

Mecanismo de acción de la terapia electroconvulsiva en la depresión

RÍOS, B. y VICENTE, N.*

Servicio de Psiquiatría. Hospital de Móstoles * SSM de Torrejón de Ardoz.

Mechanism of action of electroconvulsive therapy in depression

Resumen

El conocimiento de la eficacia terapéutica del tratamiento electroconvulsivo se remonta a hace 60 años. Desde entonces, se han realizado importantes esfuerzos de investigación para conocer el mecanismo de acción por el cual la TEC ejerce su efecto terapéutico.

En el presente trabajo se realiza una revisión de las diferentes hipótesis que se han ido proponiendo en relación con el mecanismo de acción de la TEC y de los numerosos hallazgos neurofisiológicos que se piensa están implicados en su efecto terapéutico.

Palabras clave: Mecanismo de acción. Bases neurobiológicas. Tratamiento electroconvulsivo.

Summary

The knowledge of the therapeutic efficacy of the electroconvulsive therapy (ECT) dates back to the forties. Since then important investigation efforts have been carried out, to analyze the mechanism of action by which the ECT achieves its therapeutic effect.

The present work reviews the different hypothesis that have been related to the mechanism of action of the ECT, as well as the large neurophysiological findings, believed to be involved in its therapeutic effect.

Key words: Mechanism of action. Neurobiological basis. Electroconvulsive treatment.

La TEC desde su introducción y utilización en 1938 por Ugo Cerletti ha sido objeto de grandes entusiasmos, así como de una crítica feroz, basada fundamentalmente en una información incorrecta y en la utilización de datos fuera de contexto.

Siguiendo a Fink diremos que la TEC «consiste en la inducción de crisis de gran mal, crisis convulsivas controladas, usualmente a intervalo de días (2-3 veces por semana) para conseguir un cambio en el estado mental alterado de ciertos pacientes». Un curso completo de tratamiento consiste en 6-12 sesiones.

Hoy por hoy, y después de más de 60 años de uso, tenemos que admitir que la TEC sigue siendo un tratamiento insustituible. Debido a su eficacia (así en la depresión severa se consigue una mejoría considerable en el 80% de los casos), a su alto índice de seguridad (como lo indican las cifras de mortalidad general con TEC que son de 0,002 a 0,004% por tratamiento y de 0,01 a 0,03% por paciente) y a la gran rapidez de acción, que disminuye el sufrimiento del paciente, y acorta la duración de los ingresos.

En los últimos años ha habido un notable incremento en la investigación relacionada con la TEC, la renovación del interés clínico ha conducido a un mayor número de profesionales dedicados «a los avances de la TEC». La creación de la Asociación de Terapia Convulsi-

va (Association for Convulsive Therapy), y de revistas especializadas (Convulsive Therapy) es una prueba de ello. También las innovaciones en la técnica, la posibilidad de empleo como tratamiento de mantenimiento en los trastornos afectivos y los hallazgos de otras posibles indicaciones son una muestra del interés que está despertando.

Después de más de 60 años de historia de la terapia electroconvulsiva, de las más de cien teorías que han sido propuestas para explicar sus mecanismos de acción y de los importantes esfuerzos de investigación con numerosos estudios en animales y en humanos, todavía no se ha encontrado una explicación clara y detallada de cómo la TEC ejerce su efecto terapéutico.

A través de las investigaciones realizadas se ha podido llegar a conocer las condiciones necesarias y suficientes para que la TEC ejerza sus efectos terapéuticos, y esto a su vez ha generado nuevas y prometedoras investigaciones. Pero a pesar de todo ello, las modernas teorías sobre el modo de acción de la TEC, no han ido más allá de las que se proponían en los años sesenta.

Las dificultades para el conocimiento de los mecanismos de acción de la TEC estriban en varios puntos:

1. Investigación animal. La mayor parte de los estudios sobre los correlatos neurobiológicos de las crisis inducidas eléctricamente han sido realizados en animales.

Aunque los cerebros animales son, por supuesto, más fáciles de estudiar, y por tanto de facilitar el entendimiento neuroquímico de actuación de la TEC, se requiere un mayor conocimiento de los datos obtenidos, ya que abundan los resultados discrepantes y las pocas observaciones consistentemente replicadas en animales, no pueden ser generalizadas al hombre.

Así, se ha observado que las crisis inducidas eléctricamente generan en el hombre y en los roedores efectos opuestos sobre distintos parámetros neurobioquímicos tales como los receptores beta-adrenérgicos (1), los receptores 5HT₂ (2) y los niveles basales postcríticos de naloxona y prolactina (3).

Por lo tanto, los datos obtenidos en animales «normales» no pueden ayudar a explicar cómo la terapia electroconvulsiva actúa en pacientes mentalmente enfermos, esto es, no pueden trasladarse los datos obtenidos en animales de experimentación «sanos» o con alteraciones conductuales que son equiparadas a síntomas depresivos, con las alteraciones que se producen en el cerebro de enfermos con un trastorno tan típicamente humano como es la depresión.

2. Gran cantidad de información. Revisando la literatura actual podemos observar la gran cantidad de datos existentes en relación con las alteraciones encontradas en las concentraciones de substancias cerebrales y de sus receptores en animales de experimentación sometidos a crisis inducidas eléctricamente. Al ir apareciendo técnicas de laboratorio cada vez más precisas, muchos de estos datos son difíciles de replicar, e incluso en otras ocasiones se descubre que la interpretación de los hallazgos del mecanismo de acción de la TEC ha sido precipitada o hipervalorada.

