

El tratamiento electroconvulsivo resistente en pacientes con depresión mayor*

Alejandro Jiménez**
Gerardo Heinze***
Adriana Amarelle***

Summary

After the introduction of antidepressants, the electroconvulsive therapy (ECT) was directed towards treatment-resistant depression. Definition of resistance to pharmacological treatment is a controversial issue which has conducted to recognize the importance of prescribing optimal doses during appropriate periods.

Some years ago, the antidepressant trial response was considered independent of subsequent ECT response. In spite of this, it was observed recently that depressed subjects treated with an adequate trial showed a lower ECT response than those who received inadequate antidepressant treatment.

In this paper we aimed to compare ECT response between a sample of treatment-resistant patients with an adequate treatment and another group with inappropriate trial of antidepressants.

The cards of subjects with treatment-resistant depression treated with ECT between 1990 and 1995 at the Mexican Institute of Psychiatry were revised. Severity of depression was assessed one day before as well as one and seven days after ECT with the Clinical Global Impression Scale. We also scored the doses and duration of antidepressant treatments administered during the index episode.

We found that 55% of the total sample improved with ECT. However, there was no significant difference between antidepressant responders and no responders.

Finally our findings are similar to other international studies that support hypothesis of lack of association between pharmacological and ECT response.

Key words: Resistant depression, antidepressant treatment, electroconvulsive therapy

Resumen

Después de la innovación de los fármacos antidepressivos, el tratamiento electroconvulsivo se dirigió preferentemente a los deprimidos resistentes al tratamiento. La resistencia al tratamiento es hasta la actualidad un área carente de consenso que ha obligado a reconsiderar la importancia de prescribir dosis óptimas por tiempos suficientes de los fármacos antidepressivos.

* Este trabajo recibió apoyo de CONACyT.

** Becario CONACyT 113291; beca 113771. División de Servicios Clínicos. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, DF.

*** División de Servicios Clínicos. IMP

Hasta hace algunos años prevalecía la idea de que la respuesta a un ensayo antidepressivo era independiente a la que se podría obtener después del tratamiento electroconvulsivo (TEC). Sin embargo, recientemente se ha identificado que los sujetos deprimidos que han recibido tratamientos antidepressivos a dosis y tiempos suficientes, muestran menores probabilidades de responder a la TEC, en comparación con los que han recibido un tratamiento insuficiente.

Este trabajo se propuso comparar la respuesta a la TEC entre un grupo de sujetos con depresión resistente que recibieron un ensayo antidepressivo adecuado, y otro con un tratamiento insuficiente.

Se revisaron los expedientes de los sujetos con depresión resistente al tratamiento, y que recibieron TEC entre 1990 y 1995 en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. Se calificó la severidad de la depresión un día antes, se empleó la Escala de Impresión Clínica Global a los días uno y siete después de la TEC. También se obtuvo una calificación para la dosis y la duración del tratamiento antidepressivo administrado en el episodio depresivo en estudio.

Encontramos que 55% del total de la muestra respondió a la TEC. No hallamos diferencias significativas entre los respondedores y no respondedores a los antidepressivos, ni tampoco con la respuesta subsecuente a la TEC.

Finalmente, nuestros resultados coinciden con los estudios realizados a nivel internacional que apoyan la falta de asociación entre la respuesta previa a los antidepressivos y la respuesta a la TEC.

Palabras clave: Depresión resistente, tratamiento antidepressivo, tratamiento electroconvulsivo.

