



REVISIÓN

Eficacia y riesgos de la combinación de psicofármacos con el tratamiento electroconvulsivo

Francisco Javier Sanz-Fuentenebro^{a,*}, Ignacio Vidal Navarro^b,
Daniel Ballesteros Sanz^a y Ernesto Verdura Vizcaíno^a

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Psiquiatría, Hospital de Getafe, Madrid, España

Recibido el 23 de septiembre de 2010; aceptado el 13 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Tratamiento
electroconvulsivo;
Psicofármacos

Resumen

Introducción: La aplicación simultánea de tratamiento electroconvulsivo (TEC) y psicofármacos se sustenta en datos escasos. A pesar de ello, y de la actitud restrictiva de las guías y consensos, es de un uso generalizado en la práctica clínica.

Método: Se revisan los resultados de búsqueda sobre el tema en MEDLINE, PsychINFO, EMBASE y Cochrane, así como las principales guías sobre el tema y se analizan por grupos farmacológicos.

Resultados: Salvo cierta reserva respecto a los inhibidores de la monoamino oxidasa clásicos, los antidepresivos resultan seguros y eficaces potenciadores del TEC. Resulta deseable la retirada de las benzodiazepinas siempre que sea clínicamente viable antes del curso de TEC, por riesgo de interferencia en la estimulación; si no es posible, habrá que emplear la técnica apropiada que asegure estímulos eficaces. Es recomendable interrumpir o reducir la dosis de litio previo al TEC a partir de un análisis coste-beneficio del riesgo de recaída; en caso de mantenerse, se ajustarán valores menores y técnica minimizadora de efectos cognitivos. La combinación con antipsicóticos «clásicos» y «atípicos» potencia los efectos clínicos positivos y el riesgo de uso combinado es bajo. Los datos más positivos se recogen con clozapina y TEC en psicosis resistente, con escasa presencia de efectos derivados del descenso del umbral de convulsión por clozapina, e importante efecto de potenciación, aunque de duración limitada.

Conclusiones: Aunque es preciso individualizar rigurosamente las situaciones en función de fármacos, paciente y técnica de TEC, y necesario desarrollar ensayos metodológicamente cuidados que ofrezcan datos firmes, el uso conjunto de TEC y psicofármacos presenta en general un nivel de riesgo asumible y datos de eficacia por potenciación esperanzadores.

© 2010 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javisanz@terra.es (F.J. Sanz-Fuentenebro).

KEYWORDS

Electroconvulsive therapy;
Psychotropic drugs

Effectiveness and risks of combining antipsychotic drugs with electroconvulsive treatment**Abstract**

Introduction: The simultaneous application of electroconvulsive therapy (ECT) and psychotropic drugs is based on sparse data. Despite this, and the restrictive approach of the Guidelines and Consensus is widespread in the usual care, it is widely practiced in routine clinical.

Method: We reviewed the results of search on the topic in MEDLINE, PsychINFO, EMBASE and Cochrane, and the main guidelines on the subject and analyzed for drug groups.

Results: Except some reservation with regard to classical MAOIs, antidepressants are safe and effective enhancers of the TEC. It is desirable to discontinuation of BZD whenever clinically possible before the course of ECT for risk of interference, if not possible will have to use proper technique to ensure effective incentives. It is advisable to stop or reduce the dose of lithium prior to ECT based on a cost-benefit analysis of the risk of relapse, if maintained will be adjusted lower levels and cognitive effects minimizing techniques. The combination with "classic" and "atypical" antipsychotics power positive clinical effects and the risk of combined use is low. The positive data are collected with clozapine and ECT-resistant psychosis, with little presence of effects of the decrease of seizure threshold by clozapine, and important effect of empowerment, but of limited duration.

Conclusions: Although it is strictly necessary to identify situations in terms of drugs, patient and ECT technique, and care necessary to develop tests that provide methodologically sound data, the combined use of ECT and psychotropic drugs in general presents an acceptable risk level and efficacy data by encouraging empowerment.

© 2010 SEP y SEP. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En un contexto como el actual, en que el interés por el tratamiento electroconvulsivo (TEC) parece renovarse, resulta llamativo que fuera de los circuitos más específicamente dedicados al tema se aborde tan poco una situación frecuente en la clínica: el empleo simultáneo o próximo en el tiempo de TEC y psicofármacos.

Los criterios publicados por las sociedades científicas, basados esencialmente en consensos de expertos, series de casos, y sólo excepcionalmente en ensayos controlados¹, suelen ser conservadores.

Sin embargo, la experiencia de los clínicos interesados apunta más en la línea de las escasas y generalmente poco actualizadas revisiones del tema: hay un riesgo bajo e incluso frecuente potenciación con el empleo simultáneo de ambos recursos, tanto en situaciones urgentes por inevitable solapamiento, como en tratamiento agudo de casos resistentes a monoterapia o durante el TEC de mantenimiento.

Nos proponemos una revisión actualizada —incluidos los escasos datos disponibles sobre las últimas generaciones de antidepressivos y antipsicóticos—, de un tema que consideramos de utilidad en la actividad clínica habitual.

Metodología

Se han revisado de modo exhaustivo los resultados de búsqueda sobre el tema en MEDLINE, PsychINFO, EMBASE y Cochrane así como las principales guías sobre el tema¹⁻⁵.

Resultados**Antidepressivos**

La actitud respecto a la combinación de TEC y antidepressivos es un buen ejemplo de esa quizá excesiva cautela a la que aludíamos. Numerosos autores presentan datos de riesgo bajo y posible potenciación del efecto antidepressivo con la suma de tratamientos, que estaría justificada, al menos en situaciones de resistencia y en solapamiento al final de una tanda de TEC⁶. Welch⁷ mantiene que resulta adecuado tanto el descenso paulatino de dosis de antidepressivo, como la combinación buscando potenciación, y sólo habría que evitar la supresión brusca del fármaco.

Sin embargo, encontramos que, en general, sigue primando el criterio contrario al uso conjunto de ambos tratamientos, tanto en prudentes revisiones como la de Pritchett et al⁸ de 1993 y Klapheke⁹ en 1997, como en referentes básicos como el propio Abrams en su texto de 2002¹⁰.

Respecto a las guías y consensos, el Consenso Español sobre TEC de 1999 recomienda no suspender tratamientos con tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ya instaurados, e individualizar la decisión en el caso de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) clásicos⁵. La guía NICE de abril 2003² recoge que la combinación de TEC con farmacoterapia no demostró ser superior al TEC solo, aunque la duración de los ensayos utilizados fue insuficiente. Comparado con el placebo, la continuación con tricíclicos y/o litio reduce la tasa de recaídas en personas que habían respondido al TEC.

La Guía de 2005 del Royal College británico¹ concluye que la falta de grandes ensayos o medidas de resultado comunes entre los estudios limita la interpretación de la disposición pruebas. Los datos disponibles indican que la respuesta terapéutica al TEC puede ser ampliada por los antidepresivos, el litio y pindolol sin grandes riesgos para los pacientes, y que hay una clara necesidad de ensayos clínicos aleatorizados sobre intervenciones farmacológicas administradas durante un ciclo de TEC.

Al revisar el tema por grupos farmacológicos, la bibliografía de la década de 1960 sobre tricíclicos suele ser metodológicamente discutible. Por lo general se trata de casos aislados con datos contradictorios sobre el probable beneficio del uso conjunto, que refieren escasas interacciones problemáticas¹¹.

De esos primeros trabajos, cabe destacar el de Seager y Bird¹² en 1962 que, en un trabajo aleatorizado, doble ciego, con una muestra de 43 pacientes, no encuentran respuesta diferente en la fase aguda con la suma de imipramina y TEC frente a TEC más placebo.

Ya en 1989, Nelson y Benjamín¹³ comparan TEC sólo frente a TEC con dosis bajas o altas de tricíclicos y encuentran una mejoría mayor y un número menor de sesiones precisas en los casos de tratamiento combinado, además de observar escasos efectos secundarios. Sin embargo, más recientemente Mayur et al¹⁴ no encontraron diferencias significativas en términos de velocidad de respuesta al TEC en pacientes con o sin discontinuación de antidepresivos tricíclicos, aunque el grupo tratado con antidepresivos tuvieron mayores efectos secundarios anticolinérgicos.