3. Dificultades técnicas de estudios neurobiológicos y de receptores. Las dificultades en la valoración de los resultados obtenidos pueden ser influenciados por múltiples variables, así unos investigadores encuentran incrementos de los niveles de GABA en todas las áreas del cerebro de la rata, excepto en el núcleo acumbens e hipocampo, tras la colocación intrauricular del electrodo, pero si éste se coloca transcornealmente, los niveles de GABA se incrementan en hipocampo, cortex frontal, hipotálamo y bulbo olfatorio, lo que conduce a la conclusión de que la activación neuronal puede depender del emplazamiento de los electrodos.

4. Investigación humana. Existe gran cantidad de información en relación con los cambios encontrados a nivel neurobiológico con la TEC. La mayor dificultad estriba en diferenciar los hallazgos fundamentales de los claramente secundarios y en intentar discernir cuáles de estos cambios pueden estar relacionados con el efecto antidepressivo y cuáles son irrelevantes. También hay que tener en cuenta la dificultad para diferenciar los cambios relacionados con la mejoría de la sintomatología, de los debidos a la propia acción de la TEC (3).

5. Tamaño de las muestras. Los estudios realizados en pacientes tratados con TEC cuentan con un reducido número de casos y los datos obtenidos son analizados con múltiples pruebas estadísticas sin las correcciones

TABLA I Mecanismos de acción

Teorías psicológicas

- Efecto placebo.
- Miedo castigo y desensibilización.
- Negación de la enfermedad.
- Alteraciones cognitivas.

Teorías neurobiológicas

- Anticonvulsiva.
- Neuroendocrina.
- Neurotransmisores.

adecuadas, dando lugar a resultados poco consistentes, que son difundidos rápidamente y utilizados como base para nuevas investigaciones.

A pesar de todas estas dificultades vamos a revisar las diferentes teorías que se han propuesto para considerar los posibles mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva (tabla I).

MECANISMO DE ACCIÓN

En el año 1948 Major Gordon, al revisar los mecanismos de acción de la TEC, encontró 27 hipótesis neurobiológicas y 23 psicológicas, desde entonces, y como veremos más adelante, las hipótesis psicológicas se han ido desacreditando progresivamente. Mediante los estudios en animales y en humanos sabemos que la TEC tiene múltiples y profundos efectos sobre los sistemas neurobiológicos cerebrales, dando lugar a numerosas hipótesis neurofisiológicas, neuroendocrinas y neuroquímicas que compiten entre sí y están en continua investigación (4).

TEORÍAS PSICOLÓGICAS DE LA EFICACIA DE LA TEC

1. Efecto placebo. Las teorías psicológicas iniciales sugerían que la eficacia terapéutica de la TEC estaba basada en el efecto placebo secundario a las características extraordinarias del tratamiento (paso de corriente eléctrica a través del cerebro, pérdida de conciencia y convulsiones tónico-clónicas), a las expectativas que despertaba en los profesionales y que a su vez éstos transmitían al paciente y a los familiares.

Esta teoría fue eliminada tras la realización de estudios comparativos de TEC real frente a TEC simulada (sólo anestesia) que establecían que la efectividad antidepressiva de la TEC real era superior a la eficacia de la TEC simulada (5). La eficacia de la TEC simulada es atribuida a la acción de la medicación anestésica repetida y se apoya en los resultados obtenidos utilizando dosis diferentes de un anestésico (con 1 mg/kg de peso de metohital se obtienen mejorías en el 20% de los casos, mientras que con 1,5 mg/kg de peso la mejoría asciende al 40%). Por otra parte hay que tener en cuenta que los pa-

TABLA II Hallazgos postcrisis neuroendocrinos

• Prolactina	→	Aumento.
• TRH	→	Aumento, disminución, igual.
• ACTH	→	Aumento.
• Cortisol	→	Aumento.
• CRF	→	Disminución.

cientes tratados con TEC, previamente han recibido múltiples tratamientos, por lo tanto el efecto placebo ya habría tenido posibilidades de manifestarse.

2. Miedo, castigo y desensibilización. Esta teoría está apoyada en el hecho de que algunos pacientes que mejoraban con TEC, lo valoraban como un castigo, algo amenazante, como un estrés abrumador (6, 7), y esta valoración fue interpretada por algunos autores como «la satisfacción mediante el castigo de las necesidades de autodestrucción del paciente» y por otros como «una movilización adaptativa con cambios readaptativos».

Esta teoría ha sido desacreditada tras la modificación de las condiciones del tratamiento (anestesia, relajantes musculares...) y los estudios doble ciego de TEC real frente a TEC simulado. Además hay que tener en cuenta que los pacientes al ser informados sobre la TEC, experimentan miedo al inicio del tratamiento, y éste va desapareciendo a lo largo del mismo.

Los pacientes sometidos a tratamientos sucesivos manifiestan menos miedo en los retratamientos, sin disminuir las tasas de respuesta. Freeman y Kendell (8) estudiaron la evolución de un grupo de pacientes sometidos a TEC durante un año y observaron que el 80% referían someterse al tratamiento «con la misma inquietud que les produce ir al dentista».

3. Negación de la enfermedad. Este mecanismo se sustenta en que la TEC aumenta la anosognosia y que ésta conlleva la mejoría de la enfermedad (9). Esta teoría está basada en la observación de que algunos pacientes con daño cerebral desarrollaban anosognosia (10). Al igual que las anteriores, esta teoría tampoco tiene base de sustentación, ya que la relación entre la sensación subjetiva de enfermedad y la severidad clínica de la misma es muy poco equiparable y, por otra parte, la conciencia de enfermedad aumenta con la mejoría de la sintomatología (11).

4. Alteraciones cognitivas. Existen numerosas teorías que sugieren que la base de la eficacia de la TEC está basada en la producción de alteraciones cognitivas, por una parte la desorientación y la confusión, y por otra las alteraciones amnésicas.