Desde hace más de 40 años la terapia electroconvulsiva (TEC), se ha utilizado como un tratamiento eficaz para la depresión (9,11,13), (según estimaciones de respuesta clínica se encuentra entre el 70 y el 90% [10]). Sin embargo, a partir de la innovación de la farmacoterapia antidepressiva, dejó de ser la primera opción de tratamiento y pasó a ser una alternativa en subgrupos de pacientes deprimidos específicos, sobre todo en aquellos que no respondían a la medicación antidepressiva (10). Este grupo de sujetos resistentes (el 30% de los deprimidos), aunque reconocido durante muchos años, ha sido poco estudiado (22). Esto se debe, primordialmente, a que no existe un consenso en cuanto a la definición precisa para establecer si un paciente deprimido es resistente al tratamiento, o si un

ensayo antidepresivo es adecuado (2,22). Keller y cols. (21), Bridges (1) y Quitkin (20) han subrayado la importancia de prescribir dosis adecuadas, y Quitkin y cols. (7), Roose y cols. (15) y Schweizer y cols. (24) han enfatizado sobre la importancia de la duración del tratamiento, que debe ser por lo menos de 6 semanas, pues han identificado que no tomar en cuenta ambos parámetros, contribuye al subtratamiento de la depresión, y éste, quizás propicie el desarrollo de la resistencia ulterior al tratamiento. A pesar de reconocer la relevancia de estos aspectos, las definiciones sobre la dosis y la duración varían entre los distintos estudios, y por tanto, en la definición de la resistencia. En este contexto, los criterios de Keller y cols. (21), resultan ser de los más completos, ya que toman en consideración los distintos subtipos de la depresión.

Existe un acuerdo general en que, la primera estrategia terapéutica a seguir, es maximizar el ensayo antidepresivo antes de optar por otras alternativas, como la de utilizar un fármaco antidepresivo de distinta estructura química, la combinación de fármacos o bien, la TEC (16,22). La terapia electroconvulsiva como tratamiento de la depresión resistente, en el peor de los casos, tiene una respuesta equivalente a la obtenida por los inhibidores de la monoaminooxidasa o la adicción al litio, y muy superior a las otras opciones (16).

Estudios llevados a cabo en la década de los setenta, sugieren que la asociación entre la resistencia a los antidepresivos y a la subsecuente respuesta a la TEC, es mínima o nula. Sin embargo, estos trabajos tuvieron limitantes metodológicas que consistieron en definir adecuadamente los ensayos antidepresivos que actualmente son considerados inadecuados para los distintos subtipos de la depresión, también hizo falta un grupo de comparación. Sólo un estudio, el llevado a cabo por el *Medical Research Council* en Inglaterra, salva parcialmente estos sesgos e identifica que la resistencia a la medicación puede estar asociada con una disminución en la respuesta a la TEC.

Recientemente, Prudic y cols. evaluaron la relación entre la resistencia a la medicación y la respuesta al tratamiento subsecuente con la TEC. Ellos encontraron que los pacientes que no respondieron a los ensayos antidepresivos adecuados, mostraban menos probabilidad de responder a la TEC, en comparación con un grupo que recibió un ensayo subóptimo. Sackeim y cols., además, han identificado que este grupo de deprimidos resistentes, tiene una mayor tasa de recaídas después de la TEC. Estos datos han sido reproducidos por Prudic y cols. en otros centros de atención psiquiátrica.

Con base en lo anterior, el presente trabajo se propuso comparar la respuesta a la TEC, entre un grupo de sujetos sanos con depresión resistente que recibieron un tratamiento antidepresivo adecuado y otro con un tratamiento subóptimo.

Método

Sujetos

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico principal de depresión mayor (DSM-III-R)

con resistencia al tratamiento farmacológico y que recibieron TEC en el periodo comprendido entre abril de 1990 y mayo de 1995 en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. Se excluyeron aquellos casos, en los que la información era insuficiente para evaluar el tratamiento farmacológico antidepresivo y aquellos que recibieron seis o menos sesiones de TEC. Todos los sujetos recibieron TEC bilateral con una intensidad suficiente del estímulo para superar el umbral convulsivo. Ninguno de los sujetos recibió fármacos psicotrópicos durante la TEC.

Evaluación clínica

Dos investigadores revisaron los expedientes de los sujetos y mediante un consenso, calificaron según la Escala de Impresión Clínica Global, la severidad del episodio depresivo en tres momentos: a) antes de la aplicación de la TEC, al día siguiente de ésta y 7 días después de la última sesión. Se consideró como respondedores a la TEC a aquellos sujetos que mantuvieron una calificación de tres, los días uno y siete después de la TEC.