Respecto a las posibles interacciones de los tricíclicos y los tetracíclicos con la situación anestésica, hemos encontrado un goteo de casos que refieren variadas alteraciones del ritmo cardíaco —aunque hay que recordar el empleo frecuente de medicación concomitante y edad avanzada de los pacientes—, así como posibles alteraciones debidas al cese brusco del psicofármaco, etc.¹⁵. Por el contrario, Glassman¹⁶ describe en 1987 cierto efecto antiarrítmico protector durante el TEC tras el uso mantenido de ADTicíclicos.

Globalmente, los posibles riesgos cardiovasculares de anestesiarse a pacientes en tratamiento con tricíclicos son considerados por Selvin¹⁷ en 1987 como bajos cuando se trata de tratamientos crónicos, y como moderados cuando los antidepresivos se instauraron en el mes previo al TEC, en concreto respecto a aparición de arritmias.

La posible prolongación del tiempo de convulsión por el uso simultáneo de TEC y antidepresivos es otro tema particularmente polémico. No se describe con tricíclicos, a pesar del conocido efecto de disminución del umbral que tienen en general. Con trazodona es una interacción que se encuentra a menudo, aunque en casos con medicación concomitante confusa o compleja^{18–20}. También se ha referido este efecto con bupropión^{21,22}.

Respecto a los IMAO clásicos, ha existido un consenso generalizado de no uso junto al TEC por los riesgos de interacción con la anestesia¹⁰, y tradicionalmente se han descrito casos de hipertensión e hipotensión, fiebre, hiperreflexia, convulsiones y hepatotoxicidad. Sin embargo, El-Ganzouri et al²³ en 1985 con un estudio prospectivo amplio de anestesia con IMAO es menos pesimista, de hecho encuentra que, salvo un cierto aumento de presión arterial y frecuencia cardíaca, no hay serios problemas, y concluye que no es imprescindible

suspenderlos. A considerar que se trata de pacientes en tratamiento crónico con IMAO, y en tratamiento recientes la respuesta podría diferir.

Tampoco Monaco y Delaplaine²⁴ en 1964 encuentran complicaciones en un ensayo doble ciego con 26 pacientes en tratamiento con 10 mg de tranilcipromina, y las revisiones de Freese²⁵ en 1985, Welch⁷ en 1995 y Remick et al²⁶ en 1987 apoyan también esta opinión de riesgo bajo. La American Psychological Association (APA)⁴, aunque mantiene a los IMAO en el apartado de «medicaciones que suelen reducirse o suprimirse», considera la combinación segura observando ciertas precauciones.

No obstante, globalmente se sigue propugnando prudencia^{9,15}. Desde luego muy pocos datos apoyan la aislada opinión de Muller y Nardil²⁷ en 1961 respecto a que la suma de IMAO con TEC pueda resultar en una potenciación de eficacia tal, que permita asumir el riesgo de la anestesia. No obstante, en situaciones de necesidad es posible saltarse las dos rigurosas semanas de lavado con ciertas precauciones⁹.

Pero va a ser con los ISRS donde la polémica resulta más enconada. Los primeros datos sobre convulsiones prolongadas con ISRS se refieren lógicamente a fluoxetina. En 1991 se habían descrito 3 casos¹⁵, ninguno de ellos grave, y pocos proporcionalmente, dado el uso masivo de este fármaco, pero que provocan numerosas réplicas y trabajos prospectivos buscando aclarar la seguridad del empleo combinado.

En conjunto, los trabajos que confirman algún nivel de riesgo con la combinación ISRS y TEC resultan minoritarios. Con fluoxetina tan sólo en situaciones de mantenimiento con TEC, se propugna evitar la suma, aunque más por el posible riesgo de interacción con los niveles de anestésicos que por acción en los parámetros de la convulsión³².

Respecto a paroxetina, Curran³³ en 1995 comunica un ensayo que compara a 7 pacientes que reciben paroxetina entre 20 y 50 mg más TEC bilateral, con 7 controles en tratamiento con tricíclicos y TEC. Las convulsiones del primer grupo duraron una media de 38,4 segundos, frente a los 23,4 segundos del segundo grupo. No refieren otros efectos de interés.

Folkerts³⁴ en 1995 comunica un caso de convulsiones espontáneas al inducir anestesia con metohexital antes del estímulo, en una paciente en tratamiento con 40 mg de paroxetina y, aunque no encuentra datos para asociarlo y existen precedentes de crisis espontáneas con metohexital, propone prudencia en general con la asociación de ISRS y TEC.

En 1996, la revisión de Serfaty et al³⁵ presenta que los ISRS (en concreto estudia 30 casos con fluoxetina, 12 paroxetina, 1 sertralina) prolongan claramente las convulsiones (dentro de límites normales), en comparación con otros psicofármacos aplicados a su muestra.

Los resultados que descartan riesgo en la suma de TEC e ISRS son numerosos. Así, Kellner y Bruno²⁸ comunican en 1989 dos casos de pacientes que presentan valores plasmáticos de fluoxetina en rango terapéutico, y no presentan efectos adversos al recibir TEC. También Harsch y Haddox²⁹ en 1990 refieren un caso sin modificación de los parámetros de la convulsión. Gutierrez-Esteiner y Pope³⁰ en 1989 publican un sólido trabajo en el que 12 pacientes reciben TEC y fluoxetina a dosis entre 20 y 140 mg, y 25 controles sólo el TEC, sin encontrar en los tiempos de convulsión diferencias significativas. Describe de hecho cierta tendencia a menores

tiempos de convulsión en el grupo de altas dosis de fluoxetina. Zis³¹ en 1992 también publica un estudio prospectivo de 7 pacientes con depresión que reciben placebo o fluoxetina antes del tercer o cuarto TEC, sin diferencias en la duración de las convulsiones.

En un trabajo metodológicamente complejo de 1996, Lauritzen et al³⁶ comparan respuesta precoz y recaídas en 87 pacientes con depresión tras TEC con 30 mg de paroxetina, 150 de imipramina o placebo. La respuesta precoz es mejor con imipramina, pero las recaídas son mucho menores si el mantenimiento es con paroxetina. No se presentaron efectos problemáticos en ningún caso.

En conjunto, podemos resumir que, aunque hay datos que orientan a cierta prolongación del tiempo de convulsión con la suma de TEC e ISRS, se describen incrementos no problemáticos, por lo que, en general, se propugna mantener los ISRS durante el TEC si son clínicamente precisos por el bajo riesgo clínico existente⁷. Hay que considerar además el posible empeoramiento depresivo al suprimir de forma precipitada los antidepresivos previamente al TEC³⁷.

Finalmente, y respecto a los últimos en nuestro mercado, Farah³⁸ comunica en 1997 combinación de TEC con mirtazapina. Aunque se trata de únicamente dos casos, tan sólo un total de 7 tratamientos y uno de los pacientes está seriamente polimedcado, el resultado fue satisfactorio, sin complicaciones atribuibles a la interacción. Con escitalopram, Masdrakis³⁹ en 2008 comunica tres casos a dosis de 20 mg sin complicaciones.

Los datos sobre venlafaxina son interesantes. Por un lado, respecto a los riesgos de la suma, se recogen datos consistentes de alteraciones cardíacas en pacientes con dosis variables de venlafaxina, especialmente en rango elevado⁴⁰⁻⁴⁴. Sin embargo Farah y Colenda⁴⁰ en 1995 refieren la aplicación de la combinación en dos casos de depresión resistente a tricíclicos, fluoxetina y litio, dos ancianos de 67 y 72 años. La respuesta clínica fue parcial, pero la tolerancia fue excelente. Bernardo et al⁴¹ no encontraron diferencias en cuanto al número de sesiones de TEC, la duración de la convulsión media y el aumento promedio de la presión arterial después del TEC, en estudio con venlafaxina comparada con imipramina y clorimipramina, y concluyeron que es seguro el uso concomitante de venlafaxina con el TEC.