Después de la crisis se produce un período de desorientación variable que oscila entre varios minutos a algunas horas, o incluso puede durar varios días (12, 13). La colocación de los electrodos, la forma de las ondas, la intensidad del estímulo, influyen en la aparición y duración de la desorientación postictal. Algunos autores han argumentado que este síndrome mental orgánico es una condición previa para la eficacia de la TEC (14). Tras el

tratamiento el enfermo se presenta menos deprimido al manifestar la «euforia orgánica o la placidez que acompaña al daño cerebral» (15).

Existen numerosos estudios neuropsicológicos que demuestran que el nivel de atención, concentración y el aprendizaje (memoria inmediata) aumentan poco después de una serie completa de electroshock y este aumento es proporcional a la mejoría clínica del cuadro (16), lo cual se opone a las teorías que proponen el efecto cognitivo grosero como base para la respuesta terapéutica.

La TEC produce amnesia anterógrada y retrógrada. Las alteraciones de memoria anterógrada desaparecen rápidamente en el curso del tratamiento y no existen estudios que demuestren una duración mayor de 10 días post-tratamiento (16).

Los déficits retrógrados son más persistentes y pueden manifestarse durante semanas o meses, y así algunos autores han expuesto que la amnesia retrógrada para la información personal relevante o sucesos con importante carga afectiva es importante para la eficacia de la TEC (17, 18). Sin embargo, existen múltiples estudios que manifiestan la falta de relación entre la eficacia clínica y la intensidad de las alteraciones de memoria retrógrada (16).

No existe ninguna evidencia que la TEC produzca daño cerebral en las investigaciones realizadas en humanos y animales.

En los estudios realizados con TC y RNM cerebral en pacientes tratados con TEC, no se han evidenciado alteraciones estructurales cerebrales, tampoco se han obtenido datos de daño cerebral en las autopsias de pacientes fallecidos durante el tratamiento electroconvulsivo, ni se ha objetivado pérdida neuronal en enfermos sometidos a intensos y prolongados cursos de TEC.

En tratamientos de semanas de duración, los déficits cognitivos para aprendizaje de nueva información no pueden ser demostrados mediante tests neuropsicológicos. Los pacientes mejoran de dichos déficits con la recuperación de la depresión.

La abundante literatura en modelos animales de epilepsia y en pacientes epilépticos, prueba que crisis extremadamente prolongadas, como las observadas en estatus epilépticos, constituyen un mínimo riesgo para producir alteraciones estructurales cerebrales. En condiciones de adecuada oxigenación y relajación muscular se requieren un total de varias horas continuas de actividad de crisis en primates para producir daño isquémico cerebral. En los estudios realizados con microscopía electrónica, en crisis repetidas de larga duración no se ha evidenciado daño histológico, incluso a nivel subcelular.

En resumen, con las modernas técnicas de estudio no se han objetivado alteraciones de daño estructural cerebral como resultado del TEC (tabla II).

TEORÍAS NEUROBIOLÓGICAS

La investigación en las últimas décadas ha facilitado numerosa información sobre los cambios específicos en

neurobiología producidos por la TEC. La clásica investigación de Ottosson (19) usando lidocaína, modificó la TEC y ayudó a establecer la crisis como algo crucial para la eficacia de la misma.

La ineficacia de la estimulación subconvulsiva y la disminución de la eficacia de la TEC al bloquear la convulsión con lidocaína, son hallazgos que sustentan la idea de que la convulsión generalizada es uno de los componentes necesarios del proceso terapéutico.

Sin embargo, hay que considerar la posibilidad de que la estimulación eléctrica de las estructuras cerebrales profundas (diencéfalo) tenga efectos antidepresivos pronunciados, independientemente de la provocación de una convulsión. Con las técnicas actuales de tratamiento, el único modo de conseguir una estimulación suficiente de las estructuras profundas es utilizar intensidades de corriente que al estimular el tejido superficial producen convulsiones. La respuesta fisiológica a la estimulación eléctrica se altera con la utilización de lidocaína, ya que ésta eleva el umbral convulsivo (15). Se podría plantear la hipótesis de que la reducción de la eficacia asociada con el uso combinado de lidocaína y TEC no se debe al bloqueo de las convulsiones, sino a una menor respuesta a la estimulación eléctrica en las estructuras profundas, de forma muy similar a lo que sucede con la elevación del umbral convulsivo mediante agentes farmacológicos.

Desde el punto de vista neurobiológico existen tres teorías diferentes para explicar el mecanismo de acción de la TEC.

1. La teoría anticonvulsiva
2. La teoría neuroendocrina
3. La teoría de los neurotransmisores

TEORÍA ANTICONVULSIVA

La convulsión es necesaria para la eficacia de la TEC, pero sin embargo no es suficiente para explicar la misma, por lo tanto tenemos que 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 (20, 21). 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 del TEC.

La teoría anticonvulsiva está basada en atribuirle al tratamiento electroconvulsivo un efecto anticonvulsivante. Se ha establecido que la TEC tiene potentes propiedades anticonvulsivas (22), entre las que se incluyen el aumento del umbral convulsivo que tiene lugar durante la aplicación de la TEC, la disminución progresiva de la duración de la convulsión, las reducciones regionales y/o globales del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y del índice metabólico cerebral (IMC) y la inducción de una actividad de onda lenta en el EEG. Existen pruebas de que en

pacientes epilépticos la frecuencia de convulsiones espontáneas disminuye después del tratamiento electroconvulsivo, lo que podría ser de utilidad en la epilepsia resistente a tratamiento farmacológico (23-25). Se ha sugerido que las alteraciones en la concentración y/o dinámica de neurotransmisores y péptidos podrían constituir la base neuroquímica de estos efectos, incluido el ácido gammaaminobutírico (GABA), opioides endógenos, monoaminooxidasa endógena, la adenosina, la substancia P y la colecistoquinina (CCK) (26).