Para valorar el ensayo antidepresivo, se utilizaron los criterios de Keller y cols. en su versión modificada por Sackeim y cols. (23). Esta clasificación evalúa la dosis y la duración de la farmacoterapia para la depresión no-psicótica y psicótica, proporcionando una calificación que va de 0 a 5 y que, en forma resumida, contempla lo siguiente: 1) cualquier tratamiento antidepresivo menor de 4 semanas; 2) cuatro semanas o más de 100-199 mg/día de imipramina o su equivalente; 3) cuatro semanas o más de 200-299 mg/día de imipramina o su equivalente; 4) cuatro semanas o más de 300 mg/día o más de imipramina o su equivalente y 5) tratamiento antidepresivo con calificación de 4 más adicción al litio o tiroxina durante 2 semanas. Para la depresión psicótica, esta clasificación considera además las dosis de antipsicóticos administradas.

Análisis estadístico

La edad, el sexo, el diagnóstico y la edad de inicio, así como la clasificación del ensayo antidepresivo, se compararon mediante pruebas t y la Prueba Exacta de Fisher, en función de la respuesta a la TEC.

Resultados

De 24 pacientes identificados, se excluyeron 6. En cuatro de ellos no se contó con la información suficiente sobre el tratamiento antidepresivo previo a la TEC y en los dos casos restantes se le aplicó solo una sesión de TEC.

En el cuadro 1 se muestra la información correspondiente a la edad, el sexo, el diagnóstico y la edad de inicio, con base en la respuesta a la TEC.

El 55% (n=10) del total de los sujetos fue considerado como respondedor a la TEC. No se encontraron diferencias significativas con respecto al sexo entre el grupo de respondedores y el de no respondedores a la TEC (Prueba Exacta de Fisher, p NS). No así con

respecto a la edad, en donde el grupo de no respondedores fue significativamente mayor ($t = 2.3$, gl 16, $p < 0.05$).

En relación al diagnóstico tampoco se observaron diferencias significativas. Aunque, en cuanto a la edad de inicio del padecimiento, el grupo de no respondedores fue significativamente mayor ($t = 2.4$, gl 16, $p < 0.05$).

Las calificaciones sobre la severidad del episodio antidepresivo antes de la TEC y del número de sesiones de la TEC aplicadas a cada grupo, aparecen en el cuadro 1. Para el análisis de la severidad, debido al tamaño de la muestra, se agruparon los sujetos con calificación de 4-5 y los que obtuvieron calificaciones de 6-7; las diferencias entre estos grupos no fueron significativas (Prueba Exacta de Fisher $p = 0.18$). Tampoco hubo diferencias en cuanto al número de sesiones de la TEC ($t = 1.35$, gl 16, p NS).

Del total de sujetos, sólo el 27% ($n = 5$) recibió un tratamiento adecuado. El 40% ($n = 4$) del grupo de respondedores a la TEC, recibió un ensayo antidepresivo adecuado, mientras que en el grupo de no respondedores fue sólo del 13% ($n = 1$). Esta diferencia no fue significativa (prueba exacta de Fisher, $p = 0.22$).

Discusión

En una publicación, Schatzberg y cols. (8), reportaron que, de una muestra de pacientes deprimidos enviados por médicos generales a un centro psiquiátrico como "no respondedores" al tratamiento, 24% de ellos había recibido un fármaco antidepresivo previamente. Esta cifra, aunque elevada, resultaba alentadora, comparada con el 50% que Kotin y cols. (18) habían descrito una década antes. En nuestro estudio encontramos que todos los sujetos habían recibido por lo menos un fármaco antidepresivo, pero la proporción de sujetos que recibió un ensayo adecuado no es muy diferente del 19 y 24% de Keller y cols. y Schatzberg y

cols. (8). Hemos encontrado también (información no publicada), que la deficiencia de los ensayos es debida primordialmente a: 1) la duración insuficiente del tratamiento, 2) una combinación de dosis y duración deficientes y 3) el empleo de dosis bajas. Este dato es relevante, ya que, en algunos estudios sobre la depresión resistente se confunden los efectos de la dosis y el tiempo del tratamiento. La duración del tratamiento antidepresivo, al igual que la dosis, son áreas carentes de consenso en lo que a criterios se refiere (por ejemplo, los criterios de Keller y cols. [21], no contemplan a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina). Quitkin y Schwizer (7,24), han llamado la atención sobre los beneficios que se pueden obtener de la prolongación del tratamiento a seis semanas.