Sobre eficacia con la potenciación, en un muy interesante, reciente y bien estructurado trabajo, Sackeim et al⁴⁵ en 2009 encontraron que la combinación de TEC más nortriptilina es más eficaz que la combinación con placebo. El trabajo recoge un efecto similar con la combinación de venlafaxina y TEC, aunque de una magnitud algo inferior que con nortriptilina. No encontró un aumento importante de efectos adversos, aunque para venlafaxina se describe un posible empeoramiento de la amnesia retrógrada, que sin embargo mejora con nortriptilina.

Finalmente, respecto a TEC con bupropión, Conway y Nelson²² en 2001 comunican un caso de convulsiones prolongadas, si bien se trataba de un paciente medicado además con litio y venlafaxina.

En conjunto, salvo con los IMAO clásicos, de uso escaso en nuestro medio, y que resultan mayoritariamente cuestionados, la respuesta al TEC puede potenciarse con los antidepresivos, especialmente con tricíclicos. Respecto a interacción en técnica o efectos secundarios aumentados, se encuentra un bajo nivel de riesgo cardiovascular y cognitivo

al usar tricíclicos, y escaso de prolongación de convulsiones con ISRS. También venlafaxina (a dosis no elevadas) y mirtazapina parecen resultar eficaces y razonablemente potenciadores seguros. Como siempre, la decisión de combinar TEC con antidepresivos, y el momento de iniciarlo, deberá individualizarse en función de la clínica y situación médica del paciente, e incluso de la capacidad técnica del medio en que se administra.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas tienen un efecto anticonvulsivante, por lo que tradicionalmente se ha planteado que pueden interferir en la duración de las convulsiones provocadas por el TEC, e incluso en la eficacia misma de la técnica¹⁵.

En esta línea, el Consenso Español sobre TEC de 1999 recomienda evitar su uso durante el TEC, salvo si se toman de forma crónica⁵. Los criterios de la APA indican que sólo deberían emplearse conjuntamente si resulta imprescindible^{3,4}, en cuyo caso se indica que son preferibles como ansiolíticos las de vida media corta sin metabolitos tipo loracepam⁴⁶, y como hipnóticos los ultracortos en la línea del triazolam⁴⁷. Las recomendaciones de la APA 2001 indican una disminución o interrupción de benzodiacepinas siempre que sea clínicamente posible, antes del curso de TEC⁴.

La mayor parte de los estudios que hemos revisado apoyan esta práctica. Así, Stromgren⁴⁸ compara a 23 pacientes que reciben benzodiacepinas como hipnóticos o como ansiolíticos con 20 controles, empleando TEC unilateral, y encuentra en aquellos una clara diferencia con menor duración de las convulsiones, mayor número de sesiones necesarias para obtener mejoría y más sesiones ineficaces, recomendando que se evite el uso conjunto. Los resultados de D'Elia et al⁴⁹ en 1983, y Ottosson⁵⁰ o Standish-Barry et al⁵¹ en 1985 son muy parecidos.

Pettinati et al⁵² en 1990 comparan a 34 pacientes en tratamiento con benzodiacepinas más TEC y 14 controles sin fármacos. Se observa una clara relación de convulsiones ineficaces y menor mejoría depresiva con el uso de benzodiacepinas en los casos en que se aplicó TEC unilateral, aunque no cuando se utilizaba localización bilateral. El trabajo ha tenido una repercusión notable a pesar de ciertas limitaciones metodológicas, como el escaso número de TEC bilaterales o la no determinación del umbral¹¹.

Klapheke⁹ en 1997 concluye que las benzodiacepinas elevan el umbral, disminuyen la duración de las convulsiones y la eficacia del TEC unilateral, aunque indica que hay que ser conservadores al suprimirlas, empleando quizá como alternativas neurolépticos sedantes si es preciso.

El único caso que hemos encontrado en el que se indique un efecto clínico potenciado del TEC con las benzodiacepinas es el de Petrides et al⁵³ de 1997, pero se refiere a 5 casos de catatonia tratada con TEC y loracepam, no a cuadros afectivos como la mayor parte de los trabajos.

A pesar de todo lo referido, el uso combinado sigue siendo práctica común en la clínica diaria, pues resulta arriesgado suspender de forma brusca las benzodiacepinas por el riesgo de rebotes ansiosos e incluso abstinencia, y es problemático posponer el TEC hasta al menos descender dosis de ellas¹¹. En esta situación, ante el riesgo de que las benzodiacepinas

supongan menor eficacia del TEC, se plantea que es preferible suprimirlas, y si no es posible se recomienda emplear estimulación bilateral y cargas claramente supraumbral⁴⁶.

En conjunto, parece preferible una disminución o cese de benzodiazepinas, siempre que sea clínicamente posible antes del curso de TEC. Si no es posible habrá que ajustar la técnica para asegurar convulsiones eficaces minimizando efectos secundarios.

Litio

La bibliografía en torno al uso de litio durante el TEC sigue siendo contradictoria. La mayor parte de los casos de interacción comunicados alude a situaciones de delirio o al riesgo de prolongación del efecto de los bloqueadores neuromusculares durante la anestesia. Se recogen desde informes de neurotoxicidad franca, como los asociados a una prolongada actividad convulsiva⁵⁴, a autores que han documentado la seguridad y los efectos beneficiosos de continuar el litio durante el TEC⁵⁵⁻⁵⁷.

En 1980 Small et al⁵⁸ presentan 25 casos de TEC simultáneo al empleo de litio, frente a 25 TEC controles. Con la suma de tratamientos encuentra peores medidas de memoria, más confusión y alteraciones neurológicas atípicas. En 1990 vuelve a revisar el tema y a concluir que hay que evitarlo en lo posible, aunque en situaciones de emergencia puede aplicarse con un seguimiento riguroso de efectos⁵⁹.

En 1990 Penney et al⁶⁰ estudian 27 casos de uso concomitante de litio y TEC, 49 casos que lo suspenden 24 horas antes del TEC o que lo reinician 48 horas tras las sesiones, y 100 TEC sin litio. Tan sólo encuentran mayor confusión, sin otros riesgos mayores, y proponen precaución, aunque no lo consideran completamente contraindicado. Sin embargo, más recientemente, Dolenc y Rasmussen⁶¹ en 2005 describen a 12 pacientes en los que la combinación de litio y TEC fue segura.

El mecanismo de la interacción no está claro. Se propone que el riesgo de delirio se debe al paso masivo de litio al espacio intracelular por la apertura de los canales de sodio por la convulsión⁶². Asimismo, se han implicado mecanismos colinérgicos, descenso del umbral con aumento de las convulsiones, y especialmente aumento de la permeabilidad de la BHE al paso de litio, aunque los trabajos muestran que los valores intracerebrales no aumentan realmente, ni los plasmáticos descienden¹⁴.

En conjunto, a pesar de que revisiones optimistas, como la de Rudofers et al⁶³ en 1987, que analiza especialmente las interacciones farmacocinéticas del litio con el TEC, sólo encuentran casos puntuales de potenciación de anestesia y bloqueadores neuromusculares, la Conferencia de Consenso sobre TEC de 1985⁷¹ recomienda también que se evite, al igual que Abrams en su texto de 2002, aunque admite que no hay pruebas firmes que contraindiquen esta combinación¹⁰.

En conjunto, podemos destacar que el Consenso Español sobre TEC de 1999 no considera contraindicado su uso concomitante con TEC, con ciertas precauciones respecto al estímulo y el seguimiento de la función cognitiva⁵. La APA en 2001⁴ advierte del riesgo de delirio con la combinación e indica interrumpir o reducir la dosis de litio previo al TEC basado en análisis coste-beneficio del riesgo de recaída afectiva. Para los pacientes con un trastorno afectivo grave y

recurrente, la discontinuación de litio puede ser desaconsejable, así que la decisión de continuar con el litio debe hacerse caso a caso, valorando los riesgos de neurotoxicidad contra los riesgos de recaída afectiva si la medicación se suspende. En caso de necesidad, podría aplicarse suspendiendo las últimas tomas para disminuir niveles, y empleando técnica de TEC que minimice el riesgo de efectos cognitivos⁶³.