Isaac y Swanger (27) y Holaday et al (28) demostraron que el FSC de un animal estimulado con TEC e inyectado en el sistema ventricular de un animal no estimulado, daba como resultado un aumento del umbral convulsivo. Tortella y Long (29) mostraron que esta transferencia del efecto anticonvulsivante puede bloquearse mediante el tratamiento previo con naloxona. Así pues, tendría un enorme interés determinar, en el ámbito de la investigación clínica, si el progresivo aumento del umbral convulsivo, u otros efectos anticonvulsivantes, resultan mitigados por antagonistas opiáceos exógenos, y la influencia de este hecho sobre la eficacia.

Los resultados de las investigaciones iniciales que examinan el FSC y el IMC sugieren que los cambios observados tras la aplicación de la TEC son abundantes y continuados. No obstante, los efectos han sido investigados únicamente a nivel de la corteza, mientras que las técnicas de análisis de imagen de alta resolución permitirían en la actualidad la determinación de los efectos de la TEC sobre las redes subcorticales. Según un estudio realizado por Nobler et al (30) que se limita a evaluar el FSC cortical, existe una fuerte covariación respecto a la magnitud de los descensos del FSC en el tejido frontal anterior en relación con la respuesta a la TEC. Por último, este tipo de investigación puede mostrar las regiones cerebrales candidatas como áreas diana para la intervención. La alteración, a nivel experimental, de la topografía de los descensos metabólicos constituye un medio de ensayo novedoso para comprobar la importancia de determinados sistemas funcionales del cerebro en relación con los efectos antidepresivos de la TEC.

TEORÍA NEUROENDOCRINA

Los síntomas de la depresión como el apetito, el sueño, el impulso sexual, los ritmos circadianos, reflejan alteraciones hipotalámicas, y las evaluaciones neuroendocrinas basales también son compatibles con una función hipotalámica alterada. Dado que el tratamiento restablece la función hipotalámica anormal, varios autores han sugerido que la acción fundamental de la TEC se produce en el diencéfalo y se manifiesta mediante efectos complejos en los distintos péptidos hipotalámicos y hormonas hipofisarias.

El resultado neuroendocrino más consistente de la TEC es la elevación de los niveles séricos de prolactina postictal, que incrementa de 10 a 50 veces su nivel basal a los 10-20 segundos del estímulo eléctrico, con retorno

a su nivel previo en dos horas (31, 32). Este hecho ha sido también observado por algunos autores en pacientes con crisis epilépticas espontáneas pero no en pacientes con crisis histéricas (31).

La liberación de prolactina inducida por TEC está en función de la duración de la crisis para algunos autores (33) pero no para otros (3). Balldin (33) propuso la liberación de prolactina como marcador de actividad crítica porque correlacionaba significativamente con la crisis motora y no con la duración del estímulo, sin embargo otros autores han encontrado variaciones en la liberación de prolactina en función de la intensidad del estímulo y de la colocación de los electrodos (34).

La liberación de prolactina inducida por la TEC no es bloqueada por la naloxona, lo que implica que el mecanismo no está en relación con receptores opioides (35). No está influenciado por la fentolamina, por lo que no es un fenómeno alfa-adrenérgico. Tampoco es bloqueada por la ketanserina o la ritanserina, lo que implica que no está mediada por los 5HT₂ (36). La metysergida, un bloqueante no selectivo de receptores de serotonina que tiene propiedades dopaminérgicas, atenúa la liberación de prolactina inducida por TEC, lo que sugiere que esta liberación está mediada por 5HT₁ o es secundaria a mecanismos agudos dopaminérgicos (37). El aumento de prolactina y LH sin aumento de FSH apoyaría la posible acción antidopaminérgica y, por otra parte, el aumento de prolactina y ACTH sin alteración de la LH o TSH reflejaría la activación de neuronas serotoninérgicas (38).

La disminución de la liberación de prolactina a través de las sucesivas sesiones de TEC sugiere un incremento en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos hipofisarios postsinápticos, lo que explicaría las discinesias durante la TEC y la necesidad de reducir la dosis de L-Dopa en enfermos de Parkinson sometidos a TEC, además del efecto favorable de la TEC en las manifestaciones motoras del Parkinson (33).

La TEC produce efectos complejos sobre la TRH, así se han descrito aumento (39), disminución (40), o invariabilidad (41). La liberación de TSH tras la primera y la última sesión de una tanda de TEC disminuye progresivamente (42). También se han encontrado resultados contradictorios en la respuesta de la TSH a la TRH tras la TEC. Algunos autores han comunicado incrementos uniformes de la concentración de TRH tras la aplicación del ECS (electroshock) en determinadas regiones cerebrales y otros han encontrado aumentos de RNAm de TRH en el *luciferus ceruleus* de las ratas sometidas a varias sesiones de ECS (43).

Algunos estudios sugerían que los pacientes deprimidos presentaban una respuesta mitigada de TSH a la TRH y que la presencia de este cambio predecía la remisión de la depresión a largo plazo. Estudios más recientes no han conseguido reproducir esta observación y en caso de que se produjera algún cambio, se trata de un aumento autolimitado de la respuesta tras la TEC (39, 44, 45). Stern et al (46) sugieren que si se añade T₃ a la TEC puede mejorar la respuesta clínica y disminuir los efectos secundarios cognitivos.

Desde finales de los años sesenta se sabe que los niveles de cortisol en plasma están elevados acompañando al estrés de la enfermedad depresiva. La recuperación de la sintomatología conlleva la vuelta a la normalidad de los niveles plasmáticos de cortisol. Las investigaciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, tras el tratamiento electroconvulsivo, reflejan una disminución de hormona liberadora de corticotropina y aumento inmediato y autolimitado de cortisol. Estos cambios van mitigándose a lo largo del curso de tratamiento y no se modifican al reducir los aspectos motores de la convulsión mediante el bloqueo por fenitoina. El TEC produce un incremento postictal de los niveles plasmáticos de corticotropina y cortisol. Con la finalización del «curso de tratamiento», los niveles de cortisol disminuyen, independientemente de la mejoría del cuadro depresivo. La prueba de supresión de la dexametasona (DST) no ha sido útil para predecir el resultado de la TEC a corto plazo e incluso parece que la TEC podría invertir la respuesta del test de supresión de la dexametasona (47, 48). Los cambios en la respuesta de la DST son, al parecer, independientes del resultado clínico.