Los primeros estudios sobre la respuesta a la TEC, en sujetos deprimidos considerados resistentes al tratamiento farmacológico, reportaron tasas de respuesta entre el 61 y 71%. Estos resultados dieron sustento a la idea de que la TEC podría ser una opción de tratamiento promisoría en este grupo de pacientes. Sin embargo, uno de los aspectos de que más adolecen estos trabajos, es en su definición a la resistencia del tratamiento, ya que consideran dosis y duraciones de los tratamientos inferiores a los 200 mg de imipramina por 4 semanas, o bien, no hacen distinción entre la forma psicótica y la no psicótica de la depresión. En este sentido, nuestro estudio utilizó criterios de resistencia más estrictos, reportó un 55% de respuesta en la muestra total, cifra por cierto muy similar a la registrada en los estudios del MRC y de Prudic y cols. para grupos resistentes. Aunque a diferencia de éstos, nuestros resultados apoyan la total independencia entre la respuesta a los fármacos y la respuesta a la TEC. Kindler y cols., recientemente encontraron que la calificación del tratamiento farmacológico antidepresivo, no se asocia a la respuesta o a la TEC, aunque sus criterios de evaluación de los ensayos fueron menos estrictos.

Una de las mayores limitantes en el estudio del impacto de la resistencia a los fármacos antidepresivos

CUADRO 1
Comparación de variables demográficas y clínicas según la respuesta a la TEC

Variable	Respondedores a la TEC ($n = 10$)	No respondedores a la TEC ($n = 8$)	p^1
Edad (años)	43.7 (de 16.1)	59.3 (de 11.3)	0.02
Sexo (% f)	70 %	50 %	NS
Diagnóstico (n)			
Depresión unipolar	6	6	
Depresión psicótica	2	2	NS
Depresión bipolar	2	0	
Edad de inicio (años)	36.6 (de 14.3)	52.12 (de 11.5)	0.02
TEC (número de sesiones)	9.89 (de 2.02)	8.62 (de 1.92)	NS

¹ Para variables continuas las comparaciones se realizaron mediante pruebas t y para variables nominales Prueba Exacta de Fisher. Las variables continuas se presentan en medias y desviaciones estándar (DE).

CUADRO 2
Impresión global clínica
según la respuesta a la TEC

Impresión clínica global	Respondedores a TEC (n = 10)	No respondedores a TEC (n = 8)	p'
Moderado marcado (n)	7	3	NS
Severo lo más severo (n)	3	5	

¹ Prueba Exacta de Fisher.

sobre la respuesta a la TEC, es la falta de un grupo de comparación y, sobre todo, porque la TEC se utiliza primordialmente en sujetos con depresión resistente.

Nuestro estudio se inscribe dentro de los que están influidos por este sesgo. Hasta el momento, sólo el grupo de Prudic y cols., quienes evaluaron retrospectivamente los ensayos antidepressivos de pacientes deprimidos y que fueron sometidos aleatoriamente a la TEC, han logrado salvar este sesgo y sólo puede aplicarse para la resistencia al tratamiento con antidepressivos heterocíclicos.

Aunque coincidimos con Prudic y cols., en el sentido de que la respuesta a la TEC en sujetos deprimidos resistentes al tratamiento es cercana al 50%, y no obstante a ello ésta no la elimina como una alternativa a seguir; es oportuno reconsiderar las expectativas promisorias que en ella se tenían, y aun está por confirmarse si la resistencia o no al tratamiento farmacológico predice la respuesta clínica de la TEC.