Anticomociales

Por definición los anticomociales disminuyen el inicio, la proliferación y la duración de las crisis epilépticas⁷. Se ha establecido cierto consenso sobre la interferencia de los anticomociales en la duración de las convulsiones del TEC⁶⁴, o el aumento de efectos cognitivos, que en su conjunto afectan a la respuesta clínica⁶⁵.

Algunos autores (entre ellos la propia APA en 2001)⁴ propugnan disminuir dosis; otros sólo si se observa que hay interferencia para obtener convulsiones suficientes⁷. Para mantener adecuadas convulsiones, además de ajustar dosis de anticomocional, se puede aumentar la energía administrada¹⁰ o disminuir el umbral de convulsión con hiperventilación⁶⁶. Sin embargo, hay controversia al respecto. La APA en 2001⁴ plantea que la «convulsión adecuada» no está bien definida, y recomienda evitar los efectos negativos de los anticonvulsivantes en el umbral (siempre que éstos estén pautados con una indicación psiquiátrica, por ejemplo, como estabilizadores de ánimo) y Abrams¹⁰ alerta de un aumento del riesgo de estado epiléptico tras una abrupta discontinuación de antiepilépticos.

Sin embargo, no disponemos de datos obtenidos de ensayos prospectivos, tan sólo revisiones de series de casos. Así, ya desde 1997, con Zárates et al⁶⁷, en su modesta serie de TEC aplicado junto con valproico y con carbamacepina, se acepta que, en caso de necesidad, la combinación no resulta especialmente tóxica ni interfiere significativamente en la técnica, salvo la conocida prolongación del efecto de succinilcolina con carbamacepina⁶⁴. También la revisión de Sienaert y Peuskens⁶⁸ de 2007 sobre carbamacepina, gabapentina, lamotrigina, topiramato y valproico descarta riesgos con la combinación, aunque tampoco se encuentra potenciación, esperanza que aún se mantiene abierta recientemente⁶⁹. No disponemos de datos claramente diferenciados con distintas sustancias, a señalar lamotrigina, con dos series que indican buena tolerancia clínica y baja interferencia en la técnica^{65,70}. Así, en conjunto, encontramos que los anticomociales no parecen interferir significativamente en la técnica, ni provocar efectos secundarios importantes, aunque tampoco se demuestra que haya potenciación de efecto.

Antipsicóticos

La aplicación de TEC en esquizofrenia sigue siendo un tema discutido. Se asume una eficacia global baja, aunque autores significativos^{72,73} cuestionan esta impresión por basarse en trabajos antiguos, con muestras heterogéneas de pacientes deteriorados. En general se acepta que los plazos de respuesta son cortos, pero el efecto, efímero⁷⁴. En los últimos años se retoma el TEC como opción en pacientes con

síntomas graves o refractarios, e incluso en primeros episodios psicóticos con resultados prometedores^{75,76}.

Los criterios de la APA en 2001⁴ indican el TEC en esquizofrenia, si hay catatonia, clínica afectiva, antecedente de buena respuesta y cuando los síntomas psicóticos tienen un comienzo abrupto y/o reciente en el episodio presente. Conclusiones similares se encuentran en una revisión Cochrane de 2005⁷⁷. Las restrictivas guías NICE no consideran el TEC como opción en el manejo de la esquizofrenia²; no obstante, la Guía del Royal College de 2004¹ lo acepta como posibilidad en esquizofrenia resistente, y como primera línea en catatonia.

A diferencia de los demás grupos de psicofármacos revisados, con los antipsicóticos encontramos un generalizado consenso de que el riesgo de uso combinado con el TEC es bajo, e incluso la combinación potencia los efectos clínicos positivos⁷; revisaremos ambos aspectos sobre antipsicóticos «clásicos» y los denominados «atípicos» (mantenemos una diferenciación ya insostenible⁷⁸⁻⁸⁰ para clarificar la revisión).

Respecto a posibles riesgos de la combinación con antipsicóticos clásicos, la precaución más general deriva del efecto de descenso del umbral de convulsión. Nobler y Sackeim⁴⁶ en 1993 plantean la necesidad de disminuir las dosis de antipsicóticos durante el TEC para prevenir posibles convulsiones prolongadas, pues parece ser un riesgo que aumenta con dosis altas. El riesgo parece mayor con fenotiacinas y reserpina⁷, aunque se trata de estudios antiguos y contradictorios. Aunque se recogen algunos datos sobre aumento de mortalidad y morbilidad con la mezcla de clorpromacina y TEC, Janakiramaiah et al⁸¹ en 1982 comparan TEC y clorpromacina a varias dosis o CPZ sola en 60 pacientes, y encuentran mayor eficacia con dosis suficientes de CPZ sola, salvo en rapidez de respuesta, pero sin datos sobre riesgo. En su revisión de 1973 sobre fenotiacinas, Turek⁸² indica que, aunque en trabajos metodológicamente cuestionables, suele encontrarse riesgo bajo y mayor eficacia clínica con la combinación.

En cuanto a potenciación del efecto clínico con la suma de antipsicóticos típicos y TEC, sólo Sarkar et al⁸³ en 1994 presentan datos negativos tras un cuidadoso ensayo doble ciego y prospectivo con pacientes esquizofrénicos empleando haloperidol a dosis de 15 mg solo o combinado con 6 sesiones de TEC bilateral sinusoidal, sin encontrar diferencias a corto ni medio plazo en la respuesta clínica. Considerando sólo los artículos más significativos, Kong y Glatter-Gotz⁸⁴ en 1990 encuentran buena respuesta con bajo nivel de riesgo en 13 psicóticos resistentes a haloperidol, zuclopentisol, flufenacina y droperidol solos, a los que se añade TEC. Chanpattana et al⁸⁵ en 1999 encuentran que la combinación de TEC con flupentixol es eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Estos resultados se siguen confirmando en otros ensayos del grupo⁸⁵⁻⁸⁸. Aunque con un trabajo que sugiere ciertos sesgos metodológicos, Ravanic et al⁸⁹ en 2009 concluyen que la combinación de antipsicóticos y ECT puede utilizarse con seguridad y eficacia en el tratamiento de casos resistentes de esquizofrenia, e indican que los nuevos fármacos atípicos pueden ser más convenientes que los antiguos.

Por lo general, hemos estado hablando de esquizofrenia resistente, y resulta preciso extendernos al hablar de clozapina. Desde la polémica inicial entre nada menos que

Meltzer⁹⁰ y Fink en 1990 —cuando el segundo plantea al primero si no resultaría más eficaz y menos arriesgado emplear TEC en esquizofrenia resistente que clozapina, y a pesar de los temores que podrían suscitar los datos de anomalías electroencefalográficas y convulsiones espontáneas dependientes de la dosis en pacientes tratados con clozapina—, los estudios sobre combinación de TEC con esta sustancia son proporcionalmente numerosos y en general, positivos.

Masiar y Johns⁹¹ comunicaron en 1991 un caso de convulsiones tardías tras aplicar TEC a un paciente psicótico que había recibido 800 mg de clozapina hasta 14 días antes del TEC. Los propios autores son cautos al atribuir las crisis a la suma de tratamientos, sobre todo teniendo en cuenta que el paciente también recibía altas dosis de diazepam, y éste se suspendió de forma inmediata antes del TEC.