Los niveles de hormona de crecimiento según algunos autores disminuyen o no cambian inmediatamente después de la TEC (32, 49, 50), aunque existen también otros autores que han encontrado resultados diferentes.

Según Whalley et al (49) la TEC produce la liberación de vasopresina y oxitocina, aumentando los niveles plasmáticos de los mismos. Más tarde estos mismos autores encontraron que este efecto disminuía a lo largo del curso de tratamiento. Scott et al (50) y Whalley et al (38) refirieron que la liberación de neurofisinas liberadas por la TEC correlacionaba con la mejoría de la depresión, pero no con la duración de la crisis (50, 51).

El nivel del metabolito E₂ de la prostaglandina en plasma aumenta significativamente en todos los momentos post TEC. El aumento máximo (50%) se alcanza a los 15-30 minutos y no cambia a lo largo del curso del tratamiento (52). Estas variaciones no se han observado en TEC simuladas.

Otros estudios han demostrado que la TEC produce una liberación de endorfinas aumentando los niveles plasmáticos basales postictales. El sistema endorfinico participa directamente en el mecanismo neurobiológico de la acción de la TEC, como lo sugieren la participación de los opioides endógenos en la terminación de la crisis inducida por TEC, la reducción en el umbral convulsivo, y la disminución de la crisis a lo largo de un curso de tratamiento (29).

En resumen, la teoría neuroendocrina sugiere que la TEC induce liberación de sustancias neuroendocrinas implicadas en el efecto terapéutico. La sustancia responsable de este efecto terapéutico todavía no está aislada. Se ha propuesto la posibilidad de que un neuropéptido antidepressivo putativo «antidepressin o euthymesin» se liberaría desde el hipotálamo durante las crisis producidas por la TEC y esta sustancia ejercería los efectos beneficiosos sobre los trastornos del humor de una forma similar a la del modelo diabetes/insulina (53).

TEORÍA DE LOS NEUROTRANSMISORES

Esta teoría sugiere que la TEC actúa de una manera similar a como lo hacen los antidepresivos, mejorando los déficits de neurotransmisores en sistemas relevantes del cerebro. Sin embargo algunos autores argumentan que los mecanismos de acción de estas modalidades de tratamiento son completamente distintos, ya que la TEC es eficaz en determinados trastornos, donde la monoterapia con fármacos antidepresivos no ha demostrado su eficacia, como son las depresiones psicóticas, los estados maníacos o la esquizofrenia (54).

Específicamente se sabe que la TEC potencia la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y adrenérgica (55).

Sistema dopaminérgico

Estudios en animales han demostrado un aumento de la sensibilidad a agonistas dopaminérgicos tras electroshock (ECS) de repetición. Esta hipersensibilidad no se debe a cambios en la síntesis, metabolismo o en el turnover de la dopamina (56).

No se han encontrado variaciones en el ácido homovanílico (AHV) en orina como consecuencia del ECS, sin embargo, este metabolito urinario de la dopamina, no es un indicador válido del metabolismo central del neurotransmisor. Estudios de AHV en plasma han hallado ligeros, pero no duraderos, incrementos del mismo (32, 57). Los estudios en LCR muestran un incremento de AHV, después de una única crisis inducida eléctricamente, pero no un efecto duradero (58). Rudorfer et al (59) encontraron un aumento significativo de AHV en LRC, que persistía una semana después de un curso de ECS.

Los niveles de prolactina están regulados por la dopamina en las vías tuberoinfundibulares, el TEC produce un incremento de prolactina (como ya se ha mencionado en la teoría neuroendocrina), pero autores como Devanand (57) no han encontrado relación entre los niveles de prolactina y otros índices de función dopaminérgica. Sin embargo Balldin et al (33), hallan un incremento de la respuesta de prolactina inducida por apomorfina, dato no confirmado por el estudio de Christie et al (60).

Costain et al (61) encuentran un aumento en la respuesta de hormona de crecimiento a la apomorfina, después de una serie de ECS, lo que sugeriría un mecanismo dopaminérgico. Este hecho no ha sido replicado por Balldin et al (33) y Christie et al (60).

Berrios y Canagasabay (62) encuentran un aumento del parpadeo ocular (reflejo mediado por la dopamina) tras TEC, lo que implica un incremento de la función dopaminérgica central.

El hecho de que el ECS aumente los efectos de inyecciones de dopamina directamente en el cerebro sugiere una localización postsináptica de la hipersensibilidad dopaminérgica. Se han detectado aumentos en la densidad de receptores D1, sin cambios en los receptores D2 (2).

La eficacia de la TEC en pacientes con enfermedad de Parkinson apoya clínicamente la hipótesis de que el TEC incrementa la transmisión dopaminérgica (63), así como la estimulación del hambre, la sed y la psicomotricidad que son los primeros efectos terapéuticos de la TEC y que, como se sabe, están mediados por la dopamina.