REFERENCIAS

- BRIDGES PK: "...and a small dose of an antidepressant might help". *Br J Psychiatry*, 42:626-628, 1983.
- HORNIG-ROHAN M, AMSTERDAM JD: Clinical and biological correlates of treatment-resistant depression: An overview. *Psychiatr Ann*, 24:220-227, 1994.
- MAGNI G, FISHMAN M, HELMES E: Clinical correlates of ECT-resistant depression in the elderly. *J Clinical Psychiatry*, 49:405-407, 1988.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: Clinical trial of the treatment of depressive illness. *BMJ*, 1:881-886, 1965.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Tercera edición revisada. American Psychiatric Association, Washington, 1987.
- KOTIN J, POST RM, GOODWIN FK: Drug treatment of depressed patients referred for hospitalization. *Am J Psychiatry*, 130:1139-1141, 1973.
- QUITKIN FM, RABKIN JG, ROSS D, MCGRATH PJ: Duration of antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 41:238-245, 1984.
- GUY W: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, revised. DHEW Pub. No. (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976. (Reprinted 1991).
- JANICAK P, DAVIS J, GIBBONS R, ERICKSEN S, CJANG S, GALLAGHER P: Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 142:297-302, 1985.
- DEVANAND DP, SACKEIM HA, PRUDIC J: Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr Clin North Am*, 14:905-923, 1991.
- KHAN A, MIROLO MH, HUGHES D, BIERUT L: Electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am*, 16:497-513, 1993.
- KINDLER S, SHAPIRA B, HADJEZ J, ABRAMOWITZ M, BROM D, LERER B: Factors influencing response to bilateral electroconvulsive therapy in major depression. *Convulsive Therapy*, 7:245-254, 1991.
- SANCHEZ DE CARMONA M, PAEZ F, NICOLINI H: La experiencia clínica de la terapia electroconvulsiva en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. *Anales. Instituto Mexicano de Psiquiatría*, 105-108, 1995.
- PRUDIC J, SACKEIM HA, DEVANAND DP: Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*, 31:287-296, 1990.
- ROOSE SP: Methodological issues in the diagnosis, treatment and study of refractory depression. En: Roose SP, Glassman AH (eds.). *Treatment Strategies for Refractory Depression*. American Psychiatric Press, Washington, 3-9, 1990.
- MANDEL MR, WELCH CA, MIESKE M, MCCORMICK M: Prediction of response to ECT in tricyclic-intolerant or tricyclic-resistant depressed patients. *McLean Hospital Journal*, 4:203-209, 1977.
- PRUDIC J, HASKETT RF, MULSANT B, MALONE KM, PETTINATI HM, STEPHENS S, GREENBERG R, RIFAS SL, SACKEIM HA: Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry*, 153:985-992, 1996.
- SCHATZBERG AF, COLE JO, COHEN BM, ALTESMAN RJ, SNIFFIN CM: *Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment*. En Davis JM, Maas J (eds.): *The Affective Disorders*. American Psychiatric Press. Washington, 73-85, 1983.
- SACKEIM HA, PRUDIC J, DEVANAND DP, DECINA P, KERR B, MALITZ S: The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 10:96-104, 1990.
- QUITKIN FM: The importance of dosage in prescribing antidepressants. *Br J Psychiatry*, 147:593-597, 1985.
- KELLER MG, KLERNAN GL, LAVORI PW, FAWCETT JA, CORYELL W, ENDICOTT J: Treatment received by depressed patients. *JAMA*, 248:1848-1855, 1982.
- NELSEN MR, DUNNER DL: Treatment resistance in unipolar depression and other disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 16:541-565, 1993.
- PAUL SM, EXTEIN I, CALIL HM, POTTER WZ, CHODOFF P, GOODWIN FK: Use of ECT with treatment resistant depressed patients at the National Institute of Mental Health. *Am J Psychiatry*, 138:486-489, 1981.
- SCHWEIZER E, RICKERS R, AMSTERDAM JD, FOX I, PUZZUOLI G, WEISE C: What constitutes an adequate antidepressant trial of fluoxetine? *J Clin Psychiatry*, 51:8-11, 1990.