



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Hacia la optimización de la terapia electroconvulsiva desde la innovación en el procedimiento de cada sesión

Aida de Arriba Arnau

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Hacia la optimización de la terapia electroconvulsiva desde la innovación en el procedimiento de cada sesión

Memoria de tesis doctoral presentada por

Aida de Arriba Arnau

para optar al grado de doctor/a por la Universidad de Barcelona

Dirigida por

Dr. Mikel Urretavizcaya Sarachaga. *Departamento de Ciencias Clínicas, Universitat de Barcelona. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge.*

Dr. José Manuel Menchón Magriñá. *Departamento de Ciencias Clínicas, Universitat de Barcelona. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge.*

Programa de Doctorado "Medicina e Investigación Traslacional", línea de Neurociencias, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona

2021

L'Hospitalet de Llobregat, 6 de julio de 2021

Los profesores Mikel Urretavizcaya y José Manuel Menchón como directores certifican que han guiado y supervisado la tesis doctoral titulada "Hacia la optimización de la terapia electroconvulsiva desde la innovación en el procedimiento de cada sesión", presentada por Aida de Arriba Arnau. Los supervisores aseguran que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para su defensa para obtener el título de doctor.

Mikel Urretavizcaya Sarachaga

Psiquiatra, Coordinador de la Unidad de TEC

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge - ICS - IDIBELL

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III

Departamento de Ciencias Clínicas, Universitat de Barcelona (UB)

Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

murretavizcaya@bellvitgehospital.cat / Tel: +34 93 2607922

José Manuel Menchón Magriñá

Psiquiatra, Jefe de Servicio de Psiquiatría

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge - ICS - IDIBELL

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III

Departamento de Ciencias Clínicas, Universitat de Barcelona (UB)

Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

jmenchon@bellvitgehospital.cat / Tel: +34 93 2607922

AGRADECIMIENTOS

AGRAÏMENTS

Quisiera agradecer a todas las personas que, de una forma u otra, han colaborado y me han acompañado en el transcurso de esta tesis doctoral.

Un especial agradecimiento a mis directores de tesis, los profesores José Manuel Menchón y Mikel Urretavizcaya, por su orientación, ayuda y apoyo para realizar esta tesis. Por compartir sus conocimientos y por el tiempo empleado en asesorarme y guiarme en el apasionante mundo de la terapia electroconvulsiva y la investigación.

A Mikel por brindarme la oportunidad de ver de primera mano una forma de aplicar la TEC adecuada y medida, con rigurosidad y calidad. Por transmitir las complejidades y aspectos aún por descubrir de la TEC a todos los que nos formamos con él, sembrando la semilla del interés y entusiasmo por saber más, así como el convencimiento de que la aplicación de la TEC no puede simplificarse a seguir las instrucciones y "darle al botón", sino que es una suma de ciencia y arte de "*savoir-faire*". También por las oportunidades enriquecedoras que me ha facilitado, las cuales me han permitido ver otras realidades de la TEC durante la rotación externa, participar en los cursos de TEC y formar parte de diferentes proyectos durante estos años.

A Virginia Soria, por su ayuda, por su ejemplo de eficacia y, sobre todo por, a pesar de ir siempre a contrarreloj, tener la puerta abierta cuando lo he necesitado.

Gracias a todo el servicio de psiquiatría, por todo lo que he aprendido de cada uno de vosotros desde el inicio de la residencia. Y a los psiquiatras, por contribuir en mi formación, transmitir una forma determinada de entender la psiquiatría y por la suerte de trabajar con profesionales que son grandes clínicos.

Especialmente al equipo de trastornos afectivos y TEC. A Mikel y a Virginia por su conocimiento y experiencia admirables. A todo el equipo de enfermería y de anestesia por embarcarse en los proyectos propuestos y sobre todo a Antònia por su implicación.

Antònia, gracies per engrescar-me i pel suport continu al llarg d'aquests anys. Ets un exemple de perseverança amb la teva visió de com han de ser les coses i has

demonstrat que, amb empena, tot és possible. Gràcies també per transmetre passió per la feina i contagiar a tothom per mirar de fer-la cada dia millor.

Als pacients i a les seves famílies pel que ens ensenyen a nivell professional i personal, i per la seva paciència i col·laboració generosa i desinteressada en la participació en els estudis proposats.

Al companys de recerca del *zulo* al llarg d'aquests anys, per tots els cops que hem arreglat el món fent els dies més amens. Quants moments i persones hi caben en un espai tant petit!

Als meus R grans, per tot el que m'heu ensenyat, per tantes hores compartides i perquè, encara que ara els nostres camins estiguin més separats, segueiu sent referents. I també als meus co-Rs, perquè sou espectaculars i no podria haver-me topat amb ningú millor. Ha estat una sort que el destí us posés a la meua vida. Gràcies per totes les experiències en comú que m'heu regalat... i el que ens queda! Perquè compartides les penes pesen una mica menys i els riures i alegries es multipliquen. A la Inés i a la Neus, que us he tocat per partida doble a la residència i després, moltes gràcies pels vostres consells, *comentarios certeros*, pel vostre suport i complicitat, tant als inicis de la tesi, com als altibaixos del camí i fins al final, tot i no tenir-vos ja en el dia a dia a l'hospital.

Finalment, a les nenes (i els nens!) per tota una vida junts, i perquè encara que inicialment érem massa petits per triar-nos, al decidir continuar plegats sou igualment la família que s'escull. Gràcies pels ànims i seguiment estret de l'evolució d'aquesta tesi i, sobretot, per compartir i fer més agradables moments de descans de la mateixa.

Al Marc, per l'ajuda i suport tècnic que comença sempre amb "és només una cosa" i la paciència quan acaba sent una tarda sencera del cap de setmana. També per la comprensió i suport moral tot i no entendre perquè ens ho muntem tan malament els metges! Moltes gràcies per tot, per sumar amb el teu optimisme i per compartir tots els "viatges i camins", ja siguin calmats o complicats, més propers o més llunyans, o fins i tot amb fenòmens meteorològics amenaçants. Perquè al teu costat tot és millor i les coses semblen més fàcils.

A la meua família, per estimar-me i estimar-se incondicionalment, i ser un exemple de valors i força. Encara que no puguem tenir l'equip al complet, els que no hauran pogut veure aquesta tesi acabada hi són igualment perquè ens acompanyen sempre.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS / AGRAÏMENTS	5
ÍNDICE DE CONTENIDOS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS.....	13
LISTADO DE ACRÓNIMOS	15
ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS	17
RESUMEN.....	19
SUMMARY	23
1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Uso actual de la TEC	29
1.1.1 Situación actual del patrón de uso del tratamiento con TEC.....	29
1.1.2 Situación actual de las modalidades de TEC y del procedimiento técnico de aplicación de las sesiones	31
1.2. Procedimiento de la TEC en la actualidad.....	34
1.3. Innovaciones en la técnica de aplicación de la TEC.....	38
1.3.1 TEC bajo anestesia	39
1.3.2 Estímulo eléctrico	39
1.3.3 Localización de electrodos.....	45
1.3.4 Carga clínicamente eficaz.....	47
1.4. Estrategias potenciales para continuar la optimización de la TEC	49
1.4.1 Ajustes anestésicos	50
1.4.2 Técnica de ventilación durante la TEC	53
1.4.3 Ajustes en los parámetros del estímulo	57

1.4.4	Resultado de la sesión de TEC: características de la convulsión.....	60
1.4.5	Hacia una TEC personalizada.....	68
2.	HIPÓTESIS	73
2.1.	Hipótesis general	74
2.2.	Hipótesis específicas.....	74
3.	OBJETIVOS	77
3.1.	Objetivo general.....	77
3.2.	Objetivos específicos.....	77
3.2.1	Objetivos específicos y estudios.....	78
4.	MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	85
4.1.	Estudio 1.....	85
4.2.	Estudio 2.....	97
4.3.	Estudio 3.....	107
4.4.	Estudio 4.....	119
4.5.	Estudio 5.....	123
4.6.	Estudio 6.....	135
4.7.	Estudio 7.....	147
5.	DISCUSIÓN	167
5.1.	Discusión general.....	167
5.1.1	Efectos de las modificaciones en variables de aplicación del procedimiento de la TEC	168
5.1.1.1	Hiperventilación	168
5.1.1.2	Pulso.....	172
5.1.2	Factores predictores de la calidad de la convulsión en las sesiones de TEC	176

5.2.	Observaciones finales y aplicación clínica de los resultados.....	179
5.3.	Potenciales limitaciones y puntos fuertes	181
5.4.	Perspectivas futuras.....	186
6.	CONCLUSIONES	193
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	197
	ANEXO 1. MATERIAL Y MÉTODOS GENERALES.....	225
A1.1.	Lugar de recogida de la muestra.....	225
A1.2.	Sujetos de estudio.....	225
A1.3.	Protocolo de las sesiones de TEC	225
A1.3.1.	Procedimiento de aplicación técnica de las sesiones de TEC	225
A1.3.2.	Protocolo de monitorización y recogida de datos de las sesiones de tratamiento en la unidad de TEC.....	228
A1.3.3.	Medidas de los resultados de la sesión individual de TEC.....	231
A1.3.4.	Aspectos de la tolerabilidad y recuperación post sesión	235
A1.4.	Protocolo de monitorización y evaluación del curso del tratamiento con TEC	237
A1.4.1.	Recogida de variables clínicas del paciente	237
A1.4.2.	Evaluaciones de monitorización de la evolución clínica y cognitiva durante el curso de tratamiento con TEC.....	237
A1.4.3.	Medidas de los resultados clínicos del curso de tratamiento con TEC	238
A1.5.	Análisis de datos.....	238
A1.6.	Aspectos éticos.....	239
	ANEXO 2. INFORMACIÓN ADICIONAL - ESTUDIO 6	243
A2.1.	Información adicional del estudio 6	243
A2.2.	Análisis post-hoc sobre los datos del estudio 6	245

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación entre ondas sinusoidales y de pulso breve y ultrabreve.	40
Figura 2. Fórmula de la carga y componentes del estímulo.	41
Figura 3. Parámetros del estímulo eléctrico.	42
Figura 4. Administración de una carga más eficiente optimizando los parámetros del estímulo.	45
Figura 5. Factores de la sesión de TEC relevantes para la convulsión y los resultados clínicos y cognitivos.	61
Figura 6. Comparativa de registros EEG ictales de distintas calidades.	63
Figura 7. Principales modalidades de aplicación de la TEC en la práctica clínica.	69
Figura 8. Detalle del pulsioxímetro para la monitorización saturación de oxígeno	229
Figura 9. Detalle de la colocación del sensor de medida de la presión parcial de dióxido de carbono transcutánea.	231
Figura 10. Ejemplo del resumen de las características del estímulo aplicado e índices de calidad de la convulsión determinados automáticamente por el dispositivo Thymatron® System IV en un registro EEG de una sesión de tratamiento real.	233

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparativa de las características de los diferentes pulsos en la TEC bilateral.....	59
Tabla 2. Comparación de las características de la convulsión EEG consideradas en diferentes escalas de calidad de la convulsión propuestas.....	66
Tabla 3. Ejemplos de evaluación de las características de la convulsión EEG propuestas por varios autores para valorar la calidad de la convulsión (30, 31, 243).	67
Tabla 4. Relación entre las hipótesis y los objetivos específicos de la tesis y los respectivos estudios publicados.....	81
Tabla 5. Parámetros del estímulo de los programas DGX, L 0.5 y 2X del dispositivo Thymatron® System IV.....	227

LISTADO DE ACRÓNIMOS

APA	American Psychiatric Association
BF	bifrontal
BT	bitemporal
CO ₂	dióxido de carbono
EEG	electroencefalograma
EtCO ₂	end-tidal o dióxido de carbono al final de la espiración
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HV	hiperventilación
mC	milicoulombs
ms	milisegundos
O ₂	oxígeno
PHV	hiperventilación protocolizada
PSI	supresión postictal
RUL	right unilateral / posición de electrodos unilateral derecho
s	segundos
SpO ₂	saturación de oxígeno
TcPCO ₂	medición transcutánea de la presión parcial de dióxido de carbono
TEC	terapia electroconvulsiva
UB	pulso ultrabreve
UC	umbral convulsivo

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis en formato de compendio de artículos.

La presente tesis consta de 3 objetivos (5 subobjetivos) y 7 artículos publicados:

1. Gómez-Arnau J*, **de Arriba-Arnau A***, Correas-Lauffer J, Urretavizcaya M. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: A literature review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018; 50:54-62. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2017.09.003
* Estos autores han compartido primera autoría.
IF (2018): 3,220; Q1- Psychiatry and Mental Health.
2. **de Arriba-Arnau A**, Dalmau A, Salvat-Pujol N, Soria V, Bocos J, Menchón JM, et al. Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017; 10(1):21–7. DOI: 10.1016/j.rpsm.2016.04.002
IF (2017): 2,233; Q2- Psychiatry and Mental Health.
3. **de Arriba-Arnau A**, Dalmau A, Soria V, Salvat-Pujol N, Ribes C, Sánchez-Allueva A, et al. Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2017; 217:225–32. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.007
IF (2017): 3,786; Q1- Psychiatry and Mental Health, Q1- Clinical Psychology.
4. **de Arriba-Arnau A**, Dalmau Llitjos A, Soria V, Menchón JM, Urretavizcaya M. Effective Adaptation of Ventilation Maneuvers in Electroconvulsive Therapy Sessions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J ECT*. 2021; 37(2):76–76. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000748
IF (2020): 3,635; Q1- Medicine, Q2-Psychiatry and Mental Health, Q2- Neuroscience.
5. **de Arriba-Arnau A**, Dalmau Llitjos A, Soria V, Labad J, Menchón JM, Urretavizcaya M. Ventilation Adjustment in ECT During COVID-19: Voluntary Hyperventilation is an Effective Strategy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021; 17:1563–9. DOI:10.2147/NDT.S303877
IF (2020): 2,570; Q2- Psychiatry and Mental Health, Q3- Biological Psychiatry.
6. **de Arriba-Arnau A**, Soria V, Salvat-Pujol N, Menchón JM, Urretavizcaya M. Similar clinical improvement of depression using 0.5-ms and 1-ms pulse widths in bilateral electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021; 271(3):465-473. DOI: 10.1007/s00406-019-01089-8
IF (2020): 5,270; Q1- Psychiatry and Mental Health, Q1-Medicine, Q1- Pharmacology, Q2- Biological Psychiatry.

7. **de Arriba-Arnau A**, Dalmau Llitjos A, Soria V, Savino S, Salvat-Pujol N, Curto J, et al. Factors predicting ictal quality in bilateral electroconvulsive therapy sessions. *Brain Sci.* 2021; 11(6): 781. DOI:10.3390/brainsci11060781
IF (2020): 3,394; Q3- Neuroscience.

No se ha recibido financiación para desarrollar esta tesis.

RESUMEN

Título: Hacia la optimización de la terapia electroconvulsiva desde la innovación en el procedimiento de cada sesión.

Introducción: La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento médico esencial en la terapéutica psiquiátrica. Las modificaciones introducidas en la técnica de aplicación de las sesiones, la monitorización y la individualización del tratamiento en cada paciente han mejorado su tolerabilidad, manteniendo su elevada efectividad y rapidez de acción. Actualmente, es el tratamiento de neuromodulación mejor estudiado, es seguro y está respaldado por las guías de buena práctica clínica con estándares de aplicación.

El tratamiento consiste en múltiples sesiones individuales de escasos minutos de duración en las que se obtiene una convulsión. Habitualmente, suelen ser necesarias entre 6 y 12 sesiones para alcanzar la mejoría clínica. La calidad de la convulsión obtenida indica si una sesión ha sido adecuada y puede servir de guía en las decisiones clínicas a lo largo del curso de tratamiento. A su vez, en cada una de las sesiones de TEC, existen múltiples factores que pueden ser variables (por ejemplo, el anestésico, la ventilación, los parámetros de administración del estímulo o la convulsión) y se pueden modificar. En entornos clínicos, algunos de estos elementos no se suelen considerar aspectos decisivos y, sin unas pautas protocolizadas, se aplican a criterio del especialista. No obstante, estos factores juegan un papel importante en los resultados de las sesiones realizadas y son relevantes para los resultados del tratamiento. Por este motivo, modificar determinados parámetros del procedimiento en las sesiones para que interfieran negativamente lo mínimo en el umbral convulsivo y las convulsiones obtenidas tiene el potencial de optimizar los resultados del tratamiento.

Hipótesis: Los factores técnicos del procedimiento de cada sesión de TEC, junto a los propios de cada individuo, impactan en la convulsión obtenida y condicionan la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con TEC. Algunos de estos factores son básicos en el procedimiento y fácilmente modificables, como la hiperventilación o la reducción de la amplitud de pulso del estímulo. Ambos disminuyen el umbral convulsivo, por lo que podrían ser vías de optimización del tratamiento. La calidad de la convulsión electroencefalográfica de cada sesión de TEC es un resultado relevante del procedimiento que viene condicionada por factores de éste.

Objetivos: El objetivo de la tesis es estudiar aspectos de la aplicación de las sesiones de TEC con potencial para optimizar el tratamiento. Para lograr este objetivo, se decidió investigar el efecto de la aplicación de la hiperventilación en las sesiones de TEC a nivel de repercusión fisiológica y en la convulsión obtenida, el efecto de la reducción de la amplitud de pulso del estímulo eléctrico en los resultados del tratamiento y la identificación de variables predictoras de la calidad de la convulsión en cada sesión de tratamiento.

Métodos: Esta tesis presenta un compendio de artículos en los que se investigó el impacto de diferentes aspectos de la técnica del procedimiento de la TEC, así como la búsqueda de factores que influyen en la calidad de la convulsión obtenida y que puedan ser modificables en la aplicación de las sesiones.

Los artículos se realizaron a partir de una muestra clínica de pacientes consecutivos del Hospital Universitario de Bellvitge que realizaron TEC bilateral con pulso breve según el protocolo de la unidad y firmaron el consentimiento informado. Se recogieron variables clínicas del paciente y del curso del tratamiento. En los estudios referentes a las sesiones, se registraron datos del estímulo, anestésicos, de la monitorización fisiológica de constantes vitales y gases respiratorios, de la recuperación post-TEC y de la convulsión obtenida (incluyendo las características EEG de la convulsión, así como la calidad ictal de cada sesión según escalas numéricas). Se aplicaron métodos de hiperventilación protocolizada o bien a criterio del anestesista y se recogieron valores respiratorios en diferentes momentos de la sesión de tratamiento con monitorización del dióxido de carbono de forma no invasiva. En el estudio referente a los resultados del tratamiento con modalidad de pulso de 0,5 ms, se incorporaron las medidas de monitorización de la evolución clínica y cognitiva evaluadas durante el curso del tratamiento con TEC.

Principales resultados: El estudio 1 exploró la evidencia disponible sobre la oxigenación e hiperventilación durante las sesiones de TEC, así como la forma en que se realizaban dichas maniobras ventilatorias, y su efecto en el tratamiento. Aunque los resultados mostraron metodologías variables de aplicación de la hiperventilación en los diferentes estudios revisados, se detectó un aumento generalizado de la duración de las convulsiones obtenidas.

Los estudios 2 y 3 evaluaron los efectos de un protocolo de hiperventilación en los gases respiratorios durante las sesiones y la convulsión obtenida. Los resultados mostraron que la hiperventilación disminuía el dióxido de carbono y que alargaba la duración de la convulsión obtenida. A su vez, los estudios 4 y 5 examinaron los efectos de la adaptación de los protocolos anteriores a la situación de la pandemia

Covid-19, mostrando que dichas maniobras adaptadas para prevenir el riesgo de infección eran igualmente efectivas en lograr cambios adecuados en los gases respiratorios y las convulsiones obtenidas en las sesiones. La fase del protocolo de hiperventilación más relevante para producir hipocapnia fue la hiperventilación voluntaria realizada por el propio paciente. El estudio 7 mostró que aplicar la ventilación protocolizada se asociaba a una mejor calidad de la convulsión obtenida en esa sesión. Los resultados sugieren que la hiperventilación puede ser una técnica eficaz y segura para potenciar la TEC, tanto por sí misma como en combinación con otras estrategias de optimización, que se podría llevar a cabo de forma habitual en la práctica diaria con monitorización no invasiva de los valores del dióxido de carbono.

El estudio 6 evaluó los resultados de los cursos de tratamiento agudo con TEC bilateral al aplicar el estímulo eléctrico reduciendo la amplitud de pulso a 0,5 ms, comparándolo con los resultados del tratamiento aplicado con el pulso breve estándar de 1ms. Los resultados de efectividad a nivel de tasas de respuesta y remisión clínica, así como de número de sesiones necesarias, fueron similares entre ambos pulsos, sugiriendo que la amplitud de 0,5 ms mantenía la eficacia de los pulsos breves en la TEC bifrontotemporal, pero con algunos hallazgos en cuanto al umbral convulsivo y cribaje de efectos cognitivos que sugerían potenciales diferencias ventajosas a corroborar en futuros estudios.

El estudio 7 examinó las variables clínicas del paciente y del procedimiento de aplicación técnica de las sesiones de TEC que predecían una mejor calidad de la convulsión (medida por dos escalas diferentes y la supresión postictal). Entre las variables que resultaron predictores significativos, se encuentran algunos factores fácilmente modificables durante la aplicación de las sesiones de TEC que podrían considerarse al decidir los parámetros del procedimiento, con el fin potencial de optimizar los resultados del tratamiento.

Conclusiones: Esta tesis presenta hallazgos clínicos en relación con el abordaje de la técnica de aplicación de la TEC, aportando información sobre factores modificables del procedimiento que pueden mejorar los resultados de cada sesión y administrar el tratamiento de forma optimizada.

SUMMARY

Title: Towards the optimization of electroconvulsive therapy from innovation in the procedure of each session.

Introduction: Electroconvulsive therapy (ECT) is an essential medical treatment in psychiatry. The modifications introduced in the technique of application of the sessions, the monitoring, and the individualization of the treatment in each patient have improved its tolerability, maintaining its high effectiveness and speed of action. Currently, it is the best studied neuromodulation treatment, is safe and is supported by good clinical practice guidelines with application standards.

The treatment consists of multiple individual sessions of a few minutes in which a seizure is obtained. Usually, between 6 and 12 sessions are necessary to achieve clinical improvement. The seizure quality obtained indicates whether a session has been adequate and can guide clinical decisions throughout the course of treatment. In turn, in each of the ECT sessions, there are multiple factors that can be variable (for example, anesthetic, ventilation, parameters of stimulus administration, or the seizure) and can be modified. In clinical settings, some of these elements are not usually considered decisive aspects and, without protocolized guidelines, are applied at the discretion of the specialist. However, these factors play an important role in the results of the sessions performed and are relevant to the results of treatment. For this reason, modifying certain parameters of the sessions' procedure so that they worsen minimally the convulsive threshold and the seizures obtained has the potential to optimize the results of the treatment.

Hypothesis: The technical factors of the procedure of each ECT session, together with those of each individual, impact on the seizure obtained and condition the efficacy and tolerability of the treatment with ECT. Some of these factors are basic in the procedure and easily modifiable, such as hyperventilation or the reduction of pulse width of the stimulus. Both decrease the seizure threshold, so they could be strategies of optimizing treatment. The quality of the electroencephalographic seizure of each ECT session is a relevant result of the procedure that is conditioned by its factors.

Aims: The objective of the thesis is to study aspects of the application of ECT sessions with potential to optimize treatment. To achieve this objective, it was decided to investigate the effect of the application of hyperventilation in ECT

sessions at the level of physiological impact and on the seizure obtained, the effect of reducing the pulse width of the electrical stimulus on treatment results and the identification of predictor variables of the seizure quality in each treatment session.