Sistema serotoninérgico

Los estudios en animales del efecto del ECS sobre el sistema serotoninérgico han encontrado un aumento en la síntesis y turnover de serotonina (5HT) inmediatamente después de la crisis, sin embargo, no se aprecian cambios duraderos en los niveles de 5HT o 5 Hidroxiindolacético (5 HIAA) después de un curso completo de ECS (64). La TEC sensibiliza los receptores 5HT_{1A} postsinápticos sin alterar estos receptores en las neuronas presinápticas; por otra parte, disminuye los receptores 5HT_{2A}, que se encuentran elevados en los pacientes con cuadros depresivos, e incrementa la sensibilización de los receptores 5HT₃. Estos cambios a nivel de los neuroreceptores da lugar a un incremento de neurotransmisores como el glutamato y el GABA con una disminución de dopamina y noradrenalina (65). Se ha sugerido que la disminución en la sensibilización de los 5HT_{2A}, o cambios en los segundos mensajeros, están en la bases de los mecanismos de acción de la TEC (66).

La investigación a nivel clínico demuestra la implicación serotoninérgica del TEC, al disminuir los niveles urinarios de 5HIAA en orina (dato poco valorable al representar este metabolito el 8-20% del metabolismo cerebral), al incrementar el 5HIAA en LCR (59), y al potenciar la liberación de prolactina tras la administración de agonistas serotoninérgicos (flenfluramina) tras el TEC (67).

La TEC produce un aumento de la respuesta de la TRH, lo que sugiere una hipersensibilidad serotoninérgica postsináptica.

Sistema noradrenérgico

Los estudios sobre los efectos de la TEC en el sistema noradrenérgico, ofrecen resultados variables. Mientras Linnoila et al (32) encuentran una disminución del metabolito de la noradrenalina 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en orina que sugiere una disminución en el turnover de NA después de un curso de TEC, este mismo autor, junto con Devanand, no encuentran cambios significativos en los niveles plasmáticos del MHPG después de un curso de TEC en pacientes deprimidos.

Otros autores han encontrado aumento de MHPG en orina (más marcado en TEC real frente a TEC simulado) y un incremento de la NA plasmática tras TEC.

Por otra parte, la respuesta de los niveles de GH a la clonidina o metanfetamina, que se consideran resultado de la estimulación del sistema noradrenérgico central, se incrementa tras la administración de ECS en animales, pero no en humanos (68).

Los estudios en receptores periféricos noradrenérgicos alfa 2 y beta de plaquetas y linfocitos, encuentran una disminución de los receptores alfa 2 adrenérgicos plaquetarios, junto a un incremento de los beta 2 adrenérgicos en leucocitos. Los niveles de noradrenalina y el número de receptores beta 2 adrenérgicos correlacionan de forma negativa después de un tratamiento electroconvulsivo, lo que sugiere que el TEC produce una regulación a la baja de receptores alfa 2 adrenérgicos que puede ser considerado como el efecto terapéutico primario que da lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de noradrenalina y como consecuencia de esto cambios en los receptores beta 2 adrenérgicos (69). Por su parte, Kelly y Cooper (70) en un estudio con pacientes deprimidos melancólicos y no melancólicos, encuentran que los niveles plasmáticos de noradrenalina disminuyen en enfermos melancólicos, y esta disminución correlaciona con la mejoría clínica.

Otros sistemas neuroquímicos

El ECS produce una hiperestimulación del sistema gabaérgico, con incremento en el número y en la función de los receptores GABA, fundamentalmente entre los pacientes depresivos que responden al TEC (26). La elevación del umbral convulsivo tras la administración de TEC (teoría anticonvulsiva) apoyaría la implicación del sistema gabaérgico en el efecto terapéutico del TEC.

Los estudios en animales han demostrado una disminución en el número de receptores muscarínicos centrales, en cortex, núcleo caudado e hipocampo, lo que refleja un aumento de la acetilcolina disponible (56). Esto pone de manifiesto la implicación del sistema colinérgico, regulador de la memoria y del humor, en el mecanismo de acción de la TEC, ya que tras la misma se aumenta la liberación y metabolismo de la acetilcolina.

CONCLUSIONES

Después de la revisión de la exhaustiva literatura acerca de los mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva podemos concluir:

Existe un número excesivo de datos, resultado de la gran cantidad de estudios realizados. Los datos no son contrastados de forma suficiente, antes de ser divulgados y reutilizados como base para nuevas hipótesis, tanto de mecanismo de acción de la TEC, como de la patogenia de la enfermedad.

Los hallazgos neurobiológicos encontrados tanto en los estudios realizados en animales como en humanos, han desacreditado la vigencia de las teorías psicológicas propuestas para explicar el mecanismo de acción de la terapia electroconvulsiva.

La discrepancia de resultados obtenidos en estudios en humanos debe ser valorada con cautela, ya que puede estar influida por el tamaño de las muestras y la heterogeneidad diagnóstica de las mismas.

Las diferentes teorías neurobiológicas (anticonvulsiva, neuroendocrina y de neurotransmisión) planteadas, no pueden ser contempladas de forma independiente debido a la complejidad de la función cerebral que implica la interacción de los sistemas bioquímico y hormonal.

