD, Coffey CE, Krystal AD. The monitoring and management of electrically induced seizures. *Psychiatr Clin North Am* 1991;14(4):845-69.
42. Sackeim HA, Luber B, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS. Electrophysiological correlates of the adverse cognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2000;16(2):110-20.
43. Neuhaus AH, Gallinat J, Bajbouj M, Reischies FM. Interictal slow-wave focus in left medial temporal lobe during bilateral electroconvulsive therapy. *Neuropsychobiology* 2005;52(4):183-9.
44. Fink M. Cholinergic aspects of convulsive therapy. *J Nerv Ment Dis* 1996;142:475-84.
45. Fink M. The next challenge: the mode of action of ECT. *Convuls Ther* 1993;9(3):192-7.
46. Krystal A, Weiner R, Mc Call, Shelp F, Arias R, Smith P. Effects of ECT stimulus dose and electrode placement on the ictal electroencephalogram: an intraindividual crossover study. *Biol Psychiatry* 1993;34:759-67.
47. Wickenden AD. Potassium channels as anti-epileptic drug targets. *Neuropharmacology* 2002;43(7):1055-60.
48. Cossart R, Bernard C, Ben-Ari Y. Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signaling in epilepsies. *Trends Neurosci* 2005;28:108-15.
49. De Cabo de la Vega C, Villanueva Hernandez P, Prieto Martin A. The neurochemistry of epilepsy, inhibitory neurotransmission and experimental models: new perspectives. *Rev Neurol* 2006;42(3):159-68.
50. Bancila V, Nikonenko I, Dunant Y, Bloc A. Zinc inhibits glutamate release via activation of pre-synaptic KATP channels and reduces ischemic damage in rat hippocampus. *J Neurochem* 2004;90:1243-50.
51. Stewart C, Reid I. Electroconvulsive stimulation and synaptic plasticity in the rat. *Brain Res* 1993;620(1):139-41.
52. Stewart C, Jeffery K, Reid I. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation. *Neuroreport* 1994;5(9):1041-4.
53. Rami-Gonzalez L, Bernardo M, Boget T, Salamero M, Gil-Verona JA, Junque C. Subtypes of memory dysfunction associated with ECT: characteristics and neurobiological bases. *J ECT* 2001;17(2):129-35.
54. Valentí M, Benabarre A, Bernardo M, García-Amador M, Amann B, Vieta E. La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión bipolar. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(3):199-207.
55. De Murtas M, Tatarelli R, Girardi P, Vicini S. Repeated electroconvulsive stimulation impairs long-term depression in the neostriatum. *Biol Psychiatry* 2004;55:472-6.