Frankenburg et al⁹² en 1993 revisan 12 casos de uso combinado en psicosis resistentes, con dosis de clozapina medias de 550 mg; la respuesta clínica es variable, sin efectos secundarios reseñables. También los 14 casos similares de Kales et al⁹³, 2 de Factor et al⁹⁴, 7 de Cardwell y Nakai⁹⁵, 4 de Benatov et al⁹⁶, 1 de Bathia⁹⁷, y 10 de Kho⁹⁸ en un correcto ensayo abierto prospectivo de 2004, presentan un buen porcentaje de respuestas favorables y un solo caso de taquicardia que persiste tras la TEC. Kupchik⁹⁹ en 2000 comunica 36 casos de clozapina combinada con TEC, de los cuales en 5 aparecen arritmias cardíacas (4 taquicardias sinusales y una taquicardia supraventricular, en un paciente tratado a su vez con cafeína), por lo que propone que las arritmias cardíacas pueden ser una contraindicación relativa para la administración del tratamiento combinado.

En 2006, Havaki-Kontaxaki¹⁰⁰ revisa los datos más significativos descritos hasta el momento sobre la suma de clozapina con TEC y encuentra potenciación en el 67-72% de casos, aunque el efecto positivo sólo se mantuvo a los 4 meses en el 22%; se recogen efectos adversos en el 16% de casos.

Aunque se trata de una técnica poco utilizada, cuando se suma cafeína a clozapina con TEC por duración insuficiente de las convulsiones, los datos son contradictorios: Lurie¹⁰¹ comunica un caso de uso combinado con buena respuesta sin complicaciones, pero Klapheke⁹ apunta a potenciación de complicaciones en el ritmo cardíaco, y Bloch et al¹⁰² comunican un caso aislado de prolongación de convulsiones con la asociación.

Respecto al resto de los denominados antipsicóticos atípicos, al emplear risperidona, los datos experimentales con ratas (comunicados por el laboratorio investigador de la sustancia) plantean a priori una elevación del umbral de convulsión¹⁰³. En la práctica clínica, Farah et al¹⁰⁴ en 1995 comunican 10 casos de TEC bilateral junto con risperidona, de los que describe a 4 pacientes con cuadros afectivos o esquizoafectivos que reciben dosis moderadas de risperidona (una media de 6 mg) y TEC de pulso breve unilateral o bilateral. No encuentran complicaciones y la respuesta, en casos que eran previamente resistentes a la monoterapia, fue favorable. Muy someramente, Madhusoodanan et al¹⁰⁵ aluden en 1995 a un caso de trastorno bipolar de 79 años, que recibe 2 mg de risperidona junto a TEC, sin efectos problemáticos, aunque tampoco beneficio clínico. En nuestro medio, Alcántara et al¹⁰⁶ han comunicado un caso de clínica psicótica en un paciente con Parkinson tratado con L-dopa que recibió 8 sesiones de TEC junto a 1 mg de

risperidona, con buena respuesta de la sintomatología y sin complicaciones.

Más recientemente, algunos autores¹⁰⁷ indican que el aumento de la eficacia de la risperidona y la olanzapina en combinación con TEC es menor que con otras estrategias de potenciación farmacológicas.

Respecto a aripiprazol, Masdrakis¹⁰⁸ informa en 2008 de 4 casos que avalan la seguridad de su tratamiento concomitante con TEC. Todos los pacientes se beneficiaron del tratamiento y sólo presentaron los efectos cognitivos usuales asociados a la TEC, mínimos y transitorios. Finalmente, al comparar en esquizofrenia resistente potenciación con TEC unilateral de olanzapina, risperidona y sulpiride, Ravanić et al⁸⁹ recogen un efecto mayor según el orden indicado.

En conjunto, encontramos que con antipsicóticos «clásicos» hay un consenso generalizado que la combinación potencia los efectos clínicos positivos y que el riesgo de uso combinado es bajo, esencialmente relacionado con el descenso del umbral de convulsión. Los datos más positivos se recogen con clozapina y TEC en psicosis resistente, con escasa presencia de efectos derivados del descenso del umbral de convulsión por clozapina, e importante efecto de potenciación, aunque de duración limitada. Con otros atípicos los datos disponibles son menores, en general no se describe toxicidad por la suma y sí diversos grados de potenciación.

Algunos fármacos utilizados en la técnica de TEC

Cafeína

Como sabemos, la cafeína se emplea como potenciador de las convulsiones por el efecto competidor de la adenosina que tienen las metilxantinas⁷. Buscamos disminuir umbrales excesivos, o prolongar las crisis en los casos en que resultan cortas, aunque ambos efectos resultan a veces independientes¹⁰⁹.

Desde el artículo pionero de Shapira et al¹¹⁰ de 1987, se han publicado muchos más. En la práctica se utiliza generalmente sal sódica de cafeína intravenosa a dosis entre 500 y 2.000 mg inmediatamente previo al estímulo, con buena tolerancia cardiovascular y clínica en general, incluso en poblaciones de riesgo¹¹¹.

Sin embargo, en los últimos tiempos, la técnica se cuestiona por varios motivos. Por una parte, se han descrito en ratas lesiones en hipocampo y estriado¹¹², quizás atribuibles a la combinación; por otra, se recoge cierta anulación del efecto buscado en sucesivas sesiones¹¹³; pero sobre todo se critica la utilidad clínica real de su efecto¹¹⁴ y su necesidad con la nueva generación de estimuladores de TEC. Así, en 1990 Coffey et al¹¹⁵ comparan a doble ciego la potenciación de TEC con cafeína frente al mantenimiento del tiempo de convulsión a base de ajustar el estímulo, y no encuentra diferencias en evolución ni en efectos cognitivo o secundarios, en general.

En 2002, en una revisión sobre agentes proconvulsivantes, Datto et al¹¹⁶ concluyen que la estrategia de modificar los agentes anestésicos (el uso de fármacos como etomidato y ketamina, y el uso de hiperventilación) es más favorable que la del uso de cafeína. Estos resultados son

también reportados por un ensayo reciente de Bundy¹¹⁷ en 2010.

Teofilina

La teofilina prolonga también las convulsiones inducidas por TEC, hecho que va a suponer cierto riesgo clínico asumible¹¹⁸ en caso de combinar ambos tratamientos^{119,120}; pero también una alternativa a la cafeína aún poco explorada cuando buscamos ese efecto de forma deliberada¹²¹. En 2008 Schak¹²² concluye que con una adecuada evaluación pretratamiento y ciertas precauciones durante el procedimiento, puede darse con seguridad TEC a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Flumazenilo

Una alternativa propuesta cuando es preciso aplicar TEC en pacientes que están utilizando benzodiazepinas es el «lavado» de benzodiazepinas inmediatamente previo al TEC con flumazenilo¹²³⁻¹²⁵, si bien aún falta por determinar la dosis, el momento de aplicación idóneo, e incluso el equilibrio de riesgo de abstinencia^{11,126}.

Cuando se usa flumazenilo para el lavado de benzodiazepinas, las recomendaciones de la APA de 2001 son administrar una benzodiazepina de acción corta (p. ej., midazolam) inmediatamente después de la inducción de la convulsión, para prevenir efectos de abstinencia postictales⁴.

Fármacos potenciadores en psicofarmacología y TEC

L-triptófano

Se ha planteado como posible potenciador del efecto anti-depresivo del TEC. D'Elia et al¹²⁷ en 1977 comunican un resultado positivo, aunque poco significativo clínicamente. Se ha indicado el riesgo de aumentar las alteraciones mnésicas¹²⁸, por lo que la mayor parte de los autores lo contraindican⁷.

Triiodotironina T3 y TRH

También como potenciador de efecto antidepressivo del TEC se comunicaron buenos resultados con T3. En concreto, se describen mejores parámetros de la convulsión, mejoría cognitiva post-TEC y mejoría clínica subjetiva, aunque quizá no hay datos suficientes para emplearlo de forma habitual^{7,129}.

Khan et al¹³⁰ refieren el empleo de TRH en dosis bajas (0,5 mg) en pacientes con depresión en tratamiento con TEC, administrado 5 minutos después de la sesión. En un ensayo doble ciego se encuentra mejor rendimiento en baterías neuropsicológicas, lo cual plantea la posibilidad de cierto efecto de disminución del daño cognitivo, sin modificación del tiempo de convulsión¹³¹. En una extensión y reanálisis del estudio de Papakostas et al¹³², se indica que los pacientes con respuesta de TSH bloqueada con administración de TRH pueden tener una susceptibilidad mayor a las crisis (medida

por duración de la convulsión), pero los resultados de un ensayo posterior¹³³ no apoyan el papel de la TRH en la modulación de las crisis, al menos cuando la TRH se administra de modo exógeno.