Las investigaciones futuras sobre el mecanismo de acción de la TEC deberían intentar unificar los conocimientos en neurociencias, con los aportados por la clínica, para conseguir una visión de conjunto y no sólo una serie de datos aislados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mann JJ, Mahler JC, Wilner PJ, Halper JP, Brown RP, Johnson KS, et al. Normalization of blunted lymphocyte beta-adrenergic responsivity in melancholic inpatients by a course of electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:461-4.
2. Newman ME, Lerer B. Chronic electroconvulsive shock and desipramine reduce the degree of inhibition by 5-HT and carbachol of forskolin-stimulated adenylate cyclase in rat hippocampal membranes. *Eur J Pharmacol* 1988;148:257-60.
3. Swartz CM. Electroconvulsive Therapy Prolactin release as an Epiphenomenon. *Convuls Ther* 1991;7:85-91.
4. Potter WZ, Fink M. How does ECT work? *Psychopharmacol Bull* 1988;24:385-6.
5. West ED. Electric convulsion therapy in depression: A double-blind controlled trial. *Br Med J Clin Res* 1981;282:355-7.
6. Abse W. theory of the rationale of convulsive therapy. *Br J Med Psychol* 1944;20:33-50.
7. Schilder P. Notes o the psychology of metrazol treatment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1939;89:133-44.
8. Freeman CP, Kendell RE. ECT: I. Patients' experiences and attitudes. *Br J Psychiatry* 1980;137:8-16.
9. Weinstein EA, Linn L, Kahn RL. Psychosis during electroshock therapy: Its relation to the theory of shock therapy. *Am J Psychiatry* 1952;109:22-6.
10. Cutting J. Study of anosognosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:548-55.
11. Sayer NA, Sackeim HA, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, Coleman E, Kiersky JE. The relations between observer-rating and self-report of depressive symptomatology. *Psychol Assess* 1993;5:350-60.
12. Summers WK, Robins E, Reich T. The natural history of acute organic mental syndrome after bilateral electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1979;14:905-12.
13. Miller ME, Siris SG, Gabriel AN. Treatment delays in the course of electroconvulsive therapy. *Hosp Community Psychiatry* 1986;37:825-7.
14. Breggin PR. *Electroshock. Its Brain-Disabling Effects*. New York: Springer; 1979.
15. Devanand DP, Sackeim HA. Seizure elicitation blocked by pre-treatment of mania and organic euphoria during ECT. *J Clin Psychiatry* 1988;49:69-71.

16. Sackeim HA. The cognitive effects of electroconvulsive therapy. En: Moos WH, Gamzu ER, Thal LJ, eds. *Cognitive disorders: Pathophysiology and Treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 183-228.
17. Janis IL. Psychologic effects of electric convulsive treatments (III. Changes in affective disturbances) *J Nerv Ment Dis* 1950;III:469-89.
18. Cameron DE. Production of differential amnesia as a factor in the treatment of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1960;1:26-34.
19. Ottomsson JO. Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1960;145(Supl):1-141.
20. Sackeim HA, Decina P, Prohovnick I, et al. Anticonvulsant and antidepressant properties of ECT: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry* 1983;18:1301-10.
21. 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.
22. Sackeim HA, Mukherjee S. Neurophysiological variability in the effects of the ECT stimulus. *Convuls Ther* 1986;2:267-76.
23. Caplan G. Electrical convulsion therapy in treatment of epilepsy. *J Ment Sci* 1946;92:784-93.
24. Sackeim HA. Emotion, disorders of mood, and hemispheric specialization. En: Carroll BJ, Barrett JE, eds. *Psychopathology and the Brain*. New York: Raven Press; 1991 p. 209-42.
25. Sackeim HA. Physical properties and quantification of the ECT stimulus: Response to the commentaries. *Convulsive Ther* 1994;10:140-52.
26. Devanand DP, Shapira B, Petty F, Kramer G, Fitisimons L, Lerer B, Sackeim MA. Effects of electroconvulsive therapy on plasma GABA. *Convuls Ther* 1995;11:3-13.
27. Isaac L, Swanger, J. Alteration of electroconvulsive threshold by cerebrospinal fluid from cats tolerant to electroconvulsive shock. *Life Sci* 1983;33:2301-4.
28. Holaday JW, Tortella FC, Meyerhoff JL, Belenky GL, Hitzemann RJ. Electroconvulsive shock activates endogenous opioid systems: Behavioral and biochemical correlates. *Ann N Y Acad Sci* 1986;467:249-55.
29. Tortella FC, Long JB. Characterization of opioid peptide-like anticonvulsant activity in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res* 1988;456:139-46.
30. Nobler MS, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Mukherjee S, Schnur DB, et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders: III. Effects of treatment and clinical response in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:884-97.
31. Öhman R, Walinder J, Balldin J, Wallin L. Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet* 1976; 2:936-7.
32. Linnola M, Miller TL, Bartko J, et al. Five antidepressant treatments in depressed patients. Effect on urinary 5-HT and 5-hidroxyindoleacetic acid output. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:688-92.
33. Balldin J, Granerus AK, Lindstedt G, Modigh K, Walinder J. Neuroendocrine evidence for increased responsiveness of dopamine receptors in humans following electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology* 1982;76:371-6.
34. Zis AP, Yatham LN, Lam RW, Clark CM, Srisurapanont M, McGarvey K. Effect of stimulus intensity on prolactin and cortisol release induced by unilateral electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:263-70.
35. Papakostas JG, Stefanis CS, Markianos M, Papadimitriou GM. Naloxone fails to block ECT induced prolactin increase. *Biol Psychiatry* 1985;20:1326-7.
36. Zis A, McGregory KA, Clark CM. The role of dopamine in seizure induced prolactin release in humans. *Convuls Ther* 1992;8:126-30.
37. Papakostas J, Markianos M, Stefanis C. Methysergid reduces the prolactin response to ECT. *Biol Psychiatry* 1988;24:465-8.
38. Whalley LJ, Eagles JM, Bowler GM, Bennie JG, Dick HR, McGuire RJ, Fink M. Selective effects of ECT on hypothalamic pituitary activity. *Psychol Med* 1987; 17:319-28.
39. Decina P, Sackeim HA, Kahn DA, Pierson D, Hopkins N, Malitz S. Effects of ECT on the TRH stimulation test. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12:29-34.
40. Kierkegard C, Moller SE, Bjonum N. Addition of L-tryptophan on electroconvulsive treatment in endogenous depression: a double blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58:457-62.
41. Coppin A, Rama-Rao VA, Bishop M, Abou-Saleh MT, Wood K. Neuroendocrine studies in affective disorders: plasma prolactin response to TRH in affective disorders: effect of ECT. *J Affect Dis* 1980;2:311-5.
42. Scott AIF, Milner JB, Schering PA. Diminished TSH release after a course of ECT: altered monoamine function or seizure activity? *Psychoneuroendocrinology* 1989;14:425-31.
43. Brady LS, Lynn Ab, Glowa Jr, Le DQ, Herkenham M. Repeated electroconvulsive shock produces long-lasting increases in messenger RNA expression of corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase in rat brain. *J Clin Invest* 1994;94:1263-8.
44. Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Stefanis C. Effects of ECT course on TSH and prolactin responses to TRH in depressed patients. *J Affective Disord* 1991;23:191-7.
45. Lykouras L, Markianos M, Augoustides A, Papakostas Y, Stefanis C. Evaluation of TSH and prolactin responses to TRH as predictors of the therapeutic effect of ECT in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:81-3.
46. Stern RA, Nevels CT, Shelhorse ME, Prohaska ML, Mason GA, Prange AJ. Antidepressant and memory effects of combined thyroid hormone treatment and electroconvulsive therapy: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1991;30:625-7.
47. Devanand DP, Decina P, Sackeim HA, Hopkins N, Novacenko H, Malitz S. Serial dexamethasone suppress-

- sion tests in initial suppressors and nonsuppressors treated with electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1987;22:463-72.
48. Devanand DP, Sackeim HA, Lo ES, Cooper T, Huttinot G, Prudic J. Serial dexamethasone suppression tests and plasma dexamethasone levels. Effects of clinical response to electroconvulsive therapy in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:525-33.
 49. Whalley LJ, Rosic R, Dick H, Levy G, Watts AG, Sheward WJ, et al. Immediate increases in plasma prolactin and neuropeptide Y, but not other hormones after electroconvulsive therapy. *Lancet* 1982;2:1064-8.
 50. Scott AIF, Milner JB, Schering PA, Beckett GJ. Fall in free thyroxine after ECT: Real effect or an artefact of assay? *Biol Psychiatry* 1990;27:784-6.
 51. Devanand DP, Lisanby S, Lo ES, Fitzsimons L, Cooper TB, Halbreich U, Sackeim HA. Effects of electroconvulsive therapy on plasma vasopressin and oxytocin. *Biol Psychiatry* 1998;44:610-6.
 52. Mathe AA, Bergman P, Aperia B, Wetterberg L. Electroconvulsive therapy and plasma prostaglandin E2 metabolite in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987;11:701-7.
 53. Fink M, Nemeroff CB. A neuroendocrine view of ECT. *Convuls Ther* 1989;3:111-20.
 54. Fink M. How does convulsive therapy work? *Neuropsychopharmacology* 1990;3:73-82.
 55. Mann JJ, Kapur S. Elucidation of biochemical basis of the antidepressant action of electroconvulsive therapy by human studies. *Psychopharmacol Bull* 1994;30:445-53.
 56. Modigh K. Long-term effects of electroconvulsive shock therapy on synthesis turnover and uptake of brain monoamines. *Psychopharmacology* 1976;49:179-85.
 57. Devanand DP, Bowers MB Jr, Hoffman FJ Jr, Sackeim HA. Acute and subacute effects of ECT on plasma HVA, MHPG, and prolactin. *Biol Psychiatry* 1989;26:408-12.
 58. Cooper SJ, Leahey W, Green DE, King DJ. The effect of electroconvulsive therapy on CSF amine metabolites in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1988;152: 59-63.
 59. Rudorfer ME, Risby E, Osman O, Gold P, Potter W. Hypothalamic pituitary adrenal axis and monoamine transmitter activity in depression: a pilot study of central and peripheral effects of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1991;29:253-64.
 60. Christie JE, Whalley LJ, Brown NS, Dick H. Effect of ECT on the neuroendocrine response to apomorphine in severely depressed patients. *Br J Psychiatry* 1982;140:268-73.
 61. Constan DW, Cowen PJ, Gelder MG, Grahame-Smith DG. Electroconvulsive therapy and the brain: evidence for increased dopamine-mediated responses. *Lancet* 1982;2:400-4.
 62. Berrios GE, Canagasabay AFB. Depression, eye blink rate, psychomotor retardation and electroconvulsive therapy-enhanced dopamine receptor sensitivity. *Convuls Ther* 1990;6:224-30.
 63. Fochtmann L. A mechanism for the efficacy of ECT in Parkinson's disease. *Convuls Ther* 1988;4:321-7.
 64. Mokhtar AS, Morgan CJ, Bradley DM, Badawy AA. No early effects of electroconvulsive therapy on tryptophan metabolism and disposition in endogenous depression. *Biol Psychiatry* 1997;42:201-5.
 65. Ishihara K, Sasa M. Electroconvulsive therapy is used to treat drug-resistant depressive disorders. *Jpn J Pharmacol* 1999;80:185-9.
 66. Plein H, Berk M. Changes in the platelet intracellular calcium response to serotonin in patients with major depression treated with electroconvulsive therapy: state or trait marker status. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:2:93-8.
 67. Shapira B, Kindler S, Gropp C, et al. Neuroendocrine evidence for a serotonergic mechanism common to electroconvulsive therapy and imipramine in Antidepressants - Thirty years On. En: Leonard B, Spencer P, eds. Oxford: Oxford University Press; 1990. p. 245-51.
 68. Slade AP, Chckley SA. A neuroendocrine study of the mechanism of action of ECT. *Br J Psychiatry* 1980;137:217-21.
 69. Werstiok ES, Coote M, Griffith L, Shannon H, Steiner M. Effects of electroconvulsive therapy on peripheral adrenoceptors plasma noradrenaline, MHPG and cortisol in depressed patients. *Br J Psychiatry* 1996;169:758-65.
 70. Kelly CB, Cooper SJ. Plasma noradrenaline response to electroconvulsive therapy in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1997;171:182-6.

Correspondencia:
Berta Ríos
Servicio de Psiquiatría
Hospital de Móstoles
Júcar, s/n
28935 Móstoles (Madrid)