Methods: This thesis presents a compendium of articles in which the impact of different aspects of the technique of the ECT procedure was investigated, as well as the search for factors that influence the obtained seizure quality and that can be modifiable in the application of the sessions.

The articles were made from a clinical sample of consecutive patients from the Bellvitge University Hospital who performed bilateral ECT with a brief pulse according to the unit's protocol and signed the informed consent. Clinical variables of the patient and the course of treatment were collected. In the studies related to the sessions, data were recorded on the stimulus, anesthetics, physiological monitoring of vital signs and respiratory gases, post-ECT recovery and the seizure obtained (including the EEG characteristics of the seizure, as well as the ictal quality of each session according to numerical scales). Either protocolized hyperventilation methods or hyperventilation at the discretion of the anesthetist were applied and respiratory values were collected at different times of the treatment session with non-invasive monitoring of carbon dioxide. In the study regarding the treatment results with 0,5 ms pulse width, clinical and cognitive evolution monitoring measures evaluated during treatment with ECT were incorporated.

Main results: Study 1 explored the available evidence on oxygenation and hyperventilation during ECT sessions, as well as how such ventilatory maneuvers were performed, and their effect on treatment. Although results showed variable methodologies for the application of hyperventilation in the different studies reviewed, a general increase in the duration of seizures obtained was detected.

Studies 2 and 3 assessed the effects of a hyperventilation protocol on respiratory gases during sessions and the seizure obtained. The results showed that hyperventilation decreased carbon dioxide and lengthened the duration of the seizure obtained. In turn, studies 4 and 5 examined the effects of adapting the previous protocols to the covid-19 pandemic situation, showing that such maneuvers adapted to prevent the risk of infection were equally effective in achieving adequate changes in respiratory gases and seizures obtained in the sessions. The most relevant phase of the hyperventilation protocol to produce hypocapnia was voluntary hyperventilation performed by the patient himself. Study 7 showed that applying protocolized ventilation was associated with a better seizure quality obtained in that session. The results suggest that hyperventilation

may be an effective and safe technique to enhance ECT, both by itself and in combination with other optimization strategies, which could be carried out routinely in daily practice with non-invasive monitoring of carbon dioxide values.

Study 6 evaluated the results of acute treatment courses with ECT when applying the electrical stimulus by reducing the pulse width to 0,5 ms, comparing it with the results of treatment applied with the standard brief pulse of 1 ms. The results of effectiveness at the level of response rates and clinical remission, as well as the number of sessions required, were similar between both pulses, suggesting that the amplitude of 0,5 ms maintained the efficacy of brief pulses in bifrontotemporal ECT, but with some findings regarding the convulsive threshold and screening of cognitive effects that suggested potential advantageous differences to be corroborated in future studies.

Study 7 examined the clinical variables of the patient and the procedure of technical application of the ECT sessions that predicted a better seizure quality (measured by two different scales and postictal suppression). Among the variables that were significant predictors, there are some easily modifiable factors during the application of ECT sessions that could be considered when deciding the parameters of the procedure, to potentially optimize the results of the treatment.

Conclusions: This thesis presents clinical findings in relation to the approach of the technique of application of ECT, providing information on modifiable factors of the procedure that can improve the results of each session and the treatment to administer it in an optimized way.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Uso actual de la TEC

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento biológico altamente efectivo y seguro utilizado en pacientes con determinados trastornos mentales graves, que sigue ocupando un papel relevante entre los tratamientos disponibles y utilizados en la terapéutica psiquiátrica moderna.

La TEC consiste en la administración de un estímulo eléctrico a través de dos electrodos colocados en la cabeza del paciente para producir una breve actividad convulsiva generalizada, de forma controlada. Las condiciones de administración de la TEC, la convulsión obtenida y sus características de calidad son relevantes, ya que pueden influir en el resultado del tratamiento y en la tolerabilidad. La técnica de la TEC ha mejorado como resultado de varias modificaciones del procedimiento basadas en la evidencia, mejorando la seguridad y la tolerabilidad sin modificarse la eficacia.

Se trata de un tratamiento eficaz avalado por la evidencia científica (1–4), con una elevada tasa de respuestas (4–6) y un efecto del tratamiento rápido (7). En sus más de 80 años de historia, muchas las alternativas terapéuticas se han comparado con ella, sin que la TEC haya perdido vigencia (8).

Adicionalmente, la TEC reduce rápidamente la ideación suicida en los trastornos afectivos (9), mejora la calidad de vida de los pacientes (10) y los pacientes tras el tratamiento están satisfechos y muestran actitudes favorables hacia el mismo (11, 12). Más allá de sus beneficios clínicos, la TEC también es una alternativa terapéutica coste-efectiva para la depresión, la esquizofrenia, la catatonía y la manía (13).

A pesar de ser la TEC un tratamiento demostradamente eficaz y seguro, que en ocasiones salva vidas, persiste un cierto grado de estigma y controversia hacia la misma en algunos ámbitos así como una disponibilidad variable y desigual (8).

1.1.1 Situación actual del patrón de uso del tratamiento con TEC

Su uso a nivel mundial es dispar y heterogéneo. En una revisión sistemática que analizó 70 publicaciones entre 1990 y 2012 acerca del patrón de uso de la TEC, se objetivaron grandes variaciones entre regiones y países en el uso de la TEC y las tasas de aplicación notificadas (entre 0,04 y 5,10 habitantes-año). En algunos

países europeos como Eslovenia o Italia, la TEC ha sido incluso prohibida. También se objetivaron variaciones en los parámetros utilizados y la práctica clínica de la TEC. Así, a pesar de la existencia de diversas directrices y guías de práctica clínica internacionales, no existe una práctica mundial uniforme. La TEC podría estar infrautilizada en determinadas localizaciones mientras que en otras podría haber una tendencia hacia la especialización de las unidades y un cambio de paradigma pasando de un uso no solo como último recurso sino también como primera línea aguda de tratamiento en algunas situaciones (14).

La mayoría de los pacientes tratados con TEC en los países occidentales son mujeres mayores con depresión. En cambio en los países asiáticos la mayor parte de pacientes son hombres más jóvenes con diagnóstico de esquizofrenia (14).

En otro estudio posterior en que se recogía el resultado de 18 centros encuestados, mayoritariamente australianos, seguían encontrando una heterogeneidad sustancial en el patrón de uso de la TEC entre los centros participantes, siendo la depresión unipolar melancólica la indicación más común (78%) (15).

Los autores de dichos estudios proponían el desarrollo de un estándar de mínimos que pudiera aplicarse a todos los países, así como sistemas de notificación de registros de salud de TEC para compartir los resultados de entornos clínicos diversos. Esto permitiría disponer de una gran muestra de pacientes, mejorando el conocimiento (14), y recabar información sobre preguntas no resueltas relacionadas con la práctica de la TEC, como por ejemplo los resultados en indicaciones de pacientes menos comunes y de diferentes métodos de tratamiento de continuación o mantenimiento (15).

Estas propuestas permitirían una mejora global del uso y aplicación de la TEC contribuyendo a un tratamiento más uniforme a nivel mundial aplicando el mejor tratamiento posible para cada paciente (14).

A nivel español, los últimos resultados disponibles corresponden a una encuesta enviada a todas las unidades de psiquiatría existentes en 2012 (16) que muestra una tasa de aplicación de TEC de 0,66 pacientes por cada 10.000 habitantes. Se objetivó, al igual que en otros lugares, que hay una gran variabilidad entre las diferentes comunidades autónomas (con tasas entre 0,3 y 1,2 pacientes por 10.000 habitantes-año) y entre diferentes provincias (con tasas entre 0 y más de 2,3 pacientes por 10.000 habitantes-año) (16).

El 54,9% de las unidades de psiquiatría españolas encuestadas aplica TEC. El 29,3% de unidades indica la TEC, aunque deriva los pacientes a otro centro para su aplicación al carecer de medios. El 15,8% de unidades que no hace uso de la TEC (ni la aplica ni la indica) y referían como motivos: el tipo de pacientes atendidos, la falta de medios técnicos y de convenios, o el aislamiento geográfico para poder derivar a otros centros. Finalmente, en 5 hospitales no se considera la TEC por no creer que sea eficaz (16).

La TEC se aplica mayoritariamente en hospitales públicos (63,7%) y en hospitales generales (71,9%). Asimismo, la frecuencia de indicación del procedimiento es claramente menor en los centros que carecen de TEC (17). La principal indicación de TEC en España son los episodios depresivos (80,2%). El 55,7% de los pacientes tratados son mujeres y el 38,2% mayores de 65 años (16).

En comparación con datos a nivel mundial, España se situaría entre los países con un mayor porcentaje de unidades con TEC. En cambio, la tasa de aplicación de TEC se sitúa entre las más bajas de los países occidentales y el incremento en la tasa de aplicación ha sido escaso en los últimos años (0,61 en 2000 y 0,66 en 2012). Estos resultados apuntan a que la mayoría de los centros con disponibilidad de TEC la aplican pocas veces. Adicionalmente, la distribución y la accesibilidad son muy heterogéneas, planteando preocupaciones en relación con la equidad en el acceso a la técnica de los pacientes tributarios. Se teme que ante la falta de disponibilidad de TEC en algunos centros se reserve como tratamiento de última línea para pacientes en los que han fracasado todas las opciones terapéuticas. Por ello, Sanz-Fuentenebro et al. (17) resaltan la necesidad de medidas de planificación sanitaria que aseguren la accesibilidad en igualdad de condiciones en las distintas regiones y optimicen la relación coste-efectividad del procedimiento (de forma similar a las unidades de referencia existentes para otras especialidades y técnicas, por ejemplo regionalizando las unidades para rebajar costes y favorecer un mayor grado de especialización y experiencia entre los profesionales). Así mismo, desarrollar procedimientos para la acreditación de las unidades de TEC como ya realizan otros países, aseguraría el cumplimiento de unos estándares de calidad en la aplicación de la TEC, consensuar la evidencia disponible y fomentar la formación entre todos los profesionales involucrados la indicación y/o aplicación de la TEC (17).

1.1.2 Situación actual de las modalidades de TEC y del procedimiento técnico de aplicación de las sesiones

En relación con las modalidades de TEC y el procedimiento técnico de aplicación de las sesiones de tratamiento en contextos clínicos, en las encuestas realizadas de los centros que aplican TEC también se objetiva una heterogeneidad significativa (14, 15).

A nivel mundial, en la revisión de 2012 (14) se recoge que aunque el uso mayoritario estándar es el de las ondas de pulso breve, en algunos lugares se utilizaban dispositivos o estimuladores que administran ondas sinusoidales. En un gran número de pacientes se usa la TEC no modificada (sin anestesia), en Asia (11,2 pacientes por 100,000 (18)), África, Latinoamérica, y algunos países de Europa como Rusia o Turquía (14).

Globalmente, a nivel internacional, el tratamiento con TEC lo aplican psiquiatras, aunque en algunas localidades europeas lo administran otros profesionales como geriatras o personal de enfermería. Así mismo en Europa el uso de la TEC ambulatoria (en que el paciente acude a realizarse la sesión y posteriormente vuelve a su domicilio, sin precisar ingreso hospitalario) es del 15-19% (14).

La media de sesiones aplicadas por curso de tratamiento es de ocho. La localización de electrodos mayoritaria es bilateral (en un 80%). Sin embargo en algunos lugares de Europa y en Australia y Nueva Zelanda la localización unilateral es mayoritaria, aunque utilizan las dos; en los que usan como primera opción TEC unilateral con pulso breve si se obtiene escasa respuesta cambian a posición de electrodos bilateral (14).

Los datos de la encuesta de la red CARE (*Clinical Alliance and Research in ECT*) de centros mayoritariamente australianos señala un uso predominante de la localización de electrodos unilateral derecho (44%) y bifrontal (39%). En cuanto al método de dosificación del estímulo administrado, el 81% de los centros realiza titulación (15).

Observando los datos existentes relacionados con las características técnicas del procedimiento en las unidades de TEC españolas (16, 19), se aprecian algunos cambios y tendencias en la evolución del procedimiento aplicado.

Los resultados de la encuesta más antigua (19) mostraban un uso de estimuladores de pulso breve en un 65,7% y mayoritariamente aplicaban las sesiones del curso agudo de tratamiento con TEC tres veces por semana. En el 90,7% de unidades la TEC la aplicaba siempre un psiquiatra. El 61,1% de unidades por protocolo monitorizaba el EEG y un 75,9% tenían en cuenta que en las sesiones se obtuviera una convulsión con una duración superior a veinte

segundos. En el 87% de las unidades encuestadas se utilizaba la localización de electrodos bilateral mayoritariamente. Se aplicaba la TEC en un quirófano o localización con un equipo de reanimación disponible excepto en el 3,7% de unidades, y con monitorización de electrocardiograma en el 85,2% de unidades. En el 95,5% de unidades se realizaba la TEC bajo anestesia (con tiopental o propofol), el 90,7% administraba relajante muscular en prácticamente todos los pacientes, en el 56,5% se usaba atropina, y un 8,3% de unidades no hiperoxigenaba durante el periodo entre el inicio de la anestesia y hasta la recuperación de la respiración espontánea, sumado a un 10,3% que solo lo realizaba en un 25–75% de pacientes. Un 1,27% de pacientes no firmaban consentimiento informado para la técnica.

Algunos centros realizaban TEC de continuación ocasionalmente manteniendo la medicación psicofarmacológica de forma coadyuvante. Un 25,2% no la habían aplicado TEC de continuación en ningún momento durante los 12 meses previos y el 75% de las unidades aplicaban 25 tratamientos o menos anualmente. La cadencia de las sesiones de continuación era con aplicación de tratamientos escalonados en el 35,2% de unidades y en regímenes mensuales o de frecuencia decreciente en el 32,3%. El 29,6% seguía la frecuencia general sugerida por el Consenso español de TEC de 1999 (19).

En la última encuesta a nivel nacional (16), en cuanto a la técnica aplicada, ninguna unidad utiliza ya en ese momento dispositivos de corriente sinusoidal y en todas las unidades se realiza el proceso de consentimiento informado por escrito. La localización de electrodos mayoritaria es la bifrontotemporal con un 85% de hospitales, seguida de la bifrontal (13,3%) y la unilateral (1,8%), y la titulación se utiliza en el 8,6% de centros. Las sesiones se aplican tres veces por semana en el 79,6% de centros y dos veces por semanas en el 19,5% (16).

El 83,2% (94) de los centros que aplica TEC dispone de programas de TEC de continuación y mantenimiento. De ellos, el 69,1% flexibiliza la frecuencia de las sesiones y la duración de la tanda de TEC en función de la valoración de los síntomas, mientras que el 30,9% tiene programas con frecuencias prefijadas de aplicación.

Los cambios objetivables en la aplicación de la TEC en España en los últimos años muestran la progresiva implantación en todas las unidades de los aspectos recomendados por las guías de práctica clínica actualizadas juntamente a un seguimiento adecuado de la evidencia científica disponible, mejorando la práctica de la TEC.

1.2. Procedimiento de la TEC en la actualidad

La TEC en la actualidad se realiza con aparatos computarizados modulares que administran el estímulo eléctrico en forma de trenes de pulsos rectangulares breves o ultrabreves mediante dos electrodos de estimulación. Estos dispositivos incluyen sistemas que monitorizan electroencefalográficamente la breve convulsión inducida y controlada como resultado de la despolarización generalizada de las neuronas; esta monitorización se realiza con un registro de ambos hemisferios cerebrales con electrodos de registro EEG prefronto-mastoideos (20). La monitorización EEG es crucial porque permite confirmar que la convulsión cerebral ha ocurrido y que ha finalizado posteriormente (21) así como que ha sido una convulsión generalizada. Los dispositivos, del mismo modo que todos los equipos médicos, se someten a revisiones e inspecciones periódicas para asegurar su buen estado y funcionamiento adecuado.

Así mismo la TEC se realiza bajo anestesia general, con miorrelajación y ventilación artificial (20), asegurando, en todo momento, la comodidad y seguridad del paciente.

A nivel anestésico, el cometido principal es realizar la inducción anestésica con el hipnótico escogido o la combinación del anestésico con otras opciones como la ketamina u opioides para reducir sus dosis (22, 23), así como la miorrelajación. La dosis de las sustancias utilizadas se deberá ajustar a las características del paciente, la respuesta EEG y la recuperación anestésica (24).

Al estar el paciente inconsciente durante el procedimiento, será muy importante también en manejo de la vía aérea y la ventilación durante toda la sesión (25). Es igualmente importante asegurar la vigilancia exhaustiva y monitorización básica de las constantes vitales del paciente durante y después del procedimiento, así como prevenir las complicaciones potenciales y tratarlas en caso de producirse. Para asegurar todo lo dicho, el área de tratamiento ha de disponer de todos los medios en cuanto a equipamiento, material y fármacos (20). Todos los pacientes realizan una evaluación preanestésica exhaustiva antes de iniciar las sesiones (26) y firman también el consentimiento informado de la anestesia.

El psiquiatra es responsable de valorar la indicación de TEC e informar al paciente, realizar el proceso de consentimiento informado y solicitar las pruebas complementarias precisas, valorar ajustar el tratamiento farmacológico, así como monitorizar periódicamente a nivel clínico y cognitivo la evolución del paciente

durante y después el curso de TEC (20), preferiblemente con instrumentos específicos (15, 27–29).

A nivel de la aplicación de la TEC, el psiquiatra deberá asegurar una aplicación individualizada del procedimiento teniendo en cuenta: 1) las variables propias del paciente (edad, género, tratamiento, situación somática, estado de hidratación, etc.), 2) los elementos de la técnica empleada (ver apartados 1.3 y 1.4) así como 3) los resultados obtenidos en la sesión de tratamiento administrada (ver apartado 1.4.4 y 1.4.5).

El psiquiatra deberá evaluar las impedancias y EEG basal previo a aplicar el estímulo con los parámetros adecuados, evaluar la convulsión motora y la actividad EEG obtenida para valorar la calidad de esta y decidir reestimar o realizar ajustes de carga o del modo de tratamiento, así como decidir el intervalo entre sesiones. La evaluación de todos estos factores es esencial siempre, pero todavía más si se constata falta de respuesta o tolerabilidad (20).

La convulsión obtenida en el procedimiento es una de las variables resultado más importante de la sesión de tratamiento con TEC. Ya que la inducción de la convulsión es una condición necesaria pero no suficiente para la mejoría clínica, su eficacia se relaciona con las características de calidad de la convulsión (20) y, por lo tanto, se deberá evaluar el resultado de la misma. Idealmente la crisis obtenida deberá tener no solo una duración mínima determinada sino también una morfología de calidad, con actividad bilateral sincrónica de alta amplitud y un trazado típico de polipunta de alta frecuencia seguido de polipunta-onda en torno a 3-5 Hz, terminando con una clara supresión postictal. Algunas características de calidad de la convulsión se han asociado con la eficacia del tratamiento (30–36), y el empeoramiento de la calidad se considera también una buena medida de información de aumentos del umbral durante el curso de TEC que puede guiar las decisiones de ajuste de carga (37, 38). En caso de crisis fallidas se tendrá que revisar todos los posibles factores implicados del paciente y la técnica y decidir si reestimar con un aumento de carga. Así mismo, en el caso contrario en que se generara una convulsión prolongada de más de 120 segundos, se debería abortar la misma farmacológicamente.

La frecuencia y número de sesiones vienen determinados por la patología y la clínica individual de cada paciente. La frecuencia de aplicación clásica de las sesiones de tratamiento agudo es tres sesiones a la semana (39). En el Reino Unido es habitual realizar dos sesiones semanales aunque la respuesta tal vez sea más lenta a raíz de un metaanálisis que no encontraba diferencias de eficacia entre 3 y

2 sesiones semanales pero si menos efectos cognitivos con sesiones 2 veces por semana (4). Utilizar la pauta de dos sesiones semanales estaría indicado en episodios depresivos en que no hay una urgencia en la respuesta y en localizaciones bilaterales (40). En cambio, frecuencias menores como una sesión semanal durante la fase aguda disminuyen la eficacia (41). Por otro lado, frecuencias mayores pueden utilizarse en casos de gravedad y al contrario, sesiones más espaciadas, suelen utilizarse en la TEC de continuación y mantenimiento (20).

La decisión de seguir con las sesiones de TEC se reconsidera tras cada sesión en función del balance entre el riesgo individual, las expectativas de mejora y la gravedad de la situación (39) así como la tolerabilidad. El curso agudo de TEC se suele finalizar cuando el paciente mejorado completamente o bien ha llegado a una estabilidad en la que ya no se obtiene más mejoría, generalmente el número total suele ser de 6-12 sesiones (37). La respuesta es más rápida, requiriendo menos sesiones de tratamiento, en pacientes con trastorno bipolar respecto a pacientes con trastorno depresivo mayor (1), cuando hay síntomas psicóticos (39, 42), con dosis prefijadas (sin titulación) (43), edades avanzadas (44, 45), pulsos breves respecto a ultrabreves (45-48), y mayor puntuación basal en la escala de HDRS (49).

No se debería considerar a un paciente como no respondedor a TEC hasta completar al menos 10-12 sesiones con una técnica correcta que permita obtener crisis adecuadas (37), y aunque la mayoría de pacientes mejoran antes de las 9 sesiones algunos pueden tener respuestas tardías, por lo que si hay una respuesta parcial estaría indicado llegar al menos a 12 sesiones (50).

La mejora clínica en las primeras sesiones es uno de los predictores más destacados de respuesta final (51-54). Si no hay mejoría alguna tras 6 sesiones es recomendable revisar las condiciones de aplicación y, si procede, modificar la técnica (localización de electrodos, carga, técnica anestésica, adecuación de las crisis, medicación concomitante, etc.).

Como en toda actuación médica, con el objetivo de obtener el mejor balance posible entre la eficacia y los riesgos o efectos secundarios, la TEC es actualmente un procedimiento bien establecido, reglado y con procedimientos altamente sistematizados para disminuir la variabilidad y los riesgos y maximizar la eficacia (20). Todos los elementos que intervienen en el proceso están definidos y controlados para poder proporcionar el tratamiento en las mejores condiciones para el paciente en condiciones estandarizadas y de buena práctica clínica.

Para ayudar a garantizar estos aspectos, en los últimos años los clínicos disponen de varias guías de práctica clínica (27, 37, 55, 56) en las que se han consensuado criterios de indicación del tratamiento y estándares para la práctica de aplicación de la TEC, recomendaciones y posicionamientos, basándose en la evidencia científica disponible ya que la medicina basada en la evidencia se fomenta cada vez más como el estándar para la práctica clínica.

También han surgido asociaciones específicas de la TEC como la *International Society for ECT and Neurostimulation* (ISEN), antes *Association for Convulsive Therapy* (ACT), dedicada a promover el uso seguro, ético y eficaz de la TEC y otras terapias a través de la educación, la investigación y grupos de trabajo (57), o como *European Forum For ECT* (EFFECT) con el objetivo de promover la investigación, combatir el estigma asociado con la TEC, realizar formación, difundir las buenas prácticas, trabajar con miras a alcanzar un alto nivel en la práctica de la TEC en Europa y desarrollar directrices y guías (58).

En el Reino Unido se ha implementado un sistema de acreditación de las unidades de TEC, el ECTAS (*ECT Accreditation Service*) (59) actualmente en su 15ª edición y el SEAN (*Scottish ECT Accreditation network*) (60, 61) con el objetivo de mejorar los estándares de administración de la TEC, coincidiendo con preocupaciones por la variabilidad en la práctica de la TEC entre las diferentes unidades junto con la publicación de la guía NICE de 2003, en que se vinculaba específicamente la eficacia y los efectos secundarios de la TEC con el método de administración de la misma (27), así como algunos aspectos de una revisión (62) que encontró que la mitad de los pacientes que se realizaron TEC referían que no se les había dado una explicación adecuada (63).

Así, esta red de acreditación voluntaria publica mediante estándares basados en evidencia para la práctica de TEC y con recomendaciones para la acreditación de las clínicas cada vez más estrictas, ayuda a las unidades a evaluarse a sí mismas en relación con estos estándares. También recoge datos demográficos, de tratamiento y de resultados de los centros miembros sobre pacientes que reciben TEC aguda y de mantenimiento (63). El impacto de los ECTAS se ha demostrado en una auditoría sobre 10 de sus estándares en que se encontró un gran aumento en el cumplimiento de éstos a partir de 2004 (64), así como en el hecho de que los resultados de la TEC que se han recogido han sido consistentes durante al menos una década e indican que los hallazgos de los ensayos clínicos controlados reflejan adecuadamente los resultados obtenidos en la clínica habitual (63).

1.3. Innovaciones en la técnica de aplicación de la TEC

La TEC constituye la técnica de neuromodulación más eficaz y mejor estudiada en la actualidad para el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos (65).

Si bien en la era prefarmacológica la TEC se utilizaba en muchos trastornos, hace tiempo que se conocen plenamente los trastornos para los que la TEC está indicada y en los que resulta altamente eficaz, principalmente la depresión resistente, melancólica, psicótica y bipolar, catatonia, esquizofrenia y manía (37). También se conocen bien ciertas características clínicas que se asocian a la respuesta a la TEC, tanto del paciente (como la edad (66–69), antecedentes familiares de depresión, buena respuesta a TEC previa), como del episodio que presenta, como por ejemplo la duración del episodio (67, 70–74) inferior a un año, el inicio brusco del episodio, ideación suicida severa (75), la presencia de síntomas psicóticos (42, 67–69, 76, 77), las alteraciones psicomotoras (77, 78) con una inhibición pronunciada, la resistencia al tratamiento (67, 70, 79), la severidad de los síntomas pre-TEC (49, 68, 72, 73), y la respuesta temprana en la sexta sesión (49, 54).

Se ha mostrado que la TEC real es más efectiva que la simulada y que la farmacoterapia (4). También se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos de acción de la TEC y se ha demostrado que no causa daño cerebral alguno (80–83) sino que más bien se asocia a neurogénesis y la regeneración sináptica (84, 85).

Por otra parte, aunque el tratamiento con TEC aplicado a las indicaciones adecuadas tiene una eficacia excelente, los pacientes recaen rápidamente si no realiza un tratamiento posterior (86), igual que con otras terapias farmacológicas. Para mejorar este elevado porcentaje de recaídas, se han introducido y se están implementando cada vez más programas de TEC de continuación y de mantenimiento ambulatorios y se está estudiando cual es la efectividad de estos programas en la prevención de recaídas (87–89) y cuál sería la cadencia óptima de las sesiones (90), con estudios que avalan que estas sesiones que son más espaciadas en el tiempo que el tratamiento agudo no parecen conllevar efectos secundarios cognitivos significativos (91, 92). También se han definido algunos fármacos que podrían disminuir las recaídas tras el tratamiento agudo como el caso de la nortriptilina asociada a litio (93), o bien mejorar algunos resultados tras

la TEC, como el litio, que ha demostrado disminuir la tasa de suicidios y reingresos (94).

Con la investigación realizada y aun en curso en el ámbito de la TEC, desde su introducción, se ha innovado en la técnica del tratamiento con TEC acorde a la evidencia científica, minimizando las complicaciones asociadas e individualizándose para cada persona, mejorado tanto la aceptabilidad, como la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento. La técnica anestésica y los cambios en la aplicación del estímulo son las dos innovaciones nucleares de los últimos tiempos. El cambio de tipo de onda eléctrica administrada de sinusoidal a ondas cuadradas de pulsos breves es posiblemente el cambio más importante y que ha supuesto una notable mejora a nivel de efectos secundarios cognitivos, juntamente con los diferentes modos de aplicación de la TEC (combinando distintas amplitudes de pulso, dosis y localización de electrodos) que tienen implicaciones clínicas y de tolerabilidad. Actualmente el uso de ondas de pulso breve y de una anestesia general específica, constituyen una práctica estándar en entornos clínicos de TEC.

1.3.1 TEC bajo anestesia

El uso de la TEC bajo las técnicas anestésicas actuales aumenta la seguridad y confort del paciente (95). La aplicación de las sesiones bajo monitorización tanto de las constantes vitales como de la convulsión EEG, y las medidas de soporte administradas en caso necesario por parte del equipo de anestesia en cuanto a los cambios hemodinámicos, cardíacos o respiratorios y ante posibles incidencias aseguran la seguridad del paciente. De hecho, la TEC tiene unas tasas de morbi-mortalidad muy bajas (96–100). La técnica anestésica es uno de los principales campos de innovación en la TEC en la que se van introduciendo novedades sucesivamente que conllevan posibilidades de optimización e individualización del procedimiento (ver apartado 1.4.1 y 1.4.5).

1.3.2 Estímulo eléctrico

Los aparatos generadores de estímulos de onda sinusoidal, que eran fisiológicamente más ineficientes, se han sustituido por los dispositivos de onda de pulso breve utilizados actualmente como práctica estándar, disminuyendo los efectos cognitivos de la TEC.

Las formas de onda eléctrica difieren en su eficiencia para producir despolarización de neuronas a pesar de administrar la misma energía por encima del umbral necesario, en función de lo rápido que realizan cambios de la intensidad de la corriente y alcanzan la corriente máxima, así como lo rápida que es la disminución desde ese pico hasta la línea basal. Las ondas sinusoidales tardan 4,17 ms en alcanzar la intensidad que despolariza la neurona y 4,17 ms más en disminuir posteriormente, por lo tanto, administrando corriente una vez que las neuronas ya están despolarizadas y se encuentran en periodo refractario (que suele durar 1-2 ms). Esta estimulación "extra" es ineficiente porque no puede producir ninguna respuesta a nivel neuronal y se cree que estaría relacionada con los efectos iatrogénicos. Así, las ondas sinusoidales requerían tres veces más energía que las ondas de pulso breve para inducir convulsiones.

En cambio, las ondas de pulso alcanzan la intensidad máxima casi de forma instantánea, en microsegundos, necesitando menos energía para inducir la convulsión. Las ondas de pulso breve estándares mantienen ese pico solo entre 0,5 y 2 ms, mientras que en el caso de los estímulos ultrabreves se mantienen menos de 0,5 milisegundos (101).

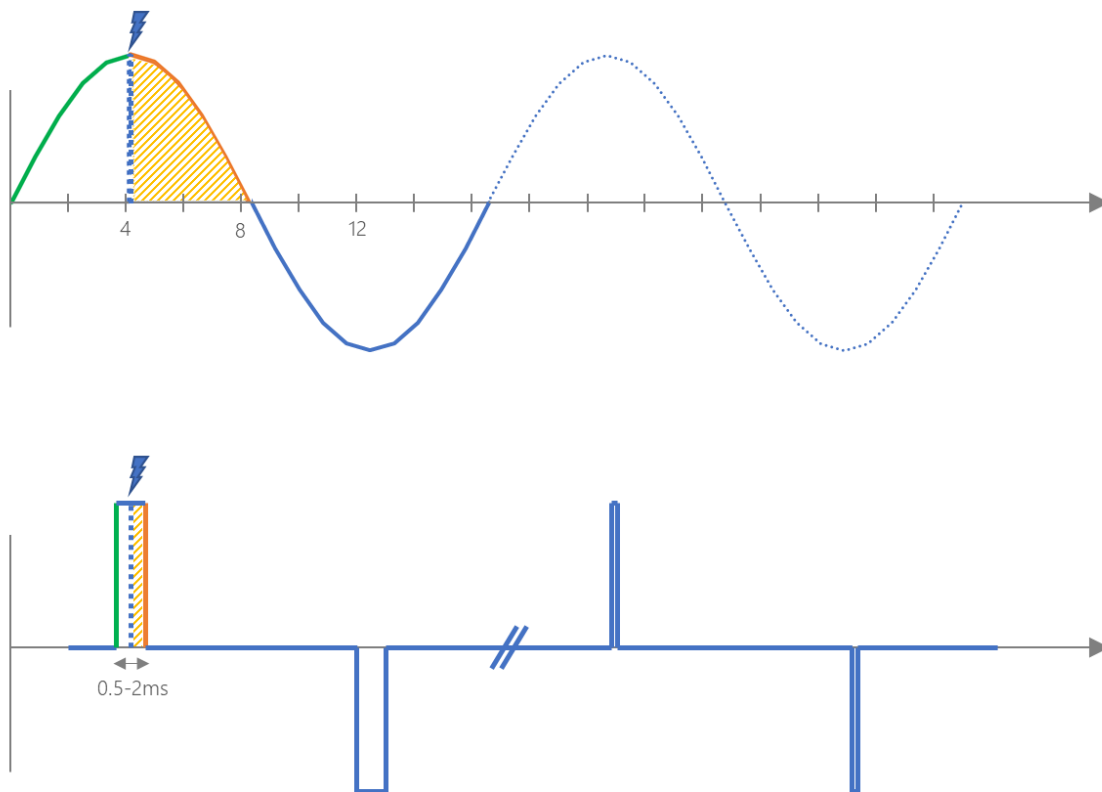


Figura 1. Comparación entre ondas sinusoidales y de pulso breve y ultrabreve.

Adaptado de Sackeim et al. 1994 (101).

El **estímulo eléctrico** está formado por electrones que fluyen de un electrodo de estimulación al otro. Una sesión de TEC típica está compuesta por trenes de entre 100 y 1000 pulsos rectangulares de polaridad alterna.

La onda del estímulo consta de distintos parámetros físicos la variación de cada uno de los cuales determina la forma en que se genera la excitación neuronal (102). La manipulación de estas variables puede suponer diferencias en la crisis obtenida y en el resultado clínico final del tratamiento respecto a eficacia y efectos secundarios (20).

Los aparatos generadores de estímulos actuales administran estímulos bidireccionales de pulsos rectangulares, pero en campos de investigación se estudian otros tipos de onda y direccionalidad y polaridad de los pulsos (39).

De forma similar a como prescribimos los psicofármacos en diferentes dosis en miligramos y se realizan modificaciones en las mismas subiendo a la siguiente dosis en caso de escasa respuesta o bien disminuyéndola en caso de mala tolerabilidad, la TEC suele prescribirse mediante medidas globales del estímulo administrado, a diferencia de otras técnicas de neuromodulación que especifican los valores de los distintos parámetros del estímulo (102).

Las medidas globales de dosis del estímulo de TEC se utilizan como una simplificación para calcular o describir el estímulo que se utiliza, en forma de energía (julios) o más habitualmente en la actualidad mediante la carga administrada (39).

La **carga total** que se administra a un paciente en una estimulación (los electrones conducidos a las zonas estimuladas) depende directamente de los diferentes parámetros del estímulo eléctrico. La carga (en milicoulombios, mC) es el producto de los componentes del estímulo: la **intensidad del estímulo** por la **amplitud de los pulsos** administrados, la **frecuencia** y la **duración** total del estímulo (20, 39, 103, 104).

$$\text{Carga (mC)} = \text{Intensidad de la corriente (mA)} \times \text{Amplitud de pulso (ms)} \times \text{Frecuencia (Hz, ciclos/segundo)} \times 2 \times \text{Duración (s)}$$

Figura 2. Fórmula de la carga y componentes del estímulo.

Intensidad del estímulo (en miliamperios, mA); amplitud de los pulsos (en milisegundos, ms); frecuencia de los pulsos (en hercios, Hz o pares por segundo); duración total del estímulo (en segundos, s).

Esto implica que la misma carga total se puede administrar en un tiempo más corto o una mayor duración, con diferentes intensidades, frecuencias y amplitud de pulso (39), es decir con múltiples combinaciones distintas de sus componentes, pero con efectos muy distintos en cuanto a la convulsión que buscamos por distintos efectos sobre el mecanismo que la genera (105).

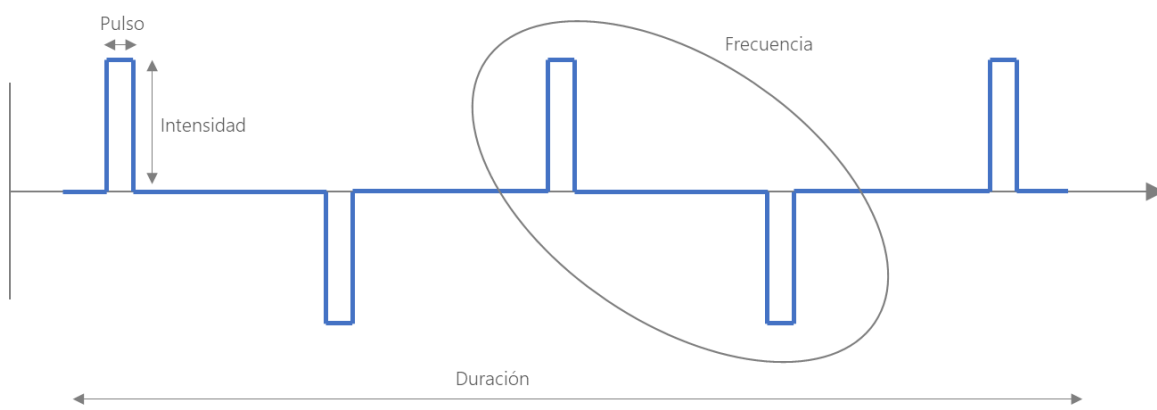


Figura 3. Parámetros del estímulo eléctrico.

La **intensidad**, a pesar de ser uno de los parámetros del estímulo menos estudiado, está implicada en el campo eléctrico que genera el estímulo administrado y el volumen neural directamente estimulado por el estímulo. En los principales aparatos generadores de estímulos utilizados (MECTA entre 500-800 mA y Thymatron® constante a 900 mA) hay un escaso margen de ajuste de la intensidad, y con los valores convencionales de 800/900 mA el cerebro entero está expuesto a campos eléctricos supraumbrales. El uso de intensidades menores produciría estímulos más focales (con menor área cerebral estimulada y menos neuronas reclutadas) que podrían asociarse a menor afectación cognitiva. En cambio intensidades elevadas permiten disminuir las cargas necesarias llegar al umbral que induzcan convulsiones (102).

La **amplitud de pulso** es uno de los parámetros en los que más se ha investigado en las últimas décadas, pero el ancho de pulso óptimo es un problema sin resolver (37). En función de la amplitud o duración de los pulsos se han clasificado en pulsos breves (entre 0,5 y 2 ms) y ultrabreves (menores de 0,5 ms). El pulso de 0,5

ms a veces se considera breve y a veces ultrabreve, habiendo controversia al respecto (106).

El pulso más utilizado habitualmente, dentro de los breves, sería el pulso estándar de 1 ms, ya que se ha sugerido que aumentar el ancho de pulso más allá de 1 ms sería menos eficiente para incrementar la carga que manipular otros parámetros del estímulo (101). En los pulsos ultrabreves, el pulso de 0,3 ms es el más común, aunque este último se utiliza principalmente en localizaciones de electrodos unilaterales.

Se ha estudiado el comportamiento de la duración de los pulsos y de la corriente, y se ha objetivado que, al aplicar pulsos extremadamente breves, incluso con corrientes elevadas, no se produce despolarización neuronal y que, en pulsos muy largos, hay una corriente mínima requerida para la despolarización, de forma que corrientes por debajo de la misma no son efectivas. El umbral de la corriente necesaria para producir la despolarización utilizando pulsos muy anchos se denomina reobase. Como convención, el umbral de amplitud de pulso que es el doble de la reobase se denomina **cronaxia**. En las neuronas motoras de los mamíferos la cronaxia es de 0,1 ms. La cronaxia corresponde al tiempo de duración mínimo que necesita una corriente para producir la despolarización neuronal cuando la corriente de intensidad es el doble que la reobase (101).

Los pulsos que duran mucho más que la cronaxia de las neuronas cerebrales serían poco eficientes ya que implicarían exponer a la corriente a las neuronas después de que ya se hubieran despolarizado. Por ello, siguiendo este principio los pulsos más cortos como los ultrabreves, cercanos a la cronaxia, serían más eficientes para inducir convulsiones (101), reduciendo la carga total necesaria. Se esperaba que los efectos cognitivos de los pulsos ultrabreves fueran menos pronunciados con una carga total más baja aun conservando la eficacia (106). En comparación con los pulsos breves, usando pulsos ultrabreves el umbral convulsivo es menor (48) pero también se requieren más número de sesiones (107).

Otra cuestión no resuelta es si los anchos de pulso más cortos implican una ventaja cognitiva de forma intrínseca cuando no van asociados a una carga total más baja (106).

Además, los pulsos ultrabreves suponen más tiempo total de estimulación, lo que junto a las localizaciones de los electrodos puede suponer un factor de confusión en la evaluación de resultados de los estudios (108).

Finalmente, los pulsos más anchos activan regiones más amplias del cerebro y tienen un mayor impacto en la actividad neuronal electrofisiológica porque pueden activar tanto axones neuronales, así como somas y dendritas y producir convulsiones más robustas (109). En cambio, los pulsos más cortos afectan preferentemente a los axones. Al disminuir la anchura de pulso se reduciría el volumen de tejido directamente estimulado ya que los pulsos más breves producen menor despolarización de la membrana (102). No habría razón para disminuir los pulsos a menos de 0,2 ms porque entonces los efectos diferenciales entre los axones y el soma o las dendritas desaparecen, la magnitud del campo eléctrico se reduce y se precisan voltajes más elevados para inducir la despolarización neuronal.

La **frecuencia** óptima tampoco está bien establecida, aunque parece que las frecuencias bajas (20-40 Hz) son más eficientes al inducir convulsiones con menores cargas y menos efectos cognitivos (108, 110) ya que requieren menor número de pulsos y, por lo tanto, de carga.

Los trenes de estímulos con periodos (1/frecuencia) más cortos que el periodo refractario que se produce después de la despolarización de la neurona, son ineficientes. Las frecuencias elevadas aumentan la posibilidad de que las neuronas estimuladas se encuentren en periodo refractario después de la despolarización producida por el pulso previo (101).

El tiempo de estimulación puede plantearse como una variable de confusión de los resultados de los estudios (111).

La **duración** del tren de pulsos o tiempo de aplicación del estímulo es más eficiente cuanto mayor sea, ya que implica menores umbrales de convulsión (112–114) y puede mejorar la calidad de la convulsión obtenida.

El *número de pulsos* administrado en la estimulación depende de la frecuencia y la duración, con estudios que muestran que trenes de estímulo con mayor número de pulsos son más eficientes y requieren menor intensidad y/o amplitud de pulso para inducir convulsiones, produciendo menos efectos cognitivos que los estímulos compuestos de mayor intensidad y/o mayor amplitud de pulso con menor número de pulsos (102).

La *direccionalidad* de los pulsos y su polaridad también parecen tener importancia. Habitualmente en los dispositivos actuales se utilizan estímulos bidireccionales, pero hay evidencia que muestra que los pulsos unidireccionales son más focales y que se asocian a menores umbrales convulsivos y cargas más bajas (102). La

estimulación unidireccional con las localizaciones de electrodos habituales se podría implementar fácilmente (115). La *polaridad* no es relevante en los pulsos bidireccionales porque alternan la polaridad, pero sí puede tener importancia en los pulsos unidireccionales en que uno electrodo sería el ánodo y el otro el cátodo, con estudios animales que muestran implicaciones en la respuesta EEG pero no en el umbral convulsivo (115).

Para seguir el camino hacia la mejora entre la eficacia clínica y los efectos secundarios de la TEC, es importante considerar todos los parámetros de estímulo que podrían aumentar la eficiencia (115). Una de las dificultades fundamentales para identificar la configuración óptima del estímulo eléctrico es el número de parámetros que se pueden manipular (101).

$$\text{Carga "eficiente"} = \text{Intensidad} \times \text{Amplitud de pulso} \times \text{Frecuencia} \times 2 \times \text{Duración}$$

↓↑
↓
↓
↑

Figura 4. Administración de una carga más eficiente optimizando los parámetros del estímulo.

En resumen, para sobrepasar el umbral convulsivo con menores cargas sería adecuado (20): alargar la duración (113, 114) y usar frecuencias bajas (108, 110, 116). El número de pulsos es importante para los efectos neuromoduladores y para aumentar el número de pulsos es más eficiente alargar la duración que la frecuencia (102). En cuanto a la intensidad se precisan menores cargas cuando la intensidad es mayor aunque se focaliza menos el área del estímulo (105, 117), y los pulsos ultrabreves tienen ventajas cognitivas (107) pero no se recomiendan sistemáticamente en cuanto a eficacia (118–121).

1.3.3 Localización de electrodos

La localización de los electrodos determina el camino que realiza el estímulo eléctrico a través del cerebro. En los casos en los que no hay una respuesta adecuada o bien se dan efectos secundarios, se puede cambiar de una localización de electrodos a otra de forma similar a como se cambian medicaciones en el tratamiento farmacológico.

La TEC induce un campo eléctrico en el cerebro que regula la actividad neuronal mediante variaciones de polaridad de las membranas neuronas e induce una convulsión (102). La distribución de este campo eléctrico depende del tamaño y la localización de los electrodos (es más focal si los electrodos están más próximos aunque también deriva más energía al cuero cabelludo y produce menor campo en el cerebro), la variabilidad anatómica de los sujetos (122) y la conductividad de

los tejidos (piel, grasa, músculo, hueso, suturas craneales, etc.) (123). La magnitud del campo eléctrico es proporcional a la intensidad de la corriente y, por lo tanto, se puede controlar ajustando la amplitud del estímulo eléctrico (102).

Se han propuesto numerosas localizaciones con el objetivo de minimizar los efectos secundarios o bien aumentar la eficacia de la técnica estimulando las regiones potencialmente asociadas con mejores resultados clínicos, pero la ubicación de los electrodos sigue siendo un tema debatido que va de la mano de los avances en el conocimiento de las estructuras cerebrales (39).

Las localizaciones más habituales utilizadas en la práctica clínica son:

- **Bifrontotemporal** (BFT): colocando los electrodos de estimulación en ambos lados de la cabeza, a la altura de las sienes, por encima del punto medio de la línea imaginaria canto-meatal que va desde el canto externo del ojo al meato auditivo externo. Se ha asociado a mayor rapidez, eficacia (124) y también efectos cognitivos lo cual se cree que es debido a una estimulación más intensa pero menos selectiva (125), con efecto directo sobre el lóbulo temporal medial, estructuras de la línea media profunda y también de regiones frontales inferiores.
- **Unilateral** d'Elia (UL): colocando un electrodo de estimulación en el hemisferio no dominante junto al vertex o vértice craneal, a la derecha del punto de intersección entre la línea perpendicular que uniría los dos canales auditivos externos y la línea que uniría nasion e inion, sobre el lóbulo parietal (por lo que habrá que asegurar un buen contacto del electrodo con gel, sobre todo si hay cabello) y el otro electrodo en el punto medio de la línea canto-meatal del mismo lado (similar a la localización de BFT). La estimulación UL es más focal y con menos participación de las regiones temporales. Se ha asociado a menor afectación cognitiva, aunque en ocasiones puede tener menor eficacia y rapidez sobre todo si se administra con una dosis "baja" o ligeramente por encima del umbral. En cambio con dosis "elevadas" o marcadamente supraumbrales se ha observado una eficacia comparable a los resultados de la localización de electrodos bitemporal a dosis moderadas aun manteniendo la ventaja cognitiva (126).
- **Bifrontal** (BF): colocando los electrodos de estimulación de modo simétrico a 5cm sobre el ángulo orbital. Se ha propuesto esta localización con el objetivo de mantener las ventajas de las dos anteriores, por un lado una eficacia similar a la de la localización bifrontotemporal y por otro lado una

ventaja a nivel de efectos cognitivos mínimos similar a la de la localización unilateral, ya que evita las regiones temporales y de las funciones verbales y no verbales pero estimula directamente estructuras implicadas en la depresión como la corteza orbitomedial (127). En algunos estudios se han encontrado mejores resultados con esta localización, pero en un estudio aleatorizado posterior se encontraron resultados similares al grupo que había sido tratado con localización BFT (124). A nivel cognitivo sí que parece haber un pequeño beneficio de la localización BF respecto a la BFT y mejor perfil en algunos dominios cognitivos específicos que en la localización UL (128).