Conclusiones

El nivel de riesgo de la suma de psicofármacos al TEC resulta en general bajo, por lo que la presencia de aquellos no debe resultar, en general, un nuevo factor que retrase o impida la práctica de esta técnica. Además, en ocasiones se observa cierta potenciación del efecto con el uso simultáneo.

Este es el caso de los antidepresivos. Salvo con los IMAO clásicos, que resultan cuestionados de forma mayoritaria —y teniendo en cuenta que los datos disponibles sólo en parte derivan de trabajos metodológicamente cuidados⁶—, en general se recoge que la respuesta terapéutica a la TEC puede ser potenciada por los antidepresivos, especialmente con tricíclicos. Respecto a interacción en técnica o efectos secundarios aumentados, se encuentra un nivel bajo de riesgo cardiovascular y cognitivo al usar tricíclicos, y escaso de prolongación de convulsiones con ISRS. También los más recientes, como venlafaxina (a dosis no elevadas) y mirtazapina, parecen resultar eficaces y razonablemente seguros potenciadores.

Parece deseable una disminución o discontinuación de benzodiacepinas, siempre que sea clínicamente posible antes del curso de TEC, por riesgo de menor duración de las convulsiones, mayor número de sesiones necesarias para obtener mejoría y más sesiones ineficaces. Si no es posible, habrá que ajustar la técnica para asegurar convulsiones eficaces y disminuir los efectos secundarios.

En conjunto, parece desaconsejable mantener un tratamiento con litio en niveles terapéuticos durante la TEC por riesgo de neurotoxicidad. Será preciso interrumpir o reducir la dosis de litio previo a la TEC, a partir de un análisis coste-beneficio del riesgo de recaída psicopatológica. En caso de mantenerse, se ajustarán niveles menores, especialmente en ancianos, y se empleará técnica de TEC que disminuya el riesgo de efectos cognitivos.

La indicación de TEC en esquizofrenia es secundaria; en general, se acepta que los plazos de respuesta son cortos, pero el efecto, efímero. En los últimos años se retoma el TEC como opción en pacientes con síntomas graves o refractarios, siempre conjuntamente con antipsicóticos.

Con antipsicóticos clásicos hay un consenso generalizado que la combinación potencia los efectos clínicos positivos y que el riesgo de uso combinado es bajo, esencialmente relacionado con el descenso del umbral de convulsión.

Los datos más numerosos y positivos se recogen con clozapina y TEC en psicosis resistente, con escasa presencia de efectos derivados del descenso del umbral de convulsión por clozapina, e importante efecto de potenciación, aunque de duración limitada. Con otros atípicos los datos disponibles son menores, en general no se describe toxicidad por la suma y sí diversos grados de potenciación.

Respecto a otras sustancias, destacaremos el escaso soporte que mantiene el uso de cafeína en TEC con las técnicas más actualizadas; la probable necesidad de considerar más a menudo el empleo de bloqueadores beta, y, tal vez de forma menos sistemática, el de atropina.

Potenciones como TRH, L-triptófano y T3 están en franco desuso; los antimicóticos no parecen interferir significativamente la técnica, ni provocar efectos secundarios importantes, aunque tampoco se demuestra que haya potenciación de efecto.

En conjunto, aunque es preciso desarrollar ensayos metodológicamente cuidados que aseguren esta práctica, y la decisión de combinar TEC con psicofármacos y el momento de iniciarlo deberá individualizarse en función de la clínica y la situación médica del paciente —e incluso de la capacidad técnica del medio en que se administra—, consideramos que el uso conjunto de TEC y psicofármacos presenta en general un nivel de riesgo asumible y datos de eficacia esperanzadores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Scott A (editor). The ECT Handbook. Second Edition. The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT. 2005. Available in: <http://www.rcpsych.ac.uk>.
2. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of electroconvulsive therapy. Technology Appraisal Guidance 59. London: April 2003.
3. American Psychiatric Association. *The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training and privileging*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1990.
4. American Psychiatric Association. *The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training and privileging*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2001.
5. Consenso español sobre la TEC Sociedad Española de Psiquiatría. Bernardo M, coordinador. Documento de trabajo REVISADO el 02.07.99.
6. Loo CK, Kaill A, Paton P, Simpson B. The difficult-to-treat electroconvulsive therapy patient - Strategies for augmenting outcomes. *J Affect Disord*. 2010;124:219–27.
7. Welch CA. Electroconvulsive Therapy. En: Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman W, editors. «*Drug interaction in Psychiatry*». Baltimore, USA: Sec EdWilliams & Wilkins; 1995.
8. Pritchett JT, Berstein HG, Kellner CH. Combined ECT and antidepressant drug therapy. *Convulsive Ther*. 1993;9:256–61.
9. Klapheke MM. Electroconvulsive therapy consultation: an update. *Convulsive Therapy*. 1997;13:227–41.
10. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 2nd ed New York: Oxford University Press; 1992. p. 2002.
11. Kellner CH. Seizure interference by medications: How a big problem? (editorial). *Convulsive Therapy*. 1997;13:1–3.
12. Seager CP, Bird RL. Imipramine with electrical treatment in depression—a controlled trial. *J Ment Sci*. 1962;108:704.
13. Nelson JP, Benjamin L. Efficacy and safety of combined ECT and tricyclic antidepressant drugs in the treatment of depressed geriatric patients. *Convuls Ther*. 1989;5:321–9.
14. Mayur PM, Gangadhar BN, Subbakrishna DK. Discontinuation of antidepressant drugs during electroconvulsive therapy: a controlled study. *J Affective Disorders*. 2000;58:37–41.
15. Kellner CH, Nixon DW, Bernstein HJ. ECT-drug interactions: a review. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27:595–609.
16. Glassman AH. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. En: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third*

- generation of progress. New York: Raven Press; 1987. p. 1437.
17. Selvin BL. Electroconvulsive therapy-1987. *Anesthesiology*. 1987;67:367–85.
 18. Hohly EK, Martin RL. Increased seizure duration during ECT with trazodone administration. *Am J Psychiatry*. 1986;143:1362.
 19. Kaufman K, Finstead B, Kaufman E. Status epilepticus following electroconvulsive therapy. *Mt Sinai J Med*. 1986;53:119–22.
 20. Lanes T, Ravaris C. Prolonged ECT seizure duration in a patient taking trazodone. *Am J Psychiatry*. 1993;150:525.
 21. Figiel GS, Jarvis MR. Electroconvulsive therapy in a depressed patient receiving bupropion (letter). *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:376.
 22. Conway CR, Nelson LA. The Combined Use of Bupropion, Lithium, and Venlafaxine During ECT: A Case of Prolonged Seizure Activity. *J ECT*. 2001;17.
 23. El-Ganzouri A, Ivankovich AD, Braverman B, Land PC. Should MAOI be discontinued preoperatively? *Anesthesiology*. 1985;58A:384.
 24. Monaco J, Delaplaine R. Tranylcypromine with ECT. *Am J Psychiatry*. 1964;120:1003.
 25. Freese K. Can patients safely undergo electroconvulsive therapy while receiving monoamine oxidase inhibitors? *Convulsive Ther*. 1985;1:190–4.
 26. Remick R, Jewesson P, Ford R. Monoamine oxidase inhibitors in general anesthesia: A reevaluation. *Convul Ther*. 1987;3:196–203.
 27. Muller D. Nardil (phenelzine) as a potentiator of electroconvulsive therapy. *J Ment Sci (Br J Psychiatry)*. 1961;107:994–6.
 28. Kellner CH, Bruno RM. Fluoxetine and ECT. *Convuls Ther*. 1989;5:367–8.
 29. Harsch HH, Haddox JD. Electroconvulsive Therapy and fluoxetine. *Convul Ther*. 1990;6:250–1.
 30. Gutierrez-Esteino R, Pope HG. Does Fluoxetine prolong electrical induced seizures? *Convul Ther*. 1989;5:344–8.
 31. Zis A. Acute administration of fluoxetine and the duration of electrically induced seizures. *Convulsive Ther*. 1992;8:38–9.
 32. Jarvis MR, Goewert AJ, Zorumski CF. Novel antidepressants and maintenance electroconvulsive therapy, a review. *Annal Clin Psychiatry*. 1992;4:275–84.
 33. Curran S. Effect of Paroxetine on seizure length during electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scand*. 1995;92:239–40.
 34. Folkerts H. Spontaneous seizure after concurrent use of Methohexital anesthesia for Electroconvulsive Therapy and Paroxetine: a case report. *J Nerv Ment Disease*. 1995;183:115–6.
 35. Serfaty MA, Martin LM, Lingham R, Ferrier IN. The effect of psychotropic medication on seizure duration during bilateral electroconvulsive therapy: a retrospective study. *J Psychopharmacology*. 1996;10:303–8.
 36. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmensen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, et al. Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatrica Scand*. 1996;94:241–51.
 37. Hammer M, Huber M. Discontinuation of antidepressant medication before ECT. *Convulsive Ther*. 1996;12:125–6.
 38. Farah A. Mirtazapine and ECT combination therapy. *Convulsive Ther*. 1997;13:116–7.
 39. Masdrakis M. The Safety of the Electroconvulsive Therapy and Escitalopram Combination. *J ECT*. 2008;24.
 40. Farah A, Colenda C. Combination ECT and antidepressant therapy. *Am J Geriatric Psychiatry*. 1995;3:356–7.
 41. Bernardo M, Navarro V, Salva J. Seizure activity and safety in combined treatment with venlafaxine and ECT: a pilot study. *J ECT*. 2000;16:38–42.
 42. Agelink M, Zeit T, Klieser E. Prolonged bradycardia complicates antidepressant treatment with Venlafaxine and ECT. *Br J Psychiatry*. 1998;173:441.
 43. Gonzalez Pinto A, Gutierrez M, Gonzalez M. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14:206–9.
 44. Lyons JE, Simon J. Asystole during electroconvulsive therapy in an elderly woman treated concomitantly with venlafaxine. *Aunt N Z J Psychiatry*. 2008;3:255.
 45. Sackeim, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, et al. Effect of Concomitant Pharmacotherapy on Electroconvulsive Therapy Outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:729–37.
 46. Nobler MS, Sackeim HA. ECT stimulus dosing: relations to efficacy and adverse effects. En: Coffey CE, editor. *The clinical science of electroconvulsive therapy*. Washington: American Psychiatric Press; 1993. p. 38.
 47. Guthrie SK. Triazolam and Diphenhydramine effects on seizure duration in depressed patients receiving ECT. *Convulsive Ther*. 1996;12:261–5.
 48. Stromgren LS, Dahl J, Fjeldborg N, Thomsen A. Factors influencing seizure duration and number of seizures applied in unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 1980;62:158–65.
 49. D'Elia G, Ottosson JO, Stromgren LS. Present practice of electroconvulsive practice in Scandinavia. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:577–81.
 50. Ottosson JO. Use and misuse of electroconvulsive therapy treatment. *Biol Psychiatry*. 1985;20:933–46.
 51. Standish-Barry HM, Deacon V, Snaith RP. The relationship of concurrent benzodiazepine administration to seizure duration in ECT. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;71:269–71.
 52. Pettinati HM, Stephens SM, Willie KM, Robin SE. Evidence of less improvement in depression in patients taking benzodiazepines during unilateral ECT. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1029–36.
 53. Petrides G, Divadeenam KM, Bush G, Francis A. Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. *Biol Psychiatry*. 1997;42:375–81.
 54. Weiner RD, Whanger AD, Erwin CW. Prolonged confusional state and EEG seizure activity following concurrent ECT and lithium use. *Am J Psychiatry*. 1980;137:1452–3.
 55. Coppen A, Abou-Saleh MT, Milln P. Lithium continuation therapy following electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry*. 1981;139:284–7.
 56. Gupta S, Austin R, Devanand DP. Lithium and maintenance electroconvulsive therapy. *J ECT*. 1998;14:241–4.
 57. Jha AK, Stein GS, Fenwick P. Negative interaction between lithium and electroconvulsive therapy—a case-control study. *Br J Psychiatry*. 1996;168:241–3.
 58. Small JG, Kellams JJ, Milstein V, Small IF. Complications with electroconvulsive treatment combined with lithium. *Biol Psychiatry*. 1980;15:103–12.
 59. Small JG, Milstein V. Lithium and electroconvulsive therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:346–50.
 60. Penney JF, Dinwiddie SH, Zorumski CF, Wetzel RD. Concurrent and close temporal administration of lithium and ECT. *Convul Ther*. 1990;6:139–45.
 61. Dolenc TJ, Rasmussen KG. The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature. *J ECT*. 2005;21:165–70.
 62. El-Mallakh RS. Complications of concurrent lithium and electroconvulsive therapy: A review of clinical material and theoretical considerations. *Biol Psychiatry*. 1988;23:595–601.
 63. Rudorfer MV, Linnoila M, Potter WZ. Combined lithium and electroconvulsive therapy: pharmacokinetic pharmacodynamic interaction. *Convul Ther*. 1987;3:40–5.

64. Naguib M, Koorn R. Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. *CNS Drugs*. 2002;16:229–47.
65. Penland HR, Ostroff RB. Combined use of lamotrigine and electroconvulsive therapy in bipolar depression: a case series. *J ECT*. 2007; 23:38; author reply 38–9.
66. Hsiao J, Evans D. ECT in a depressed patient after craniotomy. *Am J Psychiatry*. 1984;141:442–4.
67. Zarate-CA Jr, Tohen M, Baraibar G. Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9:19–25.
68. Sienaert P, Peuskens J. Anticonvulsants during electroconvulsive therapy: review and recommendations. *J ECT*. 2007;23:120–3.
69. Rubner P, Koppi S, Conca A. Frequency of and rationales for the combined use of electroconvulsive therapy and anti-epileptic drugs in Austria and the literature. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:919–20.
70. Sienaert P, Roelens Y, Demunter H, Vansteelandt K, Peuskens J, Van Heeringen C. Concurrent Use of Lamotrigine and Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2010 [En prensa].
71. Consensus Development Conference. Electroconvulsive Therapy. *JAMA*. 1985;254:2103–8.
72. Fink M, Sackeim H. Convulsive therapy in Schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*. 1996;22:27–39.
73. Krueger RB, Sackeim HA. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia. En: Weinberger HS, editor. *Schizophrenia*. Oxford England: Blackwell; 1995.
74. Greenhalgh J. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess*. 2005;9:1–156, iii–iv.
75. Suzuki K, Awata S, Takano T, Ebina Y, Takamatsu K, Kajiwara T, et al. Improvement of psychiatric symptoms after electroconvulsive therapy in young adults with intractable first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Tohoku J Exp Med*. 2006;210:213–20.
76. Uco A, Cakr S. Electroconvulsive therapy in first-episode schizophrenia. *J ECT*. 2006;22:38–42.
77. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD000076.
78. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med*. 2009;39:1591–602.
79. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUTLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs*. 2009;23:649–59.
80. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31–41.
81. Janakiramaiah N, Channavasavanna SM, Warasimha Murty WS. ECT/Chlorpromazine combination versus chlorpromazine alone in acutely schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scand*. 1982;66:464–70.
82. Turek IS. Combined use of ECT and psychotropic drugs: Antidepressives and antipsychotics. *Compr Psychiatry*. 1973;14:495–502.
83. Sarkar P, Andrade P, Kapur B, Das P, Sivaramakrishna Y, Harinar C. An exploratory evaluation of ECT in haloperidol-treated DSM-III schizophreniform disorder. *Convulsive Ther*. 1994;10:271–8.
84. Kong P, Glatzer-Gotz U. Combined electroconvulsive and neuroleptic therapy in schizophrenia refractory to neuroleptics. *Schizophrenia Research*. 1990:351–4.
85. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Kongsakon R, Techakasem P, Buppanharun W. Short-term effect of combined ECT and Neuroleptic therapy in Treatment-Resistant Schizophrenia. *J ECT*. 1999;15:129–39.
86. Chanpattana W, Andrade C. ECT for treatment-resistant schizophrenia: a response from the Far East to the UK. NICE Report. *J ECT*. 2006;22:4–12.
87. Chanpattana W, Chakrabhand ML. Combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2001;105:107.
88. Chanpattana W, Kramer BA. Acute and maintenance ECT with flupenthixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychopathology, quality of life, and social outcomes. *Schizophrenia Research*. 2003;63:189–93.
89. Ravanić DB, Pantović MM, Milovanović DR, Dukić-Dejanović S, Janjić V, Ignjatović DR, et al. Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2009;21:179–86.
90. Meltzer HY. Clozapine and Electroconvulsive Therapy. (Réplica). *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:291.
91. Masiar SJ, Johns CA. ECT following clozapine. *Br J Psychiatry*. 1991;158:135–6.
92. Frankenburg FR, Suppes T, McLean P. Combined clozapine and electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy*. 1993;9:176–80.
93. Kales H, Tandon R, Dequardo JR, Maixner D, Jibson M, Becks L. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1995;37:678.
94. Factor SA, Molha ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson disease. *J Neuropsych Clin Neurosciences*. 1995;7:304–7.
95. Cardwell B, Nakai B. Seizure activity in combined Clozapine and ECT: a retrospective view. *Convulsive Ther*. 1995;11:110–3.
96. Benatov R, Sirota P, Megges S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT. *Convulsive Ther*. 1996;12:117–21.
97. Bathia SC, Bhatia SK, Gupta S. Concurrent administration of clozapine and ECT: a successful therapeutic strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT*. 1998;14:280–3.
98. Kho KH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia: an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:372–9.
99. Kupchik L. Combined Electroconvulsive-Clozapine Therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23:1.
100. Havaki-Kontaxaki BJ. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:52–6.
101. Lurie SN. Combined use of ECT and Clozapine (Carta). *J Clin Psychiatry*. 1996;57:94.
102. Bloch Y, Pollack M, Mor I. Should the administration of ECT during clozapine therapy be contraindicated? [letter]. *Br J Psychiatry*. 1996;169:253–4.
103. Ashton D, Frasen J. Preclinical Research Report, R64766. Jansen Research Products Information Service. April 1993.
104. Farah A, Beale M, Kellner C. Risperidone and ECT combination therapy: a case series. *Convulsive Ther*. 1995;11:280–2.
105. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A. Efficacy of Risperidone treatment for psychosis associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:514–8.
106. Alcántara AG, Díaz A, Barcia D. Terapia electroconvulsiva y Risperidona combinadas en el tratamiento de la psicosis asociada a la Enfermedad de Parkinson. A propósito de un caso. *Anales de Psiquiatría*. 1997;13:165–7.

107. Tang WK, Ungvari GS. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003;27:373–9.
108. Masdrakis VG, Oulis P, Zervas IM, Karakatsanis NA, Kouzoupis AV, Karapoulos E, et al. The Safety of the Electroconvulsive Therapy-Aripiprazole Combination: Four Case Reports. *J ECT*. 2008;24:236–8.
109. McCall WV, Shelp FE, Weiner RD, Austin S, Harrill A. Effects of labetalol on hemodynamics and seizure duration during ECT. *Convul Ther*. 1991;7:5–14.
110. Shapira B, Lererb, Gilboa D, Drexler H, Kugelmass S, Calev A. Facilitation of ECT by caffeine pretreatment. *Am J Psychiatry*. 1987;144:1199–202.
111. Kelsey MC, Grossberg GT. Safety and efficacy of caffeine-augmented ECT in elderly depressives: a retrospective study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1995;8:168–72.
112. Enns M, Peeling J, Sutherland GR. Hippocampal neurons are damaged by caffeine-augmented electroshock seizures. *Biol Psychiatry*. 1996;40:642–7.
113. Francis A, Fochtmann L. Reduced proconvulsant activity of caffeine in rats after a series of electroconvulsive seizures. *Psychopharmacology Berl*. 1995;119:99–104.
114. Petrides G, Fochtmann L, Calev A, Francis A. The efficacy of caffeine-modified seizures [letter; comment]. *Convuls Ther*. 1995;11:144–6.
115. Coffey CE, Figiel GS, Weiner RD, Saunders WB. Caffeine augmentation of ECT. *Am J Psychiatry*. 1990;147:579–85.
116. Datto C, Rai AK, Ilivicky HJ, Caroff SN. Augmentation of seizure induction in Electroconvulsive Therapy: A clinical Reappraisal. *J ECT*. 2002;18:118–25.
117. Bundy L. Influence of anesthetic drugs and concurrent psychiatric medication of seizure adequacy during electroconvulsive therapy. *J Clinical Psychiatry*. 2010.
118. Rasmussen KG, Zorumski CF. Electroconvulsive therapy in patients taking theophylline. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:427–31.
119. Peters SG, Wochos ND, Peterson GL. Status epilepticus as a complication of concurrent electroconvulsive and theophylline therapy. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:568–70.
120. Devanand DP, Decina P, Sackeim HA, Prudic J. Status epilepticus following ECT in a patient receiving theophylline. *J Clin Psychopharmacology (Berlin)*. 1988;8:153.
121. Vedak CG, Swartz CM, Lewis RK. Overcoming high ECT thresholds in the elderly. In: *Paper presented at the 143rd annual Meeting of the American Psychiatric Association*. May 1990.
122. Schak L. The Safety of ECT in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Psychosomatics*. 2008;49–53.
123. Bailine SH, Safferman A, Vital-Herne J, Berstein S. Flumazenil reversal of benzodiazepine-induced sedation for a patient with severe pre-ECT anxiety. *Convulsive Ther*. 1994;10:65–8.
124. Doering EB, Ball WA. Flumazenil before ECT: outstanding issues (letter). *Anesthesiology*. 1995;83:62.
125. Hanania MM. Flumazenil reversal of benzodiazepine sedation before electroconvulsive therapy (Letter). *Anesthesiology*. 1995;82:321.
126. Krystal AD, Watts BV, Weiner RD, Moore S, Steffens DC, Lindahl V. The use of Flumazenil in the anxious and Benzodiazepine-dependent ECT patient. *J ECT*. 1998;14:5–14.
127. D'Elia G, Lehman J, Raotma H. Evaluation of the combination of tryptophan and ECT in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;56:303–18.
128. Bezchlibnyk KZ, Jeffries JJ, Martin BA. *Clinical handbook of psychotropic drugs*. Seattle: Hogrefe & Huber; 1997.
129. Stern RA, Nevels CT, Shelhorse ME, Prohaska ML, Pralnge AJ. «Combined thyroid hormone and ECT treatment». In: *Poster presented at the 143rd annual Meeting of the American Psychiatric Association*. May 1990.
130. Khan A, Mirolo MH, Claypoole K, Bhang J, Cox G, Horita A, et al. Effects of low-dose TRH on cognitive deficits in the ECT postictal state. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1694–6.
131. Papakostas YG, Markianos M, Pehlivanidis A, Zervas IM, Papadimitriou GN, Stefanis C. Blunted TSH response to TRH and seizure duration in ECT. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999;99:68–72.
132. Papakostas Y, Markianos M, Pehlivanidis A, Papadimitriou GN, Zervas IM, Daras M, et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone administration on the electroconvulsive therapy induced prolactin responses and seizure time. *Biol-Psychiatry*. 1996;39:444–7.
133. Zervas IM, Papakostas YG, Theodoropoulou MA, Dimitrakopoulos C, Vaidakis N, Daras M. Thyrotropin-Releasing Hormone Administration Does Not Affect Seizure Threshold During Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2003;19:136–8.