Recientemente se está estudiando una nueva localización, FEAST por sus siglas en inglés *Focal Electrically Administered Seizure Therapy*, que utiliza corriente unidireccional con pulso ultrabreve y electrodos de tamaños diferentes, uno más grande posterior (cátodo) que se sitúa sobre la corteza motora derecha - tangencial a la línea nasion-inion con el límite posterior a 2,5 cm anterior al vértice - y otro más pequeño anterior (ánodo) que se sitúa por encima del centro de la ceja derecha sobre la corteza orbitofrontal derecha (129, 130).

Otra localización propuesta, LART por sus siglas en inglés de *Left Anterior Right Temporal ECT*, sugiere colocar el electrodo derecho en la localización bitemporal y el izquierdo 5cm anterior a la localización bitemporal en la región de la frente encima del ojo izquierdo, para con esta asimetría, interferir menos a nivel cognitivo ya que se separa del lóbulo temporal y el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) (123).

Algunos autores han propuesto la posibilidad de aplicar las sesiones variando de forma rotativa entre distintas localizaciones de electrodos de estimulación para evitar así estimular repetidamente las mismas áreas cerebrales (131) pero este enfoque no se utiliza en la práctica clínica y tendría además las dificultades en cuanto a la carga aplicada en cada sesión.

1.3.4 Carga clínicamente eficaz

Una vez ya se han definido parámetros como la localización de electrodos a utilizar, la carga administrada es el principal factor utilizado en los algoritmos de tratamiento con TEC a la hora de ajustar la "dosis" administrada en las sesiones y también en la mayoría de investigación sobre TEC. Aunque esto conlleva las limitaciones que implica el simplificar los efectos de cada uno de los parámetros del estímulo a nivel neurofisiológico, y hay que tener mente que la misma carga se

puede administrar de formas muy diferentes en cuanto a combinaciones de pulso, frecuencia y duración y, por lo tanto, diferir en eficiencia (ver apartado 1.3.2).

Como estrategias para decidir la carga inicial, se han propuesto métodos de cálculo directo de la carga, métodos de titulación o empíricos, métodos mixtos empezando a titular a partir de cierta base, y las dosis altas fijas que actualmente se limitan a casos en que por fragilidad médica sea una contraindicación el administrar estímulos subconvulsivos (39).

MÉTODOS DE CÁLCULO DIRECTO DE LA CARGA

Cálculo anticipado en base a las diferentes variables del paciente y del procedimiento que interactúan administrando una dosis preseleccionada. Aunque se atribuye el peso principal a la edad, también se considera el sexo y la localización de los electrodos y se propone administrar directamente cargas terapéuticas que permitan obtener respuesta clínica y no solo convulsión.

En general en localizaciones bilaterales se recomienda utilizar la carga en mC que sea igual a la edad del paciente multiplicado por 2,5 y en localizaciones unilaterales la edad multiplicada por 5.

MÉTODO DE TITULACIÓN O EMPÍRICO

La titulación progresiva (ensayando cargas bajas o subconvulsivas hasta encontrar la apropiada) permite conocer cuál es el **umbral convulsivo** del paciente, es decir la carga eléctrica mínima requerida para provocar una convulsión, de manera que se individualiza la carga que necesita en unas condiciones determinadas. La carga que permite obtener actividad eléctrica, habitualmente una pequeña convulsión de al menos 15 segundos, se considera la **carga umbral**.

Los factores que influyen en que el paciente presente un mayor umbral convulsivo son (20, 39, 132): sexo (varones), edad avanzada, mayor índice de masa corporal, nivel de hidratación, privación estrogénica, electrodos bilaterales, intensidades menores, duración del estímulo corta, mal contacto de los electrodos, mala técnica de ventilación (hipoxemia, hipercapnia), el número de sesiones sucesivas de TEC, anestésicos como el propofol y el pentotal, benzodiazepinas, y algunos fármacos.

El umbral convulsivo es relevante en la TEC ya que la carga relativa por encima del umbral convulsivo afecta a los resultados clínicos del tratamiento (31) a nivel de eficacia y efectos cognitivos (133), independientemente de la localización de los electrodos. Por eso, esta carga umbral habrá que multiplicarla en las siguientes

sesiones para que se aplique una **carga clínicamente eficaz**, que suele ser una carga moderadamente supraumbral ya que tiene un buen perfil de efectividad/tolerabilidad cognitiva. La carga eficaz sería de 1,5-2,5 veces la carga umbral en la localización de electrodos bilateral, y de 2,5-6 veces en la localización de electrodos unilateral (37).

La titulación parece más imprescindible en la localización de electrodos unilateral en que infradosificar las cargas disminuye la efectividad del tratamiento (21).

A lo largo de las sesiones repetidas durante el curso de tratamiento, en muchos casos la carga se tiene que ajustar, ya la TEC tiene efectos anticonvulsivantes y el umbral convulsivo tiende a aumentar a medida que avanzan las sesiones de tratamiento (133, 134). En la TEC bilateral en las primeras cuatro sesiones se suele tener que aumentar la carga unos 50-75mC hasta una carga 60-100% por encima de la carga inicial (123).

Los cambios del umbral se podrán ver reflejados por un empeoramiento de las características EEG progresivo en las sesiones sucesivas del mismo paciente (38, 135) y así guiar los aumentos de carga (37, 38) para mantener una carga eficaz. De hecho, algunos autores recomiendan retitular a las 6 sesiones, para asegurar que la carga que se está aplicando sigue estando en el rango por encima del umbral convulsivo considerado clínicamente eficaz para el modo de aplicación de la TEC que se esté utilizando.

También puede ser preciso aumentar la carga, si tras varias sesiones de tratamiento no se está obteniendo el nivel de respuesta clínica deseado o esperable en un determinado paciente (21).

En cambio, si el paciente está teniendo demasiados efectos cognitivos, se deberían tomar medidas para disminuirlos entre ellos por ejemplo disminuir la carga (21).

1.4. Estrategias potenciales para continuar la optimización de la TEC

Durante el curso de la TEC se suele producir un aumento del umbral convulsivo (134) y suele ser necesario aumentar gradualmente carga administrada. Algunos pacientes tienen umbrales convulsivos elevados y alcanzan las cargas máximas que los dispositivos pueden administrar sin lograr convulsiones adecuadas. Este hecho puede implicar que no se beneficien del tratamiento con TEC, que generalmente

es altamente efectivo para su trastorno, y sea necesario implementar estrategias para mejorar los resultados terapéuticos.

Las cargas elevadas se han asociado con efectos indeseables cognitivos como amnesia o confusión (136). Por lo tanto, la optimización de la carga del estímulo administrado sería adecuada para todos los pacientes con TEC, aunque especialmente para aquellos con un umbral convulsivo elevado (137, 138).

Se han propuesto varias estrategias proconvulsivas, con el objetivo de disminuir el umbral convulsivo y, por lo tanto, la carga necesaria para obtener la convulsión (139–141) y clínicamente eficaz, actuando en diferentes aspectos del tratamiento con TEC como por ejemplo el uso concomitante de fármacos metilxantínicos (142), o flumazenil (143), cambios en los anestésicos (144–147), uso de opioides concomitantes (remifentanil) (148), o elección de ciertos anestésicos (etomidato, ketamina) (149, 150), la privación del sueño (151), la hiperventilación en las sesiones (37), aplicar cambios en los parámetros eléctricos del estímulo (109) o la localización de los electrodos e individualización del tratamiento (48, 138, 152).

Se siguen estudiando nuevas estrategias terapéuticas, a varios niveles, que pudieran optimizar los resultados de la TEC e individualizarlo según las necesidades de cada paciente. Sin embargo, todos estos factores modificables combinados proporcionan diferentes modalidades de tratamiento con TEC y, hasta la fecha, la decisión de cuál usar entre todas las existentes y qué alternativas deben aplicarse en caso de ser necesario y en qué momento hacerlo (según si hay evolución clínica temprana, características de EEG, antes de llegar a las cargas máximas, etc.), generalmente depende de la experiencia del psiquiatra. A pesar de haber estudios sobre las distintas modificaciones técnicas que se podrían utilizar, no existen unas recomendaciones generales, ni algoritmos clínicos de decisión o protocolos basados en la evidencia que especifiquen qué cambios realizar como primera opción y paso a paso de entre otros posibles cambios en el procedimiento para optimizar la respuesta, que sean aceptados globalmente en la práctica clínica.

1.4.1 Ajustes anestésicos

El manejo anestésico en la TEC incluye desde la valoración preanestésica y firma del consentimiento informado para la anestesia antes del procedimiento, la anestesia propiamente dicha durante la sesión con la inducción anestésica antes de administrar el estímulo habitualmente con anestésicos intravenosos, la relajación muscular y el soporte ventilatorio durante todo el procedimiento, así

como la monitorización del paciente, prevención y manejo de complicaciones, y finalmente la recuperación tras el procedimiento.

El agente anestésico ideal para la TEC debería ser de acción corta, no afectar a la calidad de la convulsión, proporcionar estabilidad hemodinámica y aumentar el efecto antidepresivo de la TEC (153).

Sin embargo, la mayoría de anestésicos tienen efectos anticonvulsivos, por lo que afectan al umbral convulsivo afectando a la inducción de las convulsiones y la calidad de estas y esto puede tener repercusiones en la eficacia y efectos cognitivos de la TEC. Por eso la elección del anestésico y su dosis puede afectar a los resultados de la TEC y la anestesia debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente (24) tanto en la elección del fármaco según la medicación y comorbilidades del paciente como en la administración de la dosis mínima eficaz aun conservando la seguridad.

Cada fármaco tiene características específicas y distinta potencia anticonvulsiva, y efectos en la hemodinámica cerebral y sistémica (25). En este sentido, en la elección del anestésico se debe tener en consideración que los agentes anestésicos intravenosos GABAérgicos, conllevan un aumento del umbral convulsivo que es dosis-dependiente.

El metohexital se considera la mejor opción para la anestesia en la TEC en relación con el impacto sobre el umbral convulsivo pero no está disponible en España, seguido del etomidato, y finalmente el tiopental y el propofol que aumentan más el umbral (153).

A pesar del impacto potencial que tiene el procedimiento anestésico en los resultados de la sesión de TEC y la calidad de las convulsiones (154), hay mucha heterogeneidad en su aplicación entre las diferentes unidades de TEC y no se suele tener suficientemente en cuenta su interacción con el procedimiento de las sesiones de TEC y las características de las convulsiones.

Para disminuir el impacto de los agentes anestésicos en las convulsiones, hay algunos aspectos del procedimiento que son modificables y cuyos cambios se han propuesto como posibles estrategias a implementar en la práctica:

- La administración de cafeína o la teofilina antes de la sesión de TEC (ya que alargan la duración de la convulsión), aunque vigilando los posibles efectos secundarios (139, 141).

- Revertir el probable efecto del tratamiento habitual con benzodiazepinas administrando flumazenilo endovenoso antes de aplicar el estímulo o bien usarlo como proconvulsivo también en pacientes que no tomen benzodiazepinas (143).
- El cambio de anestésicos que aumentan más el umbral convulsivo como el tiopental o el propofol por otros agentes como el etomidato (150).
- La combinación del agente anestésico GABAérgico con opioides como el alfentanilo o el remifentanilo que permitan disminuir las dosis del fármaco hipnótico y además atenuar la respuesta simpática durante la TEC.
- Usar la monitorización de la profundidad anestésica con el índice bispectral (BIS del término en inglés *Bi-Spectral Index*) para decidir el momento óptimo de aplicación del estímulo eléctrico tras la inducción anestésica. El BIS consta de cuatro electrodos que se colocan en la frente del paciente y, mediante el análisis digital del EEG de las ondas cerebrales, permite cuantificar el grado de sedación (el cual produce ondas más amplias y de menor frecuencia) con valores entre 0 y 100. Los valores más bajos indican un nivel más bajo de conciencia. Se han asociado valores de BIS más elevados (es decir menor profundidad anestésica) con convulsiones más largas (155), así como también con mejor calidad de las mismas (156). En su uso durante el curso de tratamiento con TEC también se han correlacionado los valores medios del BIS preictal con menor número de sesiones de tratamiento para alcanzar la remisión (157).
- Medir el intervalo de tiempo entre el inicio de la inducción de la anestesia y el inicio de la aplicación del estímulo eléctrico en las sesiones de TEC, ya que es una medida indirecta de la concentración plasmática del anestésico cuando se administra el estímulo. Alargar este de tiempo estaría recomendado ya que se ha asociado a una mejor calidad de la convulsión obtenida (158). Se ha sugerido que es un factor importante de monitorizar de rutina en la práctica clínica como una medida más para interpretar los resultados de la calidad de la convulsión en cada sesión de TEC y ayudar en la guía de las decisiones de dosificación de la carga durante el curso del tratamiento (159).
- La ketamina como anestésico había mostrado mejor calidad de las convulsiones respecto a otros agentes anestésicos (160). Debido a sus propiedades de rapidez antidepressiva a dosis subanestésicas, se ha

propuesto también su uso en las sesiones de TEC para optimizar los resultados del tratamiento. En un metaanálisis no se encontraron mejores tasas de respuesta ni remisión con el uso de ketamina en la TEC, y aunque podría acelerar el efecto antidepresivo, se indicaba un aumento los eventos adversos (161).

1.4.2 Técnica de ventilación durante la TEC

Los refinamientos en la técnica de la TEC han minimizado los riesgos, pero también han aumentado la complejidad metodológica del procedimiento. Tras la inducción anestésica y la miorelajación, se debe asegurar la asistencia ventilatoria durante las sesiones (162) junto con la vigilancia de los signos vitales. Se recomienda preoxigenar con niveles elevados de oxígeno, monitorizar y realizar asistencia ventilatoria con una ligera hiperventilación para favorecer la convulsión y evitar el riesgo de hipoxia durante el procedimiento (20, 37, 55, 121), así como intentar una hiperventilación enérgica en caso de convulsiones fallidas (37). En total el manejo ventilatorio durante el procedimiento se puede completar en unos 10 minutos.

Es necesario mantener una buena oxigenación, ya que en las sesiones de TEC se pueden producir episodios de desaturación (incidencia del 29%), especialmente en pacientes con obesidad, convulsiones prolongadas (163, 164) o cuando la ventilación previa ha sido insuficiente (165, 166). La preoxigenación se utiliza para aumentar la reserva de oxígeno intrapulmonar y así mantener la seguridad y aumentar la tolerabilidad al tiempo de apnea y proteger el sistema cardiovascular. Se han propuesto otros métodos para disminuir la desaturación como ventilar durante la convulsión (165), aplicar ventilaciones con presión positiva antes de aplicar el estímulo (166) y administrar oxígeno a altas concentraciones (167).

También es necesaria una buena oxigenación por el aumento de la demanda de oxígeno miocárdico durante el breve estrés del corazón que se produce justo después del estímulo. Además, la hiperoxia también puede mejorar la convulsión obtenida (25, 168, 169).

Por otro lado, después del estímulo se necesita un aumento del 20% del volumen ventilatorio para compensar la subida de dióxido de carbono debida a la convulsión, la apnea y las fasciculaciones musculares (170). Una mala ventilación puede producir hipercapnia (o aumento del dióxido de carbono), lo cual se ha asociado con un aumento de la hipertensión, taquicardia, somnolencia, retraso en la recuperación de la anestesia y una mayor prevalencia de agitación y dolor de cabeza (162, 170, 171).

Pero además de los motivos de seguridad y de soporte vital, la hiperventilación también tiene un papel en la mejora de la eficiencia de las sesiones y debido a sus efectos proconvulsivos se ha propuesto como una estrategia de optimización de la TEC (37, 139, 140, 172) ya que se ha asociado a un aumento de la duración de las convulsiones obtenidas (173–177), de la calidad de la convulsión (178), a una necesidad de cargas menores (173, 174, 178, 179) y se ha asociado a un menor tiempo de reorientación post-TEC (177) y menor delirium postictal (173). Tanto la hiperoxia como la hipocapnia prolongan la duración de las convulsiones (180, 181) y actúan de forma sinérgica (178).

Sin embargo, las guías clínicas no especifican como realizar estas maniobras de forma óptima (duración, tipo de maniobras, valores óptimos de dióxido de carbono requeridos) y en la literatura la evidencia referente a las características idóneas del soporte ventilatorio durante la TEC también es escasa y heterogénea, por lo que, en la práctica clínica habitual, la hiperventilación suele realizarse a criterio del anestesiólogo que realiza la sesión de TEC.

Las consecuencias fisiológicas de la hiperventilación implican una reducción de los niveles de dióxido de carbono (hipocapnia) y una alcalosis respiratoria transitoria.

Por su efecto proconvulsivo, es una de las técnicas de activación que se utilizan en la electroencefalografía estándar para provocar actividad epiléptica. Los efectos secundarios leves que puede producir son mareos, aturdimiento, parestesias y dolores de cabeza (182).

Además, la hiperventilación produce vasoconstricción disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral y, en función de los niveles alcanzados, puede disminuir el suministro de oxígeno y el metabolismo cerebral (25). En otros ámbitos como por ejemplo el intraoperatorio se ha planteado que puede prolongar la estancia de los pacientes postoperatorios. También en casos de traumatismo cerebral en que se usa la hiperventilación porque puede producir una rápida reducción de la presión intracraneal elevada por reducción del flujo sanguíneo cerebral no está del todo claro si aplicarla mejora el resultado neurológico (183), aunque parece depender del tiempo durante el que se mantenga la hiperventilación, estando indicada de forma breve ante aumentos agudos de la presión intracraneal pero sin evidencia suficiente para aplicarla en los cuidados del edema de cualquier causa (184).

Los pacientes con alteraciones en la fisiología cerebral pueden tener mayor respuesta de vasoconstricción a la hipocapnia (25).

Por todo ello, hay un cierto dilema en el uso de la hiperventilación (174, 185). Se hipotetiza que la isquemia relativa resultante podría afectar la duración de las convulsiones y empeorar los efectos cognitivos, pero hay que tener en cuenta que el flujo sanguíneo cerebral aumenta durante la convulsión (186) porque la hipertensión sobrepasa transitoriamente la autorregulación de la presión cerebral (187) y, por lo tanto, la hiperventilación podría ser "neuroprotectora" (177) y disminuir la cefalea post-TEC al reducir la presión intracraneal (188). Se ha asociado la hiperventilación a una menor taquicardia y delirium (173) y a una disminución del tiempo de reorientación post-TEC (177) que podría ser debido a una menor dosis de anestésico a nivel cerebral por la vasoconstricción, lo cual también influiría en la mejora de las convulsiones y la disminución del umbral convulsivo.

En global, la hiperventilación en las sesiones de TEC es de muy corta duración y se considera segura, sin haberse descrito efectos secundarios en los estudios que la han aplicado. Como principal complicación esperable podrían producirse convulsiones prolongadas (173, 189, 190) que pueden abortarse con benzodiazepinas intravenosas en la misma sesión de TEC. Se recomienda valorar los riesgos y beneficios de aplicarla en pacientes con enfermedad cardíaca o hipovolemia que podrían estar más expuestos a isquemia miocárdica con la vasoconstricción (174), en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y mujeres embarazadas (191).

La monitorización del dióxido de carbono permite detectar de forma precoz posibles efectos adversos respiratorios durante las sesiones de TEC. Se debe tener en cuenta que esta monitorización se ha asociado a mantener los valores de dióxido de carbono bajos y a estabilizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el procedimiento (192), y puede servir para estandarizar y optimizar el procedimiento (193).

Los valores de presión parcial de dióxido de carbono mediante gases arteriales o por medición capilar, no son prácticos en el campo de la TEC ya que no aportan valores en tiempo real ni continuos mostrando los cambios durante las sesiones. La capnografía es un método de estimación que permite medir de forma no invasiva el dióxido de carbono y que se usa ampliamente en procedimientos anestésicos cortos. El end-tidal (EtCO₂) o concentración de dióxido de carbono al final de cada espiración en el aire exhalado, proporciona información instantánea de la ventilación, perfusión y metabolismo del dióxido de carbono, pero requiere idealmente un circuito cerrado de las vías respiratorias. En las sesiones de TEC en

que habitualmente no se utiliza la intubación, sino que se realiza la asistencia ventilatoria con mascarilla facial, el end-tidal puede estar limitado.

En varios campos de la medicina se utiliza la medición transcutánea de la presión parcial de dióxido de carbono como una medida fidedigna y que se puede realizar en paralelo con otros procedimientos médicos sin interacción con ellos. Por ello se ha propuesto que tenga también utilidad en procedimientos menores como la TEC, a pesar de que las enfermedades somáticas pueden complicar o retrasar la medición transcutánea y que la presión arterial de dióxido de carbono puede cambiar significativamente en minutos durante la hiperventilación, y esto podría ser un obstáculo para la medición transcutánea en que el gas necesita tiempo para atravesar el tejido y llegar a la piel (193). En un estudio que comparaba los valores con el dióxido de carbono al final de la espiración y capilar con el transcutáneo en adultos jóvenes sanos realizando hiperventilación, se encontró que la hiperventilación permitió reducir los valores de dióxido de carbono a aproximadamente el 45% de los valores iniciales y que había una buena concordancia entre los métodos de medición. Además, la evaluación del tiempo entre la medida del end-tidal y la transcutánea solo mostró una latencia promedio o retraso de 53 segundos, considerándose aceptable en la práctica clínica. Así, el método transcutáneo parece ser adecuado para mediciones en las que los cambios de dióxido de carbono están dentro de este rango de tiempo (193).

Durante la pandemia COVID-19, con el objetivo de evitar infecciones a la vez que se mantiene la aplicación de la TEC de forma segura para los pacientes y el personal sanitario, una de las principales áreas del procedimiento en las que se ha puesto el foco de atención ha sido la ventilación durante las sesiones. El soporte ventilatorio se ha convertido en una de las principales áreas a adaptar de la técnica habitual para evitar la dispersión de aerosoles o pequeñas gotas que puedan transmitir el COVID durante la manipulación de la vía aérea y la hiperventilación (194–197).

Algunos autores han recomendado minimizar o evitar la hiperventilación a pesar de ser una estrategia que mejora la calidad de las convulsiones y la seguridad del paciente, ya que habitualmente se realiza mediante ventilación manual con ambú que no sella completamente la vía respiratoria (196–198). En su lugar han propuesto aumentar la preoxigenación (198, 199) pero algunos pacientes aún requerían ventilación manual (197, 198), tenían episodios de desaturación y tenían menor duración de las convulsiones (197). Otros autores también han recomendado métodos más invasivos como la intubación traqueal o dispositivos

supraglóticos estableciendo un circuito cerrado (195) o bien administrar las sesiones en salas con presión negativa (196).

1.4.3 Ajustes en los parámetros del estímulo

Los ajustes de la técnica de aplicación de la TEC y relativos a las distintas modalidades de tratamiento han sido esenciales para disminuir los efectos adversos cognitivos.

En los estudios clínicos que usan distintas localizaciones de electrodos suelen empezar el tratamiento unilateral priorizando el tener un mejor perfil de efectos cognitivos y tras unas sesiones, usualmente 6, si la respuesta no ha sido suficientemente satisfactoria, cambian a electrodos bilaterales (200, 201) que tienen mayor porcentaje de respuesta y remisión. No obstante, algunos autores han propuesto invertir esta secuencia como posible nueva forma de optimización de la técnica. Han descrito casos de convulsiones fallidas o inadecuadas incluso a cargas máximas con TEC bilateral, en que cambiar la localización de electrodos a unilateral ha sido efectivo porque el umbral convulsivo disminuía y así se consiguió inducir convulsiones adecuadas y alcanzar la respuesta clínica. Así, proponen el paso de bilateral a unilateral como una estrategia sencilla, sin efectos secundarios y que no interfiere con otros métodos de optimización por lo que se podría usar de forma combinada con otras maniobras (202, 203)

Por otra parte, parece que los cambios en la amplitud del pulso podrían afectar más a los efectos cognitivos que la localización de electrodos (48). La tendencia en las últimas décadas ha sido hacia disminuir la amplitud de pulso utilizada a los rangos de pulso ultrabreve para mejorar el balance eficacia/tolerabilidad de la TEC (138), con el objetivo de que fuera más cercana a la cronaxia para la despolarización neuronal y evitar cualquier carga extra que pudiera conllevar efectos cognitivos (204, 205). Los pulsos breves no serían suficientemente cortos de forma que una parte de corriente se aplica después de que la neurona ya se haya despolarizado y se encuentre en periodo refractario (ver apartado 1.3.2). En cambio, los pulsos ultrabreves se han asociado a menores cargas por la disminución en el umbral convulsivo y producen menos efectos adversos cognitivos (48, 107, 119, 206, 207), aunque precisan cargas clínicamente eficaces mayores por encima del umbral convulsivo y más número de sesiones de tratamiento (47, 106, 107, 208, 209) que los pulsos breves.

Aunque el estudio y uso creciente de los pulsos ultrabreves ha sido una importante mejora que se está utilizando principalmente en la TEC unilateral, no

está claro el pulso óptimo ni cual se debería usar como primera opción durante un curso agudo de TEC (37, 106).

Curiosamente, en algunos casos clínicos se ha mostrado que aumentar el pulso manteniendo la misma carga o incluso disminuyéndola, en pacientes en que no se obtienen convulsiones adecuadas debido a umbrales convulsivos elevados, puede ser también una estrategia de optimización de la TEC con buenos resultados. Se ha propuesto como posibles motivos que el umbral convulsivo está influenciado por el pulso, que además puede haber pacientes que tengan la curva de despolarización neuronal con la cronaxia desplazada hacia la derecha de forma que precisen pulsos mayores, o bien que al alcanzar más tejido cerebral con los pulsos más anchos, éstos pueden producir convulsiones más robustas (109, 210).

De hecho, el uso de los pulsos ultrabreves en la TEC bilateral es controvertido debido a la supuesta pérdida de eficacia en esta modalidad. En un estudio con pulsos ultrabreves (0,3 ms) y breves (1,5 ms) tanto en unilateral como en bilateral, se encontró una disminución de eficacia notable con TEC bilateral ultrabreve respecto a las modalidades de TEC unilateral, con tan solo un 35% de respuesta a la semana de finalizar el tratamiento (48). Sin embargo, esta baja eficacia no se ha detectado en otros estudios posteriores de TEC bilateral que comparaban 0,25 ms y 0,5 ms (47), ni en la comparación entre 0,3 ms a cargas tres veces mayores que el umbral y 1 ms a cargas 1,5 veces el umbral convulsivo (207) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Comparativa de las características de los diferentes pulsos en la TEC bilateral.

		0,25 ms	0,3 ms	0,5 ms	1 ms	1,5 ms
Niemantsverdriet et al., 2011 (47)	Carga	1,5 x UC (BL)		1,5 x UC (BL)		
	Respuesta	73,6%(14/19)		75,6%(34/46)		
	Remisión	42,1%(8/19)		45,6%(21/46)		
BL, etomidato, 2s/semana	N. sesiones	17,6±4,1		13,7±4,7		
	Q umbral	-		-		
Martin et al., 2020 (207)	Carga		3 x UC (BT)		1,5xUC (BT)	
	Respuesta		33,3%(6/18)		61,1%(11/18)	
	Remisión		11,1%(2/18)		22,2%(4/18)	
BT, tiopental o propofol, 3s/semana	N. sesiones		8,06±3,93		7,17±2,53	
	Q umbral		61,1±35,9		109±46,6	
Sienaert et al., 2009 (205)	Carga		1,5 x UC (BF)			
	Respuesta		78,1%(23/32)			
	Remisión		34,4%(11/32)			
RUL* vs BF, sin AD durante la TEC, metohexital o etomidato, 2s/semana	N. sesiones (N. rpta.)		12,36±5,94			
	Q umbral		10,08±4,49			
	Q final		89,35±70,44			
	Q final		231,71±155,31			
Sackeim et al., 2008 (48)	Carga		6 x UC (BFT)			2,5xUC
	Respuesta		48%			70%
	Remisión		43%			70%
(n=23/grupo), metohexital, 3s/semana	N. sesiones		8,9±2,5			6,2±2,4
	Q umbral		59±49			162±151
	Q final		165±144			285±157

BF: bifrontal, BFT: bifrontotemporal, BL: bilateral, BT: bitemporal, N.: número, Q: carga, RUL: unilateral derecho

*RUL 6x UC, respuesta 78,1% (25/32), remisión (HDRS<7) 43,75%(14/32), Número de sesiones hasta la remisión 10,07±3,60, y hasta la respuesta 7,76±2,57, Q umbral 38,40±24,92, Q final 311,55±206,74 (205).

A pesar de esta polémica el pulso de 0,5 ms se ha ido extendiendo en uso, aunque hay poca evidencia hasta la fecha sobre su eficacia y posibles efectos cognitivos. En un estudio que comparaba 0,5 ms y 1 ms en la TEC bilateral se sugería que el pulso de 0,5 ms era más eficiente (211). Se ha propuesto que podría tener un papel destacado en la TEC bilateral, en que los pulsos ultrabreves están en entredicho, ya que quizá el 0,5 ms sería el pulso más estrecho que se podría aplicar

para proporcionar una ventaja cognitiva aun manteniendo una eficacia elevada similar a la de los pulsos breves (212).

De hecho, aunque el pulso de 0,5 ms se ha considerado como el punto de corte entre el pulso breve y el ultrabreve, sigue siendo discutible si hay un límite real entre ambos o si la realidad se corresponde más con un aumento progresivo tanto de la eficacia como de los efectos adversos al ir aumentando la amplitud de pulso (106). Se ha propuesto que el comportamiento del pulso de 0,5 ms sea similar a los pulsos ultrabreves porque algunas de sus características como el umbral convulsivo (48, 119, 213–215), las tasas de remisión y el número de sesiones de tratamiento (47, 214) son parecidas a las definidas en los pulsos ultrabreves y difieren de los pulsos más anchos (106), pero apenas hay literatura que haya estudiado el pulso de 0,5 ms en la TEC bilateral y por tanto podría ser diferente en este caso. En un estudio sobre el umbral convulsivo con TEC bilateral con pulso de 0,5 ms en una muestra de pacientes japoneses entre 20 y 83 años, encontraron una media de 136 mC (rango 50.4–403 mC) algo superior a los distintos datos previos disponibles (216), mientras que en otra muestra de pacientes tailandeses el umbral convulsivo medio usando TEC bilateral con un pulso de 1 ms fue de 150 ± 101 mC (rango 32–576 mC) (217). La carga umbral media encontrada en un metaanálisis en la TEC bilateral fue de 111.6 mC (218).

Por todo ello, el uso de la TEC bilateral con pulsos de 0,5 ms podría ser una nueva forma de optimización de las modalidades bilaterales de TEC sobre todo si se confirma con estudios adecuados que tenga una ventaja cognitiva sobre los pulsos mayores como el 1 o 1,5 ms.

1.4.4 Resultado de la sesión de TEC: características de la convulsión

La monitorización de las sesiones de TEC incluye no solo los aspectos relacionados con el procedimiento sino también la evaluación de la convulsión. Un curso efectivo de TEC está formado de múltiples sesiones de tratamiento, habitualmente entre 6 y 12 sesiones adecuadas (37), y tanto variables individuales de los pacientes (20, 66) como múltiples aspectos del procedimiento de la TEC (136, 219, 220) han mostrado influir en el resultado de las sesiones obtenidas (132, 160, 221–223) y del curso de tratamiento completo y los efectos cognitivos (48, 124, 125, 224–228).

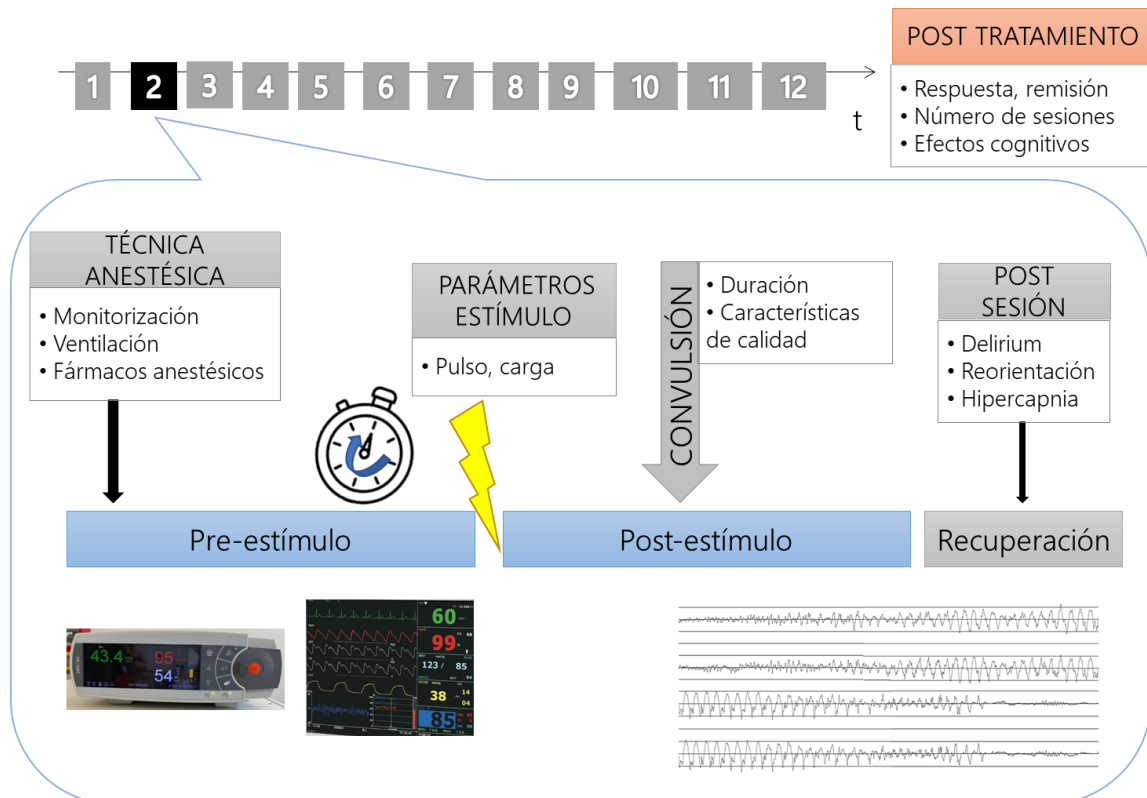


Figura 5. Factores de la sesión de TEC relevantes para la convulsión y los resultados clínicos y cognitivos.

Por ello es importante tener una medida de resultado de cada una de las sesiones individuales de TEC administradas, para guiar a los clínicos a decidir si una sesión en particular ha sido efectiva o no (229, 230).

El factor que se asoció inicialmente a que una sesión aplicada hubiera sido adecuada fue la duración de la convulsión motora y posteriormente EEG de aproximadamente 25 segundos, que se había relacionado con resultados terapéuticos y cognitivos (221). Pero actualmente la duración de forma aislada no se considera que sea una medida fiable en cuanto a buenos resultados clínicos (32, 231), y una duración adecuada tiene que ir acompañada, además, de características del EEG asociadas a la calidad de la convulsión. Ver en el primer registro de la figura 6 un ejemplo de una crisis de convulsión adecuada pero mala calidad, y su comparación con el segundo registro de la misma figura que muestra un registro EEG de una duración similar, pero con una convulsión de buena calidad (Figura 6). De hecho las convulsiones más largas no tienen por qué ser más eficaces, como ocurre cuando la carga administrada es cercana al umbral y produce crisis largas pero de bajo voltaje y con mala supresión posterior, y en cambio mejora la calidad al subir la carga aunque acortándose la duración (232). De forma similar, la TEC es eficaz en pacientes que toman fármacos que acortan las

crisis como benzodicepinas o antiepilépticos (154, 233, 234). Por otro lado se ha visto que aun teniendo convulsiones de duración adecuada si la carga administrada no es clínicamente eficaz, la TEC será igualmente ineficaz (136, 220) y que las cargas elevadas acortan la duración de las convulsiones además de generar más afectación cognitiva (232).

Actualmente, las características de las convulsiones relacionadas con la amplitud y la forma del EEG ictal se utilizan junto con la duración para valorar la calidad de la convulsión obtenida en una sesión determinada (37).

La TEC induce una crisis generalizada, grandes grupos de neuronas se despolarizan y a nivel del EEG la crisis suele desarrollarse siguiendo un patrón característico de ondas con una amplitud y frecuencia determinadas (delta (0-4 Hz), theta (5-7 Hz), alfa (8-13 Hz) y beta (>13 Hz)). La primera fase visible en el EEG tras aplicar el estímulo es la de reclutamiento, en que hay actividad rítmica que va aumentando en amplitud, y que se ha asociado con la sincronización de las proyecciones talamocorticales durante las primeras etapas de la generalización de las convulsiones. Después se producen polipuntas, una actividad de alta frecuencia que pueden estar enmascaradas por miografía debido a la respuesta motora tónico-clónica. Posteriormente se pueden ver complejos de polipunta y ondas lentas síncronas con los movimientos clónicos, con un enlentecimiento progresivo de la frecuencia seguido de la fase clásica de punta onda (actividad "lenta", a 3 Hz de frecuencia). Tras la pérdida gradual de este patrón se llega al punto final de la convulsión y la fase de terminación de la misma en que se instaura un trazado EEG de menor amplitud y frecuencia que el nivel basal o supresión postictal (200, 235) (ver segundo registro de la figura 6).

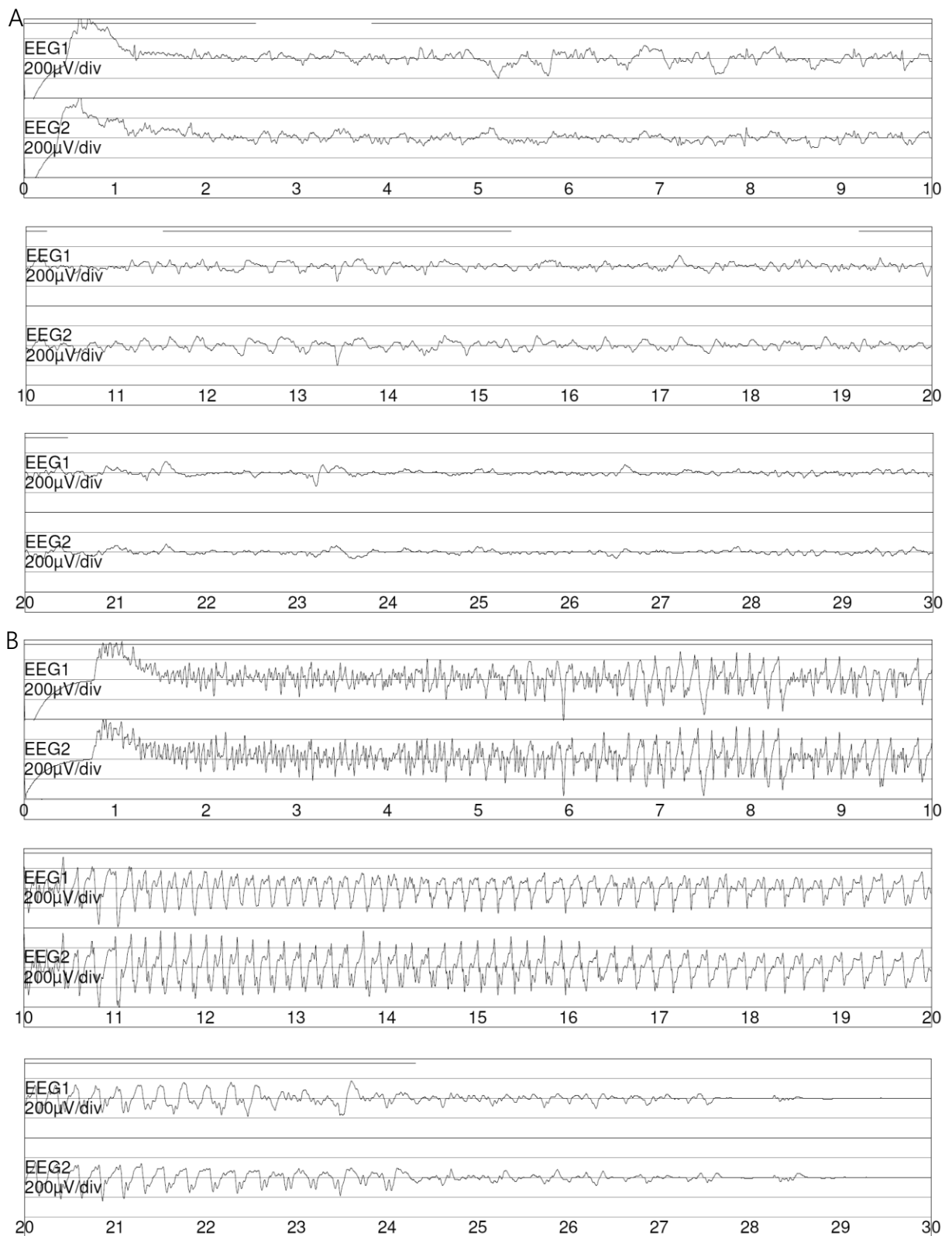


Figura 6. Comparativa de registros EEG ictales de distintas calidades.

Se considera que la convulsión tiene una buena calidad si la crisis es generalizada, está bien desarrollada en cuanto a las diferentes fases con elevada regularidad de la morfología de las ondas, poco tiempo hasta el inicio de las polipuntas y las punta-onda, las ondas son sincronas con buena coherencia interhemisférica, el segmento ictal medio es robusto y de intensidad elevada, la supresión postictal es pronunciada y se produce taquicardia (200).

Se han estudiado varias de estas características de la convulsión y multitud de ellas se han relacionado con resultados clínicos del curso de TEC, por ejemplo, en relación con:

- La respuesta temprana: un índice de energía de la convulsión elevado (SEI por sus siglas en inglés, *seizure energy index*) se ha asociado independientemente con una respuesta temprana mostrando relación con la disminución del 35% de la puntuación del HDRS a las cuatro sesiones de TEC (49).
- Predecir si será necesario cambiar de localización de electrodos unilateral a bilateral por falta de eficacia: una supresión postictal menor en la segunda sesión de TEC unilateral predecía peor respuesta terapéutica posterior pero con mejoría de la misma si se cambiaba a bilateral (236).
- La mejora de la sintomatología o la respuesta al curso de TEC: determinadas características individuales de la convulsión como la supresión postictal (33, 237), medidas de amplitud (32, 36), o escalas de calidad correlacionan con mejoras clínicas (238). El resultado de analizar la convulsión en las primeras sesiones del tratamiento utilizando algunas escalas de calidad que combinan varias características del EEG se han asociado a respuesta al curso de TEC final (34, 35).

De hecho, Mayur (38) propuso varias aplicaciones con respecto a las características del EEG ictal que podrían ayudar a aplicar el tratamiento de TEC individualizado, el análisis del EEG serviría para: 1) la predicción de la respuesta a la TEC, 2) poder discriminar entre localizaciones de electrodos y distintas dosificaciones, así como cambios en la técnica de aplicación, 3) realizar el seguimiento de la evolución inter-individual de los pacientes detectando cambios en el umbral convulsivo y así guiar las decisiones de dosis (las cuales afectan a los resultados del tratamiento), y 4) incorporar las características EEG en los algoritmos clínicos de la TEC y realizar cambios de forma temprana en caso de ser necesario para mejorar los resultados del tratamiento.

Aunque el estudio de las características de la convulsión ha suscitado esperanzas por la evidencia que sugiere un papel importante en la mejora de la TEC, también han sido debatidas sus implicaciones ya se han encontrado un potencial limitado de determinadas características como marcadores de un tratamiento adecuado (239). En una reciente revisión sistemática de los artículos existentes se concluía que hay relación entre las convulsiones y los resultados clínicos que está influenciada de forma compleja por las variaciones en la técnica de tratamiento con TEC y que la monitorización EEG es más valiosa dentro de un mismo paciente que entre distintos pacientes o diferentes modalidades de TEC. La principal utilidad de monitorizar el EEG ictal sería detectar aumentos en el umbral convulsivo de un determinado paciente y poder ajustar así la carga durante el tratamiento. Sin embargo, aún se precisan estudios que demuestren que monitorizar el EEG a lo largo de un curso de tratamiento produce mejores resultados (240).

Los aparatos de TEC disponibles han creado índices numéricos automatizados que reflejan las características de la convulsión registrada de forma cuantitativa (229) (ver el Anexo 1, en el cual se especifican los índices que proporciona Thymatron®).

Pero a fecha de hoy todavía no se dispone de un consenso de cómo definir una convulsión de calidad ni una medida de calidad de la convulsión suficientemente estudiada que sea aceptada globalmente en el ámbito clínico y de la investigación. Distintos estudios han medido la calidad con diferentes aproximaciones para cuantificar las características del EEG. En las tablas 2 y 3 se muestran algunos ejemplos.

De todas formas, el combinar varias características de las que se han asociado previamente a la calidad EEG en escalas sería una medida fácil de usar y algunas de las propuestas se han relacionado con la respuesta al tratamiento (34, 35, 241).

Por todo ello, el análisis y estudio de la calidad de la convulsión son prometedores para definir una "convulsión clínicamente efectiva" y existe un interés creciente en encontrar marcadores de calidad de las convulsiones que puedan evaluarse de rutina en las sesiones y estén vinculados a mejoras clínicas, así como definir mejor los factores de aplicación de la TEC relacionados con las características EEG que sean modificables para poder optimizar el procedimiento.

Tabla 2. Comparación de las características de la convulsión EEG consideradas en diferentes escalas de calidad de la convulsión propuestas.

	SSSQ		>70a		>80a		SQI	<65a no respuesta		<65a no remisión		SAMS	CASBAS
	≤70a	>70a	≤70a	>70a	≤65a no respuesta	>65a no remisión							
1. Duración convulsión	Motora (s) EEG (s)	≥20 ≥30	≥15 ≥25	≥10 ≥20	Motora (s)	≤12	EEG (s)	EEG (s)	EEG (s)	EEG (s)	EEG (s)	EEG (s)	EEG (s)
2. Inhibición central	Concordancia PSI	≥0,80 ≥0,80	≥0,80 ≥0,80	≥0,80 ≥0,80	Concordancia EMG/EEG *	≤0,70 ≤0,59	Concordancia EMG/EEG *	Concordancia EMG/EEG *	PSI (%)	PSI (%)	PSI (%)	Supresión postictal	buena
3. Amplitud	Segmento ictal medio (µV)	≥180	≥150	≥130	Segmento ictal medio (µV)	≤200	Segmento ictal medio (µV)	Segmento ictal medio (µV)	Amplitud (µV)	Amplitud (µV)	Amplitud (µV)	Segmento ictal medio (µV)	>150
4. Sincronicidad	Coherencia (%)	≥90	≥85	≥85	Coherencia interhemisférica (%)	≤98	Coherencia interhemisférica (%)	Coherencia interhemisférica (%)	Sincronicidad (visual) **	Sincronicidad (visual) **	Sincronicidad (visual) **	Coherencia interhemisférica (%)	>85
5. Activación autonómica	Frecuencia cardíaca máxima (lpm)	≥130	≥110	≥110	Frecuencia cardíaca máxima (lpm)	≤150	Frecuencia cardíaca máxima (lpm)	Frecuencia cardíaca máxima (lpm)	Taquicardia	Taquicardia	Taquicardia	Frecuencia cardíaca máxima (lpm)	>110
Sumatorio	Suma 0-5				Suma 0-5 (2ª sesión)		Suma 0-5 (2ª sesión)	Suma 0-5 (4ª y 6ª sesión)				Suma 0-5	
Clasificación	Ideal (>2) No ideal (≤2)				Predicción de respuesta/remisión (>2) Predicción de no respuesta/remisión (≤2)								

*Concordancia entre la duración de la crisis motora y la EEG. ** Evaluación de la sincronicidad de las ondas cerebrales hemisféricas por parte de psiquiatras expertos.

SSSQ: sum score of seizure quality based on age-dependent definition of individual item adequacy regarding each seizure quality item (178); SQI: seizure quality index (35); SAMS: seizure adequacy markers sum score (34); CASBAS: Clinical and Seizure Based Stimulation (242).

Tabla 3. Ejemplos de evaluación de las características de la convulsión EEG propuestas por varios autores para valorar la calidad de la convulsión (30, 31, 243).

MacPherson		Puntuación de la calidad		Nobler	
		Kystal		Duración	
		Duración	0= simétrica; positivo= amplitud del lado derecho > izquierdo	Duración	Simetría hemisférica (-3 a 3)
Supresión postictal (0-3)	1. Final de la crisis (0= no se puede determinar; 1= final claro) 2. Transición del final de la crisis (0= gradual, 1= abrupta) 3. Aplanamiento del registro tras el final de la crisis (0= mal; 1= muy plano)	Amplitud del registro post crisis		A) Extensión de la reducción de la amplitud y frecuencia B) Grado de supresión postictal (0-3)	0= acaba con actividad rítmica 3= claramente suprimido
Máxima amplitud del segmento ictal medio (mejor hemisferio)	Valor medio de tres puntas (de las mayores de las ondas lentas)	Amplitud máxima		Intensidad global de la crisis (amplitud) (0-3) *medida de la amplitud máxima de las ondas lentas (µA)	Mayor puntuación si en la fase de actividad de ondas lentas predominan ondas lentas de elevada amplitud 1= convulsión definida pero no robusta
Regularidad de las convulsiones (0-6)	Patrón predominante en la fase de ondas lentas/punta-onda	Regularidad (0-6)	De menos a más (6) Segmento medio		
Esterеоtipia de convulsiones (0-3)	1. Transición del reclutamiento a la fase de ondas lentas/punta-onda (0= sin reclutamiento, 1= reclutamiento presente y transición clara) 2. Morfología de las punta-onda sin reaparición de polipuntas durante la fase de ondas/punta-onda (0= no claro, fase de onda lenta estereotípica, sin reaparición de polipuntas) 3. Variabilidad de amplitud de ondas lentas/punta-onda (0= variabilidad marcada; 1= amplitud consistente para >80% de la fase de ondas lentas).			Esterеоtipia/Patrón global de la crisis (0-3) *medida de la amplitud máxima de las polipuntas (µA)	Mayor puntuación si hay una progresión clara entre polipuntas de baja amplitud y fase de ondas lentas de alta amplitud 1= patrones de convulsión, pero no distintos
Tiempo hasta el inicio de la desaceleración	Tiempo desde el final del estímulo hasta la disminución de la frecuencia a <5Hz (en segundos, mirando el mejor hemisferio) (TSLOW)				Tiempo hasta el inicio de la fase de ondas lentas
Calidad general	(1= muy deficiente, 2= deficiente, 3= promedio, 4= buena, 5= muy buena)				

1.4.5 Hacia una TEC personalizada

Cada vez más, la práctica clínica evoluciona hacia una medicina personalizada o de precisión que enfatiza en la necesidad de tomar decisiones médicas ajustadas a las características de cada paciente y de su enfermedad.

Actualmente, la TEC no es un procedimiento único que apliquemos de la misma manera a todos los pacientes. Existe una heterogeneidad sustancial en su aplicación entre contextos clínicos debido a que la TEC consta de distintas modalidades de tratamiento según las características escogidas (en términos de localización de electrodos, tipo de pulso utilizado, nivel de carga supraumbral, técnica anestésica, técnica del procedimiento, etc.), con diferencias en cuanto a efectividad, rapidez de acción y efectos cognitivos resultado del modo de aplicación de las sesiones.

En este enfoque personalizado, es preciso conocer bien las variables y factores que tendremos que escoger en cada momento para poder decidir el plan de tratamiento que más se ajuste a las necesidades del paciente.

En términos generales, la posición de electrodos bilateral es más efectiva que la unilateral y las cargas elevadas son más efectivas que las bajas (4). La TEC unilateral con pulsos ultrabreves parece tener ventajas a nivel cognitivo sobre las demás modalidades (48), aunque tradicionalmente haya sido considerada menos eficaz. No obstante, si las cargas son suficientemente supraumbrales (244, 245), pueden resultar igual de efectivas y conservar la ventaja cognitiva (219), aunque ofreciendo respuestas más lentas (46, 124).

El incremento exacto de carga que habría que aplicar al umbral convulsivo para obtener una carga clínicamente eficaz en cada modalidad de TEC precisa de más investigaciones ya que, por ejemplo, la ventaja cognitiva de la TEC unilateral podría perderse por encima de cuatro veces el umbral (124, 246) y las cargas mayores se han relacionado con más efectos cognitivos (136), aunque no todos los pacientes responderán a ese rango de cargas moderadas (39). En cuanto a la carga mínima del estímulo dentro de los rangos supraumbrales efectivos, sería más eficiente administrarla a expensas de una mayor duración del estímulo y frecuencias más bajas, así como una amplitud de pulso cercana a la cronaxia (102).

De todos modos, no hay comparaciones directas entre algunas de las modalidades de TEC de las múltiples combinaciones posibles entre los tres factores principales mostrados en la figura 7. Por este motivo, en la actualidad, no existe un algoritmo

estandarizado que guíe en la decisión de qué modalidad de TEC es mejor utilizar como primera opción y como posteriores. Tener protocolos de actuación basados en la evidencia reduciría la variabilidad en la práctica habitual y ayudaría a optimizar los tratamientos con TEC en curso. Por ejemplo, en aquellos tratamientos con TEC en los que existe una demora en la mejoría, sería interesante tener información sobre el tipo de cambio de estrategia más idóneo (de entre todas las estrategias disponibles a considerar) y sobre cuál sería el momento óptimo de realizarlo, según las características del paciente (7).

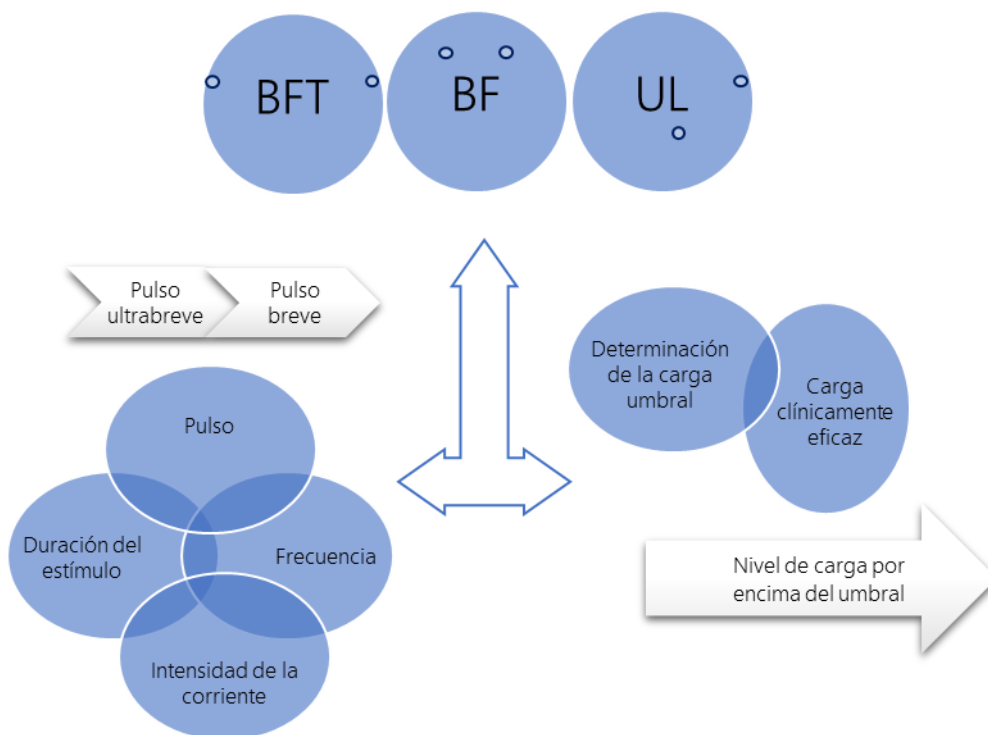


Figura 7. Principales modalidades de aplicación de la TEC en la práctica clínica.

BFT: localización de electrodos bifrontotemporal, BF: bifrontal, UL: unilateral.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La TEC es una opción terapéutica esencial en el tratamiento de los trastornos mentales por su elevado índice de respuestas y su rapidez de acción. Es un tratamiento aún infrautilizado a pesar de su eficacia, su seguridad y haber demostrado que mejora de la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento con TEC consiste en múltiples sesiones individuales de escasos minutos de duración, normalmente administradas dos o tres veces por semana hasta alrededor de unas 12 sesiones que suelen ser las necesarias para alcanzar la mejoría clínica. A su vez, en cada una de las sesiones de TEC hay varias fases en las que intervienen múltiples factores de la técnica que pueden ser variables (por ejemplo, anestesia, ventilación o parámetros de administración del estímulo) y se obtiene una convulsión cuyas características nos orientan sobre la efectividad del procedimiento en esa sesión.

Los principales avances de la técnica en los últimos años han sido la modificación de algunos factores del procedimiento como el tipo de onda eléctrica aplicada, su amplitud de pulso o la posición de los electrodos, que han conseguido disminuir los efectos adversos cognitivos de la TEC manteniendo su eficacia. Estos hallazgos indicarían que se puede optimizar el balance eficacia/tolerabilidad de la TEC modificando variables del procedimiento en cada una de las sesiones que conforman el curso de tratamiento completo.

El procedimiento de aplicación de la TEC se realiza según las recomendaciones de las guías clínicas existentes. Sin embargo, algunos factores técnicos en la aplicación de las sesiones no han sido suficientemente estudiados, pueden modificarse y optimizarse sin añadir costes ni tiempo al procedimiento. La optimización de los aspectos técnicos con el potencial de disminuir el umbral convulsivo, tendrían un impacto relevante en el resultado de cada sesión.

Por lo tanto, optimizar las sesiones individuales del tratamiento es importante y contribuiría a mejorar tanto los de resultados como disminuir los efectos secundarios del tratamiento con TEC.

La evaluación del resultado o efectividad de las sesiones individuales se realizaba inicialmente con la objetivación de la duración de la convulsión motora. En la actualidad, la evaluación de la efectividad de la convulsión se focaliza en una valoración más global de la calidad de la convulsión. La calidad de cada convulsión

se consideraría un factor clave para los resultados clínicos finales de todo el curso del tratamiento con TEC. Hipotetizamos que los factores técnicos del procedimiento de cada sesión de TEC junto a los propios de cada individuo, impactan en la convulsión EEG obtenida. Algunos de estos factores son fácilmente modificables y poder aplicar cambios en éstos podría ser una nueva vía para optimizar el resultado del tratamiento con TEC. Nos centraremos específicamente en las maniobras de hiperventilación aplicadas en cada fase de la sesión de TEC y en la elección de la amplitud de pulso con la que se administra la energía del estímulo eléctrico con posición de electrodos bilateral. Ambos factores, la hiperventilación y la reducción de la amplitud del pulso, disminuyen el umbral convulsivo y han sido poco estudiados. Hipotetizamos que ambos pueden optimizar las crisis obtenidas durante las sesiones de TEC.

2.1. Hipótesis general

Aspectos del procedimiento en cada sesión de TEC condicionan la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con TEC.

2.2. Hipótesis específicas

1. La hiperventilación es un aspecto esencial del procedimiento implicado en cada sesión con TEC, por tener efectos proconvulsivos.
2. La amplitud de pulso constituye un aspecto básico del procedimiento implicado en cada sesión con TEC. La disminución de la amplitud de pulso del estímulo administrado disminuye el umbral convulsivo y, optimiza la carga utilizada sin modificar la eficacia en cada sesión.
3. La calidad de la convulsión obtenida en cada sesión con TEC es un aspecto relevante del procedimiento que viene condicionada por aspectos del procedimiento.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

La presente tesis pretende ampliar los conocimientos existentes en el ámbito de la TEC en aspectos del procedimiento mejorando la calidad y seguridad en las sesiones de TEC con resultados aplicables a la práctica clínica habitual que contribuyan a la innovación de la técnica y la optimización de sus resultados.

3.1. Objetivo general

Identificar y examinar determinados aspectos del procedimiento de la técnica de aplicación de la TEC en cada sesión de tratamiento que permitan mejorar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento en esa sesión.

3.2. Objetivos específicos

1. Estudiar la hiperventilación en las sesiones de TEC. Para ello:
 - a) Revisión sistemática de la literatura sobre la aplicación de la hiperventilación en la TEC.
 - b) Diseño de un protocolo de hiperventilación protocolizada aplicable en la práctica clínica habitual.
 - c) Analizar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación a nivel fisiológico durante y después de la aplicación del estímulo y a nivel clínico por el resultado de la convulsión obtenida en la sesión de TEC.
 - d) Describir el efecto del protocolo de hiperventilación diseñado en los resultados de las sesiones en comparación el efecto de la hiperventilación habitual no protocolizada.
 - e) Adaptar el protocolo de hiperventilación protocolizado propuesto para su uso durante la pandemia COVID-19. Demostrar los efectos de la aplicación de este protocolo adaptado a los requisitos de la pandemia COVID-19 durante y después de la aplicación del estímulo en las sesiones de TEC, monitorizando la repercusión fisiológica y en la convulsión.

2. Estudiar la reducción de la amplitud de pulso del estímulo eléctrico administrado para disminuir el umbral convulsivo y optimizar la carga administrada sin modificar la eficacia del tratamiento.
3. Identificar y caracterizar las variables relacionadas con la calidad de la convulsión en cada sesión de tratamiento.

3.2.1 Objetivos específicos y estudios

Estudio 1.

Objetivos: Revisión sistemática de la literatura sobre la aplicación de la hiperventilación en la TEC.

1. Describir los protocolos de ventilación estudiados hasta la fecha y sus resultados.
2. Delimitar el efecto de la hiperventilación en las convulsiones y describir sus efectos clínicos y la tolerabilidad de ésta.

Estudio 2.

Objetivos: Diseño de un protocolo de hiperventilación protocolizado eficaz y reproducible aplicable en la práctica clínica habitual.

1. Diseñar del protocolo de hiperventilación.
2. Comprobar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación protocolizado diseñado a nivel fisiológico (en los gases respiratorios, oxígeno y dióxido de carbono, la frecuencia cardíaca y la presión arterial)
3. Comprobar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación protocolizado en los resultados de la convulsión obtenida en la sesión de TEC. Comparar las características de la convulsión obtenida con este protocolo con la aplicación de hiperventilación según la práctica habitual.

Estudio 3.

Objetivos: Estudiar y caracterizar los efectos del protocolo de hiperventilación protocolizado propuesto.

1. Definir los efectos del protocolo de hiperventilación durante y después de la aplicación del estímulo en las sesiones de TEC monitorizando la repercusión fisiológica y en la convulsión.

2. Evidenciar el efecto de la hiperventilación protocolizada propuesta comparando los resultados de las sesiones en las que se aplica con los de las sesiones en las que no se aplica (se sigue el procedimiento de ventilación habitual).
3. Explorar la relación entre la hiperventilación y los parámetros hemodinámicos, las características de las convulsiones y los efectos secundarios.

Estudio 4.

Objetivos: Adaptar el protocolo de hiperventilación protocolizada propuesto para su aplicación en la práctica clínica durante la pandemia COVID-19.

1. Describir los pasos necesarios.
2. Vídeo ilustrativo.

Estudio 5.

Objetivos: Demostrar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación protocolizada propuesto adaptado a los requisitos de la pandemia COVID-19 durante y después de la aplicación del estímulo en las sesiones de TEC, monitorizando la repercusión fisiológica y en la convulsión obtenida.

Estudio 6.

Objetivos: Comparar los resultados de la TEC realizada con amplitud de pulso de 0,5 ms respecto a la de 1 ms.

1. Estudiar diferencias o similitudes en cuanto a la eficacia del curso de tratamiento (disminución en las puntuaciones de depresión, tasas de respuesta y remisión).
2. Estudiar posibles diferencias en número de sesiones necesarias para lograr una respuesta antidepresiva entre los grupos.

Estudio 7.

Objetivos: Identificar y caracterizar las variables relacionadas con la calidad de la convulsión en cada sesión de tratamiento.

1. Investigar las variables clínicas que interactúan durante cada sesión y pueden influir en la calidad de las convulsiones.

2. Investigar las variables relacionadas con el procedimiento de la sesión de TEC que interactúan durante cada sesión y pueden influir en la calidad de las convulsiones.

En la tabla 4, se recoge un resumen de los estudios en relación con los objetivos específicos e hipótesis.

Tabla 4. Relación entre las hipótesis y los objetivos específicos de la tesis y los respectivos estudios publicados.

Hipótesis	Objetivos específicos	Objetivos en cada estudio
1. La hiperventilación es un aspecto esencial del procedimiento implicado en cada sesión con TEC.	<p>1. Estudiar la hiperventilación en las sesiones de TEC.</p> <p>1a) Revisión sistemática de la literatura sobre la aplicación de la hiperventilación en la TEC.</p> <p>1b) Diseño de un protocolo de hiperventilación protocolizada aplicable en la práctica clínica habitual.</p> <p>1c) Analizar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación a nivel fisiológico para objetivar su efectividad y a nivel clínico por el resultado de la convulsión obtenida en la sesión de TEC.</p> <p>1d) Describir el efecto del protocolo de hiperventilación diseñado en los resultados de las sesiones en comparación el efecto de la hiperventilación habitual no protocolizada.</p>	<p>Estudio 1. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: A literature review. (Systematic review)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Describir los protocolos de ventilación estudiados hasta la fecha y sus resultados. 2. Delimitar el efecto de la hiperventilación en las convulsiones y describir sus efectos clínicos, así como la tolerabilidad de la misma. <p>Estudio 2. Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva. (Original research)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diseño del protocolo de hiperventilación. 2. Comprobar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación protocolizado diseñado a nivel fisiológico (en los gases respiratorios oxígeno y dióxido de carbono, la frecuencia cardíaca y la presión arterial) 3. Comprobar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación protocolizado diseñado a nivel clínico a través del resultado de la convulsión obtenida en la sesión de TEC. Comparar las características de la convulsión obtenida con este protocolo con la aplicación de hiperventilación según la práctica habitual. <p>Estudio 3. Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy. (Original research)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Definir los efectos del protocolo de hiperventilación durante y después de la aplicación del estímulo en las sesiones de TEC monitorizando la repercusión fisiológica y la convulsión. 2. Evidenciar el efecto de la hiperventilación protocolizada propuesta comparando los resultados de las sesiones en las que se aplica con los de las sesiones en las que no se aplica (se sigue el procedimiento de ventilación habitual). 3. Explorar la relación entre la hiperventilación y los parámetros hemodinámicos, las características de las convulsiones y los efectos secundarios. <p>Estudio 4. Adaptation of ventilation in ECT sessions during the COVID-19 pandemic. (Images in clinical ECT)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Describir los pasos necesarios. 2. Vídeo ilustrativo. <p>Estudio 5. Ventilation adjustment in ECT during COVID-19: voluntary hyperventilation is an effective strategy (Original research)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demostrar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación protocolizado propuesto adaptado a los requisitos de la pandemia COVID-19 durante y después de la aplicación del estímulo en las sesiones de TEC, monitorizando la repercusión fisiológica y la convulsión. <p>Estudio 6. Similar clinical improvement of depression using 0.5-ms and 1-ms pulse widths in bilateral electroconvulsive therapy (Original research)</p> <p>Comparar los resultados de la TEC realizada con amplitud de pulso de 0.5 ms respecto a la de 1 ms.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diferencias o similitudes en cuanto a la eficacia del curso de tratamiento (disminución en las puntuaciones de depresión, tasas de respuesta y remisión) 2. Diferencias en número de sesiones necesarias para lograr una respuesta antidepresiva entre los grupos. <p>Estudio 7. Factors predicting ictal quality in bilateral electroconvulsive therapy sessions (Original research)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Investigar las variables clínicas que interactúan durante cada sesión y pueden influir en la calidad de las convulsiones. 2. Investigar las variables relacionadas con el procedimiento de la sesión de TEC que interactúan durante cada sesión y pueden influir en la calidad de las convulsiones.
2. La amplitud de pulso constituye un aspecto básico del procedimiento implicado en cada sesión con TEC. La disminución de la amplitud de pulso del estímulo administrado disminuye el umbral convulsivo, optimizando la carga utilizada en cada sesión sin modificar la eficacia.	<p>2. Estudiar la reducción de la amplitud de pulso del estímulo eléctrico administrado para disminuir el umbral convulsivo y optimizar la carga administrada sin modificar la eficacia del tratamiento.</p>	<p>Estudio 6. Similar clinical improvement of depression using 0.5-ms and 1-ms pulse widths in bilateral electroconvulsive therapy (Original research)</p> <p>Comparar los resultados de la TEC realizada con amplitud de pulso de 0.5 ms respecto a la de 1 ms.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diferencias o similitudes en cuanto a la eficacia del curso de tratamiento (disminución en las puntuaciones de depresión, tasas de respuesta y remisión) 2. Diferencias en número de sesiones necesarias para lograr una respuesta antidepresiva entre los grupos.
3. La calidad de la convulsión es un aspecto relevante del procedimiento en cada sesión y viene determinada por aspectos del procedimiento.	<p>3. Identificar y caracterizar las variables relacionadas con la calidad de la convulsión en cada sesión de tratamiento.</p>	<p>Estudio 7. Factors predicting ictal quality in bilateral electroconvulsive therapy sessions (Original research)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Investigar las variables clínicas que interactúan durante cada sesión y pueden influir en la calidad de las convulsiones. 2. Investigar las variables relacionadas con el procedimiento de la sesión de TEC que interactúan durante cada sesión y pueden influir en la calidad de las convulsiones.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Los aspectos metodológicos comunes de los estudios y el protocolo de la aplicación de las sesiones y las evaluaciones durante el curso de tratamiento con TEC se especifican con detalle en el Anexo 1.

4.1. Estudio 1

Objetivo 1a: Estudiar la hiperventilación en las sesiones de TEC. Revisión sistemática de la literatura existente sobre la aplicación de la hiperventilación en la TEC.

Estudio 1. *Hyperventilation and electroconvulsive therapy: A literature review*

ANTECEDENTES Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO

La hiperventilación se ha propuesto como una estrategia de optimización en la TEC por su efecto proconvulsivo. En la actualidad, la TEC es una técnica segura y establecida bajo anestesia que incluye procedimientos altamente protocolizados. En las guías clínicas, junto a la monitorización de las constantes vitales, se recomienda un manejo óptimo de la ventilación, pero este último se aborda vagamente. En concreto, y a pesar de que recomiendan la preoxigenación y la hiperventilación en las sesiones de TEC, no se especifica cómo realizar estas maniobras de forma óptima para mejorar los resultados de las sesiones. Además, el efecto de la hiperventilación es de interés por su potencial de poder disminuir la carga del estímulo aplicado. La carga que se ha relacionado con efectos secundarios cognitivos de la TEC.

OBJETIVO

El objetivo del estudio fue revisar la literatura existente sobre la aplicación de la hiperventilación en la TEC para elucidar aspectos sobre su eficacia proconvulsiva, sus efectos clínicos y su tolerabilidad. Para ello, se describen los protocolos de ventilación estudiados hasta la fecha y sus resultados (en los parámetros ventilatorios, las convulsiones, la eficacia y los efectos secundarios).

MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y EMBASE. Se utilizaron términos de búsqueda ("terapia electroconvulsiva" e "hiperventilación",

“ventilación”, “hiperoxigenación”, “hiperoxia”, “hipocapnia”) para recuperar trabajos publicados desde 1966 hasta junio de 2016. Se incluyeron en la revisión los trabajos que describían maniobras de hiperventilación en entornos de TEC y su repercusión clínica.

RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 17 estudios observacionales y experimentales de las 355 referencias identificadas en la búsqueda. Se detectó una importante heterogeneidad en los diseños de los estudios, las muestras y las condiciones de la hiperventilación (realizada y cuantificada de forma muy diversa). Los hallazgos globales de los trabajos incluidos apoyan una influencia positiva de la hiperventilación en la duración de las convulsiones, que es la principal variable resultado en diferentes trabajos. Los efectos de la hiperventilación sobre el umbral convulsivo y los parámetros de calidad se han estudiado con menos profundidad en la literatura existente, así mismo el registro sistemático de los resultados clínicos y los efectos adversos de la hiperventilación también es poco común en los estudios.

CONCLUSIONES

La literatura sugiere que la hiperventilación puede ser una técnica eficaz y segura para potenciar la TEC por sí misma o en combinación con otras estrategias de optimización. Sin embargo, quedan muchos aspectos por estudiar como por ejemplo el nivel óptimo de CO₂, el tiempo que debe mantenerse la hipocapnia o los efectos globales en un curso completo de TEC al realizar la hiperventilación en todas las sesiones. Se necesitan ensayos clínicos controlados que tengan en cuenta otros aspectos de la TEC que puedan actuar como factores confusores de los resultados en la convulsión obtenida, y que deberían dar, como resultado, un protocolo de hiperventilación específico, confiable y reproducible para entornos de TEC. Este protocolo debería cuantificar también la magnitud de la hiperventilación aplicada para poder ajustar la ventilación a las necesidades del paciente en cada fase de la sesión de TEC.



Contents lists available at ScienceDirect

General Hospital Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/genhospsych

Review article

Hyperventilation and electroconvulsive therapy: A literature review

Jorge Gómez-Arnau^{a,1}, Aida de Arriba-Arnau^{b,1}, Javier Correas-Lauffer^{a,c},
Mikel Urretavizcaya^{b,d,e,*}

^a Henares University Hospital, Psychiatry Department, Madrid, Spain

^b Bellvitge University Hospital, Psychiatry Department, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) Neurosciences Group - Psychiatry and Mental Health, Barcelona, Spain

^c School of Medicine, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Spain

^e Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain



ARTICLE INFO

Keywords:

Electroconvulsive therapy
Hyperventilation
Hyperoxia
Hypocapnia
Anaesthesia
Review

ABSTRACT

Background: Hyperventilation has been proposed as an augmentation strategy in electroconvulsive therapy (ECT) in accordance with its proconvulsant effect.

Objective: This study reviews the existing literature on the application of hyperventilation in ECT, its efficacy, and tolerance.

Methods: A systematic search was performed in PubMed and EMBASE databases. Search terms ('electroconvulsive therapy' and 'hyperventilation', 'ventilation', 'hyperoxygenation', 'hyperoxia', 'hypocapnia') were used to retrieve works from 1966 to June 2016. Works that described hyperventilation manoeuvres in ECT settings and their clinical repercussion were included in the review.

Results: A total of 17 observational and experimental studies were selected. An important heterogeneity in study designs, samples and ECT conditions, was detected. Findings support a positive influence of hyperventilation on seizure duration, which is the main study variable across different works. Effects of hyperventilation on seizure threshold and quality parameters have been less thoroughly studied. Systematic recording of clinical outcomes and adverse effects of hyperventilation is uncommon.

Conclusions: The literature suggests that hyperventilation may be an effective and safe technique to enhance ECT, but many aspects remain to be studied. Further investigations, especially controlled clinical trials, are necessary and should result in a specific and reliable hyperventilation protocol for ECT settings.

1. Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) is a safe and established technique, which includes highly protocolized procedures [1,2]. The usual respiratory care can be completed in about 10 min. Once anaesthesia and neuromuscular blocker are administered, respiratory function must be artificially secured [3]. Poor ventilation may cause hypercapnia, which has been associated with hypertension, tachycardia, somnolence, delayed recovery from anaesthesia, and a higher prevalence of agitation and headache [3–5]. Furthermore, incidence of oxygen desaturation after a single ECT session can occur, especially in obese patients and in prolonged seizures [6,7] or when previous ventilation has been insufficient [8,9]. Lastly, as some respiratory complications might occur [10] and cardiac disturbances are relatively common in ECT, especially in elderly and multi-pathological patients [11], a good oxygenation is

also needed to withstand the brief stress to the heart that follows electrical stimulation. Hence, monitoring and ensuring proper ventilation assistance throughout the ECT procedure, along with surveillance of vital signs, are recommended by clinical guidelines [1,12].

However, ventilation also has a role in enhancing ECT efficiency through an increase in seizure length and an improvement in other quality parameters [13]. To overcome the rise in seizure threshold that occurs during the course of ECT [14], it is usually necessary to gradually increase the electrical dose, which in turn has been associated with undesirable effects such as amnesia or confusion [15]. Thus, dose optimization in the delivered stimulus is suitable for all ECT patients. Several proconvulsant strategies have been proposed: concomitant use of methylxanthinic drugs (caffeine, theophylline) [16], opioids (remifentanyl) [17], flumazenil [18], choice for certain anaesthetics (etomidate, ketamine) [19], changes in electric parameters [20], sleep

* Corresponding author at: Bellvitge University Hospital, Psychiatry Department, Barcelona, Spain.

E-mail address: murretavizcaya@bellvitgehospital.cat (M. Urretavizcaya).

¹ Contributed equally to this work.

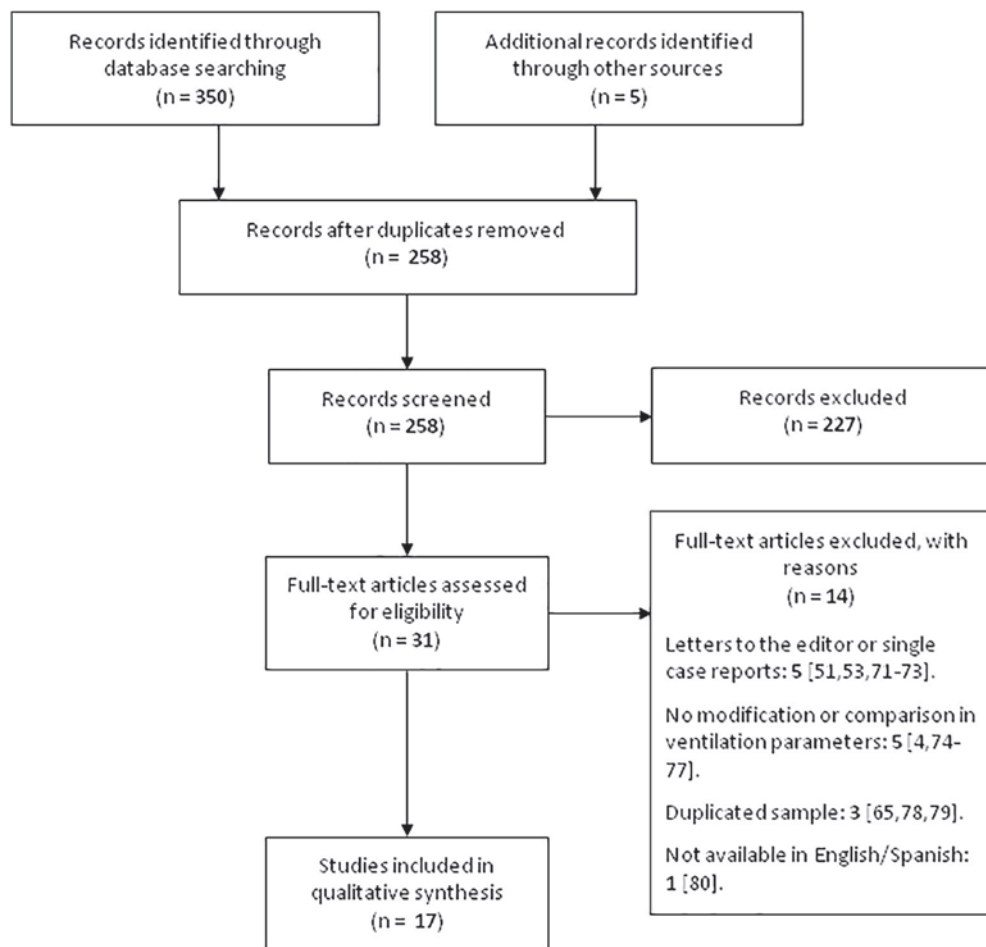


Fig. 1. Flow diagram of reviewed articles. Detail of the screening procedure and main reasons for study exclusion.

deprivation [21] or hyperventilation itself [1]. All of them can decrease the seizure threshold and therefore the electric dose necessary to obtain the convulsion [22,23].

Evidence from epilepsy studies [24] and experimentation on animal models [25] indicate that both hyperoxia and hypocapnia increase the duration of seizures and cause a synergistic effect when occurring concurrently. In humans undergoing ECT, this seizure lengthening has already been suggested in primitive works when hyperoxygenation was performed, albeit without assessment of carbon dioxide pressure [26,27].

Nevertheless, even today, clinical guidelines do not thoroughly address the issue of ventilation management in ECT. Pre-oxygenation is used in order to achieve an intrapulmonary oxygen reserve and extend the duration of safe apnoea. Although pre-oxygenation and hyperventilation are widely recommended as a part of ECT protocol, it is not usually specified how to optimally perform ventilation manoeuvres to improve ECT sessions.

As a main aim for the present work, we review the existing literature concerning the application of hyperventilation in ECT settings to elucidate aspects of its proconvulsant efficacy and clinical effects and tolerability in observational and experimental studies.

2. Material and methods

Literature regarding hyperventilation in ECT sessions during the last 50 years (1966–2016) was screened for systematic review. A citation search was conducted in June 2016 in *PubMed* and *EMBASE* databases by combining ‘electroconvulsive therapy’ with the following search terms: ‘ventilation’, ‘hyperventilation’, ‘hyperoxygenation’, ‘hyperoxia’, and ‘hypocapnia’. All suitable publications in English and/or Spanish

were extracted. The distinction between hyperoxygenation and hyperventilation (which should involve a state of hypocapnia and hyperoxia) is not always clear throughout the literature, so both terms have been included.

In addition, references of the selected articles on ECT anaesthesia and augmentation strategies [22,23,28,29], and of specialized textbooks were also reviewed and their relevant cross-references were searched manually. Data of one of the retrieved citations were obtained directly from the author as the full-text version was unavailable [30]. No search of unpublished data was performed.

A first screening, by close reading of abstracts, was independently performed by two of the authors. A consensus of which references identified were suitable for the review was reached by the authors. For those cites, the complete articles were assessed for eligibility.

Articles were eligible for inclusion provided that they (1) referenced ECT in human subjects (regardless of psychiatric diagnosis), (2) described hyperventilation, as measured by changes in CO₂ or O₂ pressure or unmeasured but with a description of hyperventilation in the airway technique, and (3) specified their clinical repercussion (e.g. blood pressure, heart rate or other cardiovascular variables, seizure duration, stimulus intensity, postictal suppression index and other seizure quality parameters, side effects).

Exclusion criteria were: (1) letters to the editor or single case reports; (2) no modification in ventilation parameters; (3) duplicated samples and results previously described in earlier works on the same topic; (4) full-text articles not available in English or Spanish.

Clinical data extracted from the eligible articles were: study population, study design, hyperventilation procedure, CO₂ target or achieved level, outcome measures, main results, and side effects.

The available studies were limited in number and quality.

Table 1
Summary of reviewed works.

First author and year	Study population	Study design	Hyperventilation procedure	CO ₂ target or achieved level	Outcome measures	Main results	Side effects
de Arriba-Arnu, 2016 [42]	37 patients diagnosed with major depression, bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia.	Experimental design. Crossover trial comparing protocolized hyperventilation (first session) vs. uncontrolled ventilation (second session).	Facial mask. One minute 10 l/min O ₂ at a rate of 40–50 pulses/min	Mean post-ventilation EtCO ₂ = 31.75 mm Hg. Mean decrease from patient's baseline 6.52 ± 4.75 mm Hg. Mean SpO ₂ post-HVp 99.29 ± 0.53%	EtCO ₂ , SpO ₂ , motor and EEG seizure duration, quality parameters (interhemispheric coherence, amplitude, postictal suppression index). Seizure duration, stimulus intensity.	Mean seizure duration was significantly longer with protocolized hyperventilation. Non-significant differences in other ictal quality parameters between groups. Successful dose reduction of 45% with the use of laryngeal mask (with non-significant differences in seizure length).	Short duration increase in diastolic blood pressure with hyperventilation.
Buj-Álvarez, 2015 [48]	14 patients diagnosed with major depression, bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder on maintenance ECT.	Experimental design. Crossover trial comparing facial mask or laryngeal mask throughout 2 ECT sessions. The sequence was randomized.	Facial mask or laryngeal mask with same ventilatory parameters.	n. s.			n. s.
Nishikawa, 2015 [41]	60 patients diagnosed with major depression or schizophrenia.	Experimental design. 3 randomized, stratified groups (n = 20); propofol + normoventilation (P); propofol + hyperventilation (P/H); propofol + remifentanyl + hyperventilation (RP/H)	Manual ventilation with facial mask. 100% O ₂ .	EtCO ₂ = 30–35 mm Hg.	Motor and EEG seizure duration, stimulus intensity, emergence time.	Mean seizure duration was significantly longer in RP/H on first sessions. Stimulus intensities were significantly lower in RP/H group.	No differences in cognitive symptoms or cardiac events.
Aksay, 2014 [47]	37 patients diagnosed with unipolar depression, bipolar depression, schizophrenia, schizoaffective disorder.	Observational study. Retrospective analysis of correlation between tcpCO ₂ , tpO ₂ and seizure quality parameters.	n. s.	Mean tcpCO ₂ = 41 (11 mm Hg). Mean tpO ₂ = 289 (123) mm Hg. Mean tcpO ₂ /tcpCO ₂ = 7.3 (3.3)	Motor and EEG seizure duration, stimulus intensity, quality parameters.	Synergistic effect of low tcpCO ₂ and high tpO ₂ , improving seizure quality parameters and allowing lower stimulation energy.	n. s.
Haack, 2011 [13]	114 patients diagnosed with depression or psychosis, undergoing an ECT course for their first time.	Observational study. Retrospective analysis, comparing “controlled” ventilation (n = 49).	“Controlled” hyperventilation performed with laryngeal mask. Stimulus triggered according to EtCO ₂ value. Mapleson C circuit. 100% O ₂ . 20 maximum capacity insufflations at a rate of 1 per second.	EtCO ₂ ≤ 30 mm Hg. SpO ₂ = 100%.	Seizure duration, ictal amplitude, stimulus intensity, re-stimulations, GAF score, in-patient stay.	Use of laryngeal mask significantly prolonged seizure duration, increased seizure energy and allowed use of lower electrical charge.	Hyperventilation significantly reduced incidence of delirium but increased the number of prolonged seizures. No differences in cardiac or respiratory events.
Mayur, 2010 [31]	25 patients diagnosed with major depression.	Experimental design. At the second ECT session, double-blind randomization either to 20 insufflations (n = 14) or a maximum of 3 (n = 11).	Mapleson C circuit. 100% O ₂ . 20 maximum capacity insufflations at a rate of 1 per second.	n. s.	EEG seizure duration, quality parameters, stimulus intensity, HDRS, NUCOG, time to orientation.	Second seizure was significantly longer in the hyperventilated group. No differences were found in threshold, seizure intensity or postictal suppression	There was a trend to a faster reorientation in the hyperventilated group (34% faster). No differences in NUCOG between groups.
Choukalas, 2010 [40]	18 patients (psychiatric diagnosis was not specified).	Experimental design. Crossover study comparing ventilation Mapleson D system vs. intensive Ambu® ventilation. Device order was randomized.	One-minute 10 l/min O ₂ “as effective as possible” ventilation with Mapleson D or Ambu®.	Mean Mapleson D EtCO ₂ = 25 mm Hg. Mean Ambu® EtCO ₂ = 18 mm Hg.	Motor and EEG seizure duration.	Ambu® hyperventilation achieved significantly lower EtCO ₂ . No differences in mean seizure duration.	No side effects except some isolated prolonged seizure.
Di Pauli, 2009 [30]	9 patients diagnosed with an affective disorder.	Case series with experimental design. All patients undergoing ECT	Hyperventilation performed with laryngeal mask.	Target PaCO ₂ = 28 mm Hg.	Motor and EEG seizure duration, ictal amplitude,	Use of laryngeal mask associated with increased seizure duration,	The authors reported a case of prolonged seizure. (continued on next page)

Table 1 (continued)

First author and year	Study population	Study design	Hyperventilation procedure	CO ₂ target or achieved level	Outcome measures	Main results	Side effects
Sawayama, 2008 [39]	Case series studying change in seizure parameters with the use of laryngeal mask. 19 patients diagnosed with major depression or schizophrenia.	were sequentially normoventilated and hyperventilated with laryngeal mask. Experimental design. Double-blind study. Patients were randomly assigned to normal ventilation or “moderate” hyperventilation, on the basis of EtCO ₂ .	Three-minute ventilation with Ambu®.	EtCO ₂ = 30 mm Hg.	postictal suppression index. Motor and EEG seizure duration, GAF and MMSE scores at the end of ECT course.	Improved suppression index and a larger amplitude. Hyperventilation only lengthened mean seizure duration in the first treatment. No complications or severe adverse effects were noted. MMSE score at the end of the course was similar between groups.	
Nishihara, 2003 [45]	23 “difficult to ventilate” patients diagnosed with depression.	Experimental design. Crossover study. Patients were assigned to facial mask or laryngeal mask in the third and fourth ECT sessions. Sequence was randomized.	Facial or laryngeal mask with 100% O ₂ at a rate of 15 ventilations/min	PaCO ₂ monitoring but no target value. After 3 min, mean laryngeal mask PaCO ₂ = 41 ± 8 mm Hg. Mean laryngeal mask PaO ₂ = 508 ± 95 mm Hg.	Motor and EEG seizure duration.	Seizures were significantly longer with the use of laryngeal mask. No other complications.	One case of pharyngeal discomfort with laryngeal mask. No other complications.
Bergsholm, 1993 [38]	7 patients diagnosed with “severe” depression.	Case series with experimental design. Patients were alternately normoventilated and hyperventilated at each session of the ECT course. Experimental design.	Endotracheal intubation. One-way system ventilation until target EtCO ₂ is achieved.	EtCO ₂ ≈ 37.5 mm Hg vs. EtCO ₂ ≈ 15 mm Hg.	EEG seizure duration as secondary outcome (primary variable was change in hemodynamic values).	n. s.	Greater heart rate increase during hyperventilation than normoventilation.
Pande, 1990 [37]	15 patients diagnosed with depression.	Patients were randomly assigned to 3 groups with different target EtCO ₂ . Data were collected over the first 5 ECT sessions.	Mask ventilation with Ambu®, and endotracheal intubation in the lowest EtCO ₂ group.	3 groups. EtCO ₂ = 30, 25 or 20 mm Hg.	EEG seizure duration.	Only first seizure significantly longer in the lowest EtCO ₂ group.	n. s.
Chater, 1988 [36]	30 patients diagnosed with major depression.	Experimental design. Crossover study over 3 ECT sessions. 0, 10 or 20, 100% O ₂ insufflations, pre-stimulus. Sequence was randomized.	Mapleson A or Ambu® and facial mask.	Mean pre-stimulus EtCO ₂ = 28.95 mm Hg. Preoxygenation until SpO ₂ = 98%.	Seizure duration.	Mean seizure duration was significantly longer with 20 insufflations.	n. s.
Räsänen, 1988 [35]	12 patients diagnosed with depression or schizophrenia.	Experimental design. Crossover study over 4 ECT sessions. 30% O ₂ vs. 100% O ₂ ventilation while constant EtCO ₂ . Sequence was randomized.	Manual ventilation with reservoir bag.	EtCO ₂ kept constant at 30.1 mm Hg.	EEG seizure duration.	Mean seizure length 25% longer with 100% O ₂ .	No more cardiac events with 100% O ₂ .
Swindells, 1987 [18]	40 patients (psychiatric diagnosis was not specified).	Observational study. Patients were grouped according to the different number of ventilations performed by each of the 4 anaesthetists.	Mapleson C circuit with 100% O ₂ .	Mean baseline SpO ₂ ranged from 92.2% to 95.1%.	Motor seizure duration.	Mean seizure duration was longer with a larger number of ventilations.	n. s.
Lew, 1986 [9]	95 patients (psychiatric diagnosis was not specified). One of the 2 groups (n = 40) was ventilated for a longer time.	Observational study. Patients were divided into 2 groups according to anaesthetist's routine.	Manual ventilation with Ambu® with 6l/min O ₂ .	Mean minimum post-shock SpO ₂ = 96.0% vs. 91.2%.	Seizure duration, visual intensity of convulsion.	No differences were found between groups in seizure length or intensity.	n. s.
	Experimental design. Study 1 (n = 10):		Endotracheal intubation.	Hyperventilation implies achieving an EtCO ₂ of 15 mm Hg.	EEG seizure duration.		No significant side effects were observed. (continued on next page)

Table 1 (continued)

First author and year	Study population	Study design	Hyperventilation procedure	CO ₂ target or achieved level	Outcome measures	Main results	Side effects
Bergsholm, 1984 [34]	17 patients diagnosed with “severe” depression.	Intraindividual comparison of hyperventilation vs. normoventilation while keeping constant O ₂ level. Study 2 (n = 7): Intraindividual study of high O ₂ ventilation vs. room air, whit constant CO ₂ level.	Ventilation with 92% O ₂ vs. room air.			50 s increase in mean seizure duration in hyperventilated patients.	

(EtCO₂ = end-expiratory CO₂ pressure; PaCO₂ = arterial CO₂ pressure; PaO₂ = arterial O₂ pressure; tcpCO₂ = tissue partial pressure of CO₂; tcpO₂ = tissue partial pressure of O₂; SpO₂ = oxygen blood saturation; n. s. = not specified).

Methodological heterogeneity designs were studied during the critical reading of the articles by the authors. Quantitative approaches for the combination of results were not made. The authors considered that a comprehensive and essentially detailed presentation of the findings would be more useful for the readers. Therefore, a widely inclusive review with a descriptive summary of the results was conducted, aiming to shed light on a previously unexplored subject.

3. Results

3.1. Details of the included studies

Out of a total of 355 identified references, 17 original articles were included in the review (see Fig. 1).

According to the studies included, the available information on hyperventilation involved a total population of 572 subjects. Sample sizes were generally small and enrolled patients were predominantly depressive. A significant heterogeneity was found regarding objectives and design of each study. Likewise, methods of performing hyperventilation and quantifying it were highly variable. Moreover, information on these issues was very scarce in some of the works. With regard to hyperventilation efficacy as an ECT enhancer, seizure duration was, by far, the most commonly used outcome measure. Table 1 shows the main features and findings of the included studies.

3.2. Measuring gases in ECT practice and quantifying hypocapnia and hyperoxia

CO₂ concentration seems to be the most widespread method throughout the literature for quantifying the application of hyperventilation prior to ECT. Older works, in which a CO₂ value was not specified [8,9,31], have gradually given way to a fairly systematic registration of gas concentration, which in turn allows for controlling and quantifying the efficiency of ventilation [13].

Capnographic quantification of end-tidal CO₂ (EtCO₂) corresponds to the maximum concentration of CO₂ at the end of each exhalation. EtCO₂ values are closely related to arterial CO₂ in patients without pulmonary disease [32,33]. As it is a relatively easy technique to perform and barely invasive, it has been used by several authors when quantifying hyperventilation procedures in ECT [13,34–42]. In addition, EtCO₂ monitoring during ECT sessions has been associated with a better control of haemodynamic parameters [43]. However, the possible presence of leaks with the use of facial mask and the “dead space” effect are considered a likely limitation of EtCO₂ measurement [44]. Although more reliable, arterial partial pressure of CO₂ (PaCO₂) is a measure rarely used in ECT studies, probably because of its greater technical complexity and invasiveness [45]. Transcutaneous CO₂ pressure (tcpCO₂) measurement, despite maintaining a high degree of accuracy with less invasiveness [46], has been, so far, uncommon in ECT [47].

The quantification of oxygen level has been a reference measure scarcely used in publications on hyperventilation and ECT. Pulse-oximetry (SpO₂) is used as a standard measure of vital-sign monitoring in ECT and in studies focused on pre-oxygenation and hyperoxygenation. Transcutaneous oxygen pressure (tcpO₂) has rarely been used [47]. The proconvulsant effect of hyperoxia has been studied less than that of hypocapnia. Bergsholm found an increase in the average seizure duration by decreasing the CO₂ pressure in exhaled air. However, the result was not reproduced by increasing oxygen supply while keeping a constant CO₂ pressure [34]. Conversely, other authors have reported longer seizures with higher O₂ concentrations in inspired air, with constant EtCO₂ levels [35]. More recently, some authors have described an individual effect of O₂ pressure on seizure quality parameters, suggesting that moderately low PaCO₂ and high PaO₂ could act synergistically [42,47].

3.3. How to perform hyperventilation manoeuvres: airway management devices and hyperventilation protocols

The use of endotracheal intubation allows for effectively securing an airway. Authors like Pande claim that its use may be necessary to achieve the lowest EtCO₂ values [37]. Nonetheless, endotracheal intubation is rarely used in ECT because of its invasiveness, and it is also uncommon in studies on hyperventilation [34,38].

The use of a facial mask (FM), much more widespread [8,9,31,35–37,39–42], has however been criticized for failing to ensure an airway reliably. It seems that the connection to a mask-valve-bag system (Ambu™) would achieve more efficient ventilation than Mapleson systems [40]. In this respect, several authors have recommended the use of a laryngeal mask (LM), which is minimally invasive but quite effective in isolating the airway and maintaining a constant positive pressure [13,30,45,48]. Thus, in the first study conducted on difficult-to-ventilate patients, the LM was compared to the FM, and the authors found a lower PaCO₂ after stimulation in the LM group, as well as longer seizure duration [45]. Other authors have subsequently reported positive results for the use of LM in ECT, either by improving the ictal parameters, with a favourable side-effect profile [13,30], or by allowing a reduction in the applied stimulus dose (up to 45%) [48]. The LM has been occasionally used when applying ECT to special populations (e.g. pregnancy or pseudocholinesterase deficiency) [49–51]. Presently, however, the routine use of a LM is controversial and so far not recommended in clinical guidelines [42,52].

There are important discrepancies, and sometimes limited information among the different papers on how to perform hyperventilation. In some publications, O₂ and CO₂ concentrations in inspired air are the main reference [34,35]. Other criteria for guiding the application of hyperventilation, such as the number of performed insufflations, seem inaccurate and poorly reproducible, unless accompanied by a detailed description (i.e. insufflation volume, frequency, and oxygen flow). To a certain extent, the number of insufflations may also be somewhat arbitrary [8,31], although a relatively strong correlation has been found between this variable and pre-stimulus EtCO₂ [36]. The time of application of hyperventilation is often overlooked [13]. Several authors propose the use of positive pressure from the muscle blocker administration until the stimulus delivery, for one [35,37,38,40,42], two [41] or three minutes [39,45], or without a stipulated time period [9,36]. Although a longer ventilation could lead to a more intense hypocapnia, an excessively prolonged ventilation could lengthen the interval between anaesthetic induction and stimulation, affecting the depth of anaesthesia [53]. In some cases, ventilation is maintained during the period of convulsion until consciousness recovery [35], while other authors interrupt the ventilation manoeuvres during the seizure [31,36]. The rate of ventilation is still a scarcely used measure, with important discrepancies between the different authors (e.g. a rate of 15 insufflations per minute [45]; 40–50 per minute [42]; 1 per second [31]; or “as effectively as possible” [40]).

3.4. Optimal carbon dioxide target value

There is no consensus concerning the CO₂ value that would represent an adequate hyperventilation during the ECT session. Whereas Bergsholm proposed a “marked” hypocapnia (i.e. EtCO₂ around 15 mm Hg) [34,38], a majority of authors choose a target EtCO₂ around 30 mm Hg (\approx 4 kPa) [13,35,36,39,41,42]. Pande compared three degrees of hyperventilation (EtCO₂ reaching respectively 30, 25 and 20 mm Hg) and found no difference in the seizure duration beyond the first session [37]. In another study, an average EtCO₂ of 18 mm Hg did not show a significant improvement in terms of duration of seizure, as compared to 25 mm Hg [40]. These findings suggest that a hypocapnia lower than EtCO₂ = 30 mm Hg may not provide additional benefits. Sawayama, however, described this EtCO₂ level as of “moderate” hyperventilation and suggested that it might not be enough [39].

On the other hand, there is no agreement on whether there is a minimal decrease from baseline in EtCO₂ values, necessary to achieve some clinical repercussion. In a recent study, the authors found a significant increase in seizure duration with a reduction of 6.52 mm Hg from baseline in EtCO₂ level [42].

Finally, the studies that establish an oxygen target value usually put it close to 100% saturation [13,36,42].

3.5. Influence of hyperventilation on seizure length, seizure threshold and other convulsive parameters

Fairly consistent in the literature, provocation of peri-stimulus hypocapnia by hyperventilation has been linked to longer seizures [8,13,30,34–36,41,42,45].

In a pioneering work, Bergsholm found an average prolongation of 50 s after reaching a “marked” hypocapnia (EtCO₂ = 15 mm Hg) [34], while Haeck described an extension of about 20 s with a less severe target hypocapnia (EtCO₂ = 30 mm Hg) [13]. Other authors found a milder effect of hyperventilation, limited to the first convulsion of the course or reflected in the EEG but not in the EMG [31,37,39]. In any case, reported variances in the reviewed papers are generally high, which could be related to a considerable inter-individual variability of the seizure length [36,54] and to differences in the control group ventilation patterns.

A significant association between the number of pre-stimulus insufflations and the duration of the subsequent seizure has been described [8,36]. The increase in inspired oxygen concentration has also been linked to a prolongation in the seizure time (up to 25% in some work) [35]. The use of LM, as opposed to FM, has also been associated with longer seizures, probably because it leads to deeper hypocapnia [13,45]. In a novel work that combined different ECT augmentation strategies, Nishikawa reported a significant increase in seizure duration by applying hyperventilation along with remifentanyl [41].

The direct influence of hyperventilation on the convulsive threshold has been studied less exhaustively. Most studies have focused on the possible benefits of LM. For instance, Buj-Alvarez described a 45% reduction in the applied stimulus intensity in LM hyperventilated patients without observing an impact on the duration of the obtained seizure [48]. In another retrospective study, EtCO₂ guided hyperventilation, using a LM, achieved a significant reduction in the required energy (up to 27% lower around the tenth session) [13]. Other authors have been unable to reproduce these results. In a study performed without gas measurement, 20 breaths versus a maximum of 3 did not cause significant changes in seizure threshold [31].

To evaluate seizure adequacy, in addition to its duration, other quality parameters such as the ictal amplitude or the post-ictal suppression index must be considered. In fact, these parameters have been related to better clinical results of the ECT course [55,56]. Even there is some evidence of a possible association between ventilation variables (hypocapnia and hyperoxia) and seizure quality [47], few authors have specifically considered quality parameters when evaluating hyperventilation in ECT. Haeck found a significantly higher ictal intensity in patients who had been hyperventilated with LM compared to control patients [13]. In a limited case series, Di Pauli described greater ictal amplitude and an improvement in the post-ictal suppression index with the use of a LM and a target PaCO₂ of 28 mm Hg [30]. More recently, a study evaluating a technique of protocolized hyperventilation found a significant correlation between SpO₂ and both seizure amplitude and post-ictal suppression; although, there were no differences in quality parameters when comparing the two methods of hyperventilation. The authors hypothesized that this might be due to the relatively moderate EtCO₂ obtained values [42]. In another study performed without gas measurement, there was no association between hyperventilation and manually measured seizure ictal amplitude and post-ictal suppression index [31].

3.6. Hyperventilation and clinical outcome

The relationship between convulsive parameters and clinical response has been described by some authors as moderate [57]. Some works have tried to assess the direct influence of hyperventilation on clinical parameters, with results so far inconclusive. Haeck described a trend towards a lower average hospital stay in LM hyperventilated patients but did not find changes in functionality (GAF score) [13]. Benefits in depressive symptoms (applying HDRS just after the fourth ECT session) or cognitive status (MMSE score at the end of the ECT course) have also not been demonstrated with the use of hyperventilation [31,39].

More research is needed to determine the direct clinical benefits of hyperventilation in ECT beyond convulsive variables.

3.7. Hyperventilation effect throughout the ECT course

Sawayama described that while the first seizure was approximately twice as long in hyperventilated patients compared to controls, the clinical and statistical differences disappeared over the remaining ECT course [39]. One might wonder whether this finding, reproduced by other authors [37], responds to a distortion generated by the atypicality of the first convulsion of the course, or the enhancing effect of hyperventilation tends to wear thin as the course progresses. Several authors do not consider the first ECT session in their works [31,36,42]. Mayur, considering the second to fourth sessions, found statistically significant differences in seizure length only for the second session, while the trend to longer seizures in hyperventilated patients remained in the rear with a considerable effect size (10 more seconds in the fourth treatment) [31].

In contrast, some findings indicate that the effect of hyperventilation in convulsive threshold could be greater as the course progresses, with the most pronounced differences in the last sessions [13,41], therefore attenuating the threshold increase that occurs over time, with cumulative effect.

3.8. Hyperventilation-specific side effects and influence on ECT side effects

Hypocapnia secondary to hyperventilation, within a state of “respiratory” alkalosis, could lead to an aggression to homeostasis [58]. At the cardiovascular level, hypocapnia would cause coronary vasoconstriction and therefore a decrease in the oxygen supply to the myocardial muscle with a rise in demand, which would increase the risk of ischemia [59]. At the neurological level, it has been stated that hypocapnia can cause cerebral vasoconstriction and tissue hypoxia, even out of the presence of hypoxemia [60,61]. The clinical significance of these pathophysiological mechanisms in the implementation of hyperventilation in ECT has been poorly studied but so far seems limited. Studies that perform a systematic register of adverse events are counted, but do not find a higher incidence of adverse effects in hyperventilated patients [13]. This is consistent with the low incidence of complications in diagnostic procedures involving hyperventilation [62,63]. The overall risk of hyperventilation appears to be low, according to the scarcity of descriptions of complications so far.

Hyperoxygenation has been associated with prolonged seizures [64], which seem consistent with an overall effect of seizure lengthening. Although several studies describe the presence of prolonged seizures in hyperventilated patients, they are often isolated cases [40] and those seizures are usually pharmacologically aborted without complications [13,30]. Additionally, long-term repercussions have not been described in patients who have experienced prolonged seizures in the context of hyperventilation [65].

With specific regard to the use of LM in ECT, no relevant complications have been described, apart from local discomfort after the procedure [45]. Although the LM does not allow complete isolation of the airway, bronchoaspirations during anaesthesia appear to be uncommon [66].

The influence of hyperventilation on ECT side effects has been explored inconstantly throughout the different works, resulting in inconsistent findings. It has been suggested that hypocapnia may moderate intracranial hypertension, improving some of ECT side effects such as headache or post-ictal agitation [58]. Mayur did not find any significant difference in the NUCOG cognitive scale, applied after the fourth ECT session. However, he did find a trend, in hyperventilated patients, towards a faster reorientation (up to 34%), which he considered to be related to a balancing effect on cerebral blood flow [31]. The need for a lower stimulus dose has been related by some authors with a lower incidence of confusional symptoms in hyperventilated patients [13].

Excessive ventilation leading to significant hypocapnia could theoretically increase tachycardia in the phase of postictal sympathetic discharge, which in turn may increase the risk of arrhythmias, especially in vulnerable patients [3]. The clinical occurrence of this phenomenon, however, is still to be confirmed. While Bergsholm actually found, in hyperventilated patients, greater heart rate increases, which in turn were associated with longer seizures [38], other authors described an opposite effect of hyperventilation, which tended to mitigate the increase in heart rate [13]. More recently, it has been reported a trend towards a transient diastolic blood pressure increase in hyperventilated patients [42]. Other authors have not demonstrated cardiovascular complications with hyperventilation [35,41].

3.9. Encountered limitations

First, except in three studies [9,13,41], sample sizes are limited, which may have contributed to the lack of conclusive results in several of the analysed works. Second, methodological designs are generally poor. The inherent characteristics of the application of ECT and ventilation make it difficult to blind the studies. This could contribute to the appearance of bias. Third, heterogeneity in ventilation techniques, used devices, and gas measurement makes it difficult to compare the findings. Moreover, the varying ventilation conditions of control groups of the different works may also interfere with the external validity of the findings. Fourth, there is also a significant heterogeneity in clinical samples and ECT procedure itself (e.g. anaesthetics, electrode placement, threshold estimation method, concomitant drugs), which could affect the final results. Fifth, most studies have focused on the relationship between hyperventilation and seizure duration, which is an intermediate outcome. Few authors have measured the impact of hyperventilation on the overall ECT efficacy [31] or tolerance.

4. Discussion

Several works have shown that a certain degree of hyperventilation before the electrical stimulation may have a proconvulsant effect and allow reducing the required electrical dose.

The increase in seizure duration has been, by far, the most used marker of efficacy of hyperventilation as an ECT augmenter. Although the relationship between mean seizure duration and clinical efficacy of ECT has been questioned [57], seizure length is an important parameter since abortive or excessively short convulsions may be sub-therapeutic [67]. Patients with a high convulsive threshold can especially benefit from the use of hyperventilation in ECT. Indeed, in these patients, failed seizures can influence the effectiveness and duration of the ECT course, greater side effects may occur, or, sometimes, the maximum available stimulus output of the device could be reached [68,69]. But in general, any patient for whom there is no contraindication could benefit from the application of hyperventilation. Thus, hyperventilation could improve the risk-benefit ratio of ECT by allowing a reduction in the convulsive threshold and therefore in the electrical dose, which in turn has been related to lower side effects, especially cognitive [15,70]. In addition, hyperventilation is a simple, inexpensive and versatile technique, which can be applied under very different conditions, with

different anaesthetic regimens or even in combination with other augmentation strategies [41].

However, to date, a gold standard hyperventilation protocol is not available to clinicians, and there is still not a broadly accepted consensus about the potential benefits and risks of hyperventilation in ECT practice. In short, after a first phase of high-flow pre-oxygenation, common to most ventilation procedures in ECT, the way of applying hyperventilation is often subject to the discretion of the clinician or anaesthesiologist, which may lead to notable differences in effectiveness. But besides the lack of consensus on a practical level, there are still issues, with pathophysiological implications, to be elucidated. The literature does not clarify whether the optimal CO₂ pressure should be quantified by a target threshold level or by a given decrease from patient's baseline, and how long hypocapnia must be maintained.

More systematic research will be needed to determine which hyperventilation method provides the greatest overall benefit in ECT. This will require a deeper understanding of the relationship between hyperventilation and convulsive variables that may be considered as intermediate, but also determining the direct clinical benefits of hyperventilation in ECT. A detailed description of the complete ventilation management applied will be important in both the experimental and control groups. In order to obtain generalizable conclusions, it will also be mandatory to consider other aspects of the ECT procedure that could act as confounding factors, such as stimulation parameters, electrode placement, convulsive threshold, use of concomitant drugs, periodicity of sessions, anaesthesia depth, and adjuvant augmentation strategies.

All this research should lead to the development of a hyperventilation protocol that could be standardized for its implementation in ECT units. This hypothetical hyperventilation protocol should be reliable, objective, systematized, effective, safe, reproducible, and easy to apply. The magnitude of induced hyperventilation should be quantifiable throughout the procedure. Thus, it could generate continuous feedback at any stage of the ECT session and lead to changes on the applied ventilation. Finally, this protocol should allow ventilation to be adjusted at each phase of ECT and to the needs of each patient.

5. Conclusions

The review of published studies suggests that hyperventilation is an effective technique that decreases seizure threshold. This is mediated by hypocapnia and hyperoxia. In addition, hyperventilation effect has been observed early in the ECT treatment course.

Although most of the studies showed an increase in seizure duration as the final outcome, it has to be considered that seizure length is known to be influenced by the degree of stimulus intensity above seizure threshold. Besides, the role of seizure duration as the only marker of ECT efficacy has been questioned.

Finally, further rigorous research focusing hyperventilation in ECT settings will be required to select the most efficient hyperventilation protocol and elucidate its impact on ECT outcomes -such as seizure threshold- and its repercussion on the overall clinical efficacy and tolerance of the treatment course.

Conflicts of interest

None.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2017.09.003>.

References

- [1] American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging. 2nd ed. Washington, DC: APA; 2001.
- [2] Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre la terapia electroconvulsiva. Madrid: Emsa; 1999.
- [3] Saito S. Anesthesia management for electroconvulsive therapy: hemodynamic and respiratory management. *J Anesth* 2005;19:142–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-004-0288-7>.
- [4] Sakurazawa S, Saito S, Yamada M, Nishihara F, Goto F. Carbon dioxide exhalation temporarily increases during electroconvulsive therapy. *J Anesth* 2006;20:68–70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0365-6>.
- [5] Misal U, Joshi S, Shaikh M. Delayed recovery from anesthesia: a postgraduate educational review. *Anesth Essays Res* 2016;10:164–72.
- [6] McCormick AS, Saunders DA. Oxygen saturation of patients recovering from electroconvulsive therapy. *Anaesthesia* 1996;51:702–4.
- [7] Surve R, Bansal S, Sriganesh K, Subbakrishna DK, Thirthalli J, Umamaheswara Rao GS. Incidence and risk factors for oxygen desaturation during recovery from modified electroconvulsive therapy: a prospective observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31:99–103. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.150555>.
- [8] Swindells S, Simpson K. Oxygen saturation during electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1987;150:695–7.
- [9] Lew JK, Eastley RJ, Hanning CD. Oxygenation during electroconvulsive therapy. A comparison of two anaesthetic techniques. *Anaesthesia* 1986;41:1092–7.
- [10] Myers C, Gopalka A, Glick D, Goldman M, Dinwiddie S. A case of negative-pressure pulmonary edema after electroconvulsive therapy. *J ECT* 2007;23:281–3.
- [11] Huuhka M, Seinela L, Reinikainen P, Leinonen E. Cardiac arrhythmias induced by ECT in elderly psychiatric patients: experience with 48-hour Holter monitoring. *J ECT* 2003;19.
- [12] Mental Health Evaluation & Community Consultation Unit. Electroconvulsive Therapy. Guidelines for health authorities in British Columbia. Vancouver: British Columbia Ministry of Health Services; 2002.
- [13] Haeck M, Gillmann B, Janouschek H, Grözinger M. Electroconvulsive therapy can benefit from controlled hyperventilation using a laryngeal mask. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:172–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-011-0240-4>.
- [14] Van Waarde JA, Van Oudheusden LJB, Verwey B, Giltay EJ, Van Der Mast RC. Clinical predictors of seizure threshold in electroconvulsive therapy: a prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:167–75. <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-012-0342-7>.
- [15] Sackeim H, Prudic J, Devanand D, Kiersky J, Fitzsimons L, Moody B, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;328:839–46.
- [16] Stern L, Dannon P, Hirschmann S, Schriber S, Amytal D, Dolberg O, et al. Aminophylline increases seizure length during electroconvulsive therapy. *J ECT* 1999;15:252–7.
- [17] Porter R, Booth D, Gray H, Frampton C. Effects of the addition of remifentanyl to propofol anesthesia on seizure length and postictal suppression index in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:203–7.
- [18] Yi J, Torres J, Azner Y, Vaidya P, Schiavi A, Reti I. Flumazenil pretreatment in benzodiazepine-free patients: a novel method for managing declining ECT seizure quality. *J ECT* 2012;28:185–9.
- [19] Trevithick L, McAllister-Williams RH, Blamire A, Branton T, Clark R, Downey D, et al. Study protocol for the randomised controlled trial: ketamine augmentation of ECT to improve outcomes in depression (Ketamine-ECT study). *BMC Psychiatry* 2015;1–11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-015-0641-4>.
- [20] Kawashima H, Suwa T, Murai T, Yoshioka R. Elongation of pulse width as an augmentation strategy in electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2009–14.
- [21] Gilbert E, Rojo E, Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J ECT* 2004;20:242–7.
- [22] Datto C, Rai AK, Ilivicky HJCS. Augmentation of seizure induction in electroconvulsive therapy: a clinical reappraisal. *J ECT* 2002;18:118–25. <http://dx.doi.org/10.1097/00124509-200209000-00002>.
- [23] Loo C, Simpson B, MacPherson R. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2010;26:202–7. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181e48143>.
- [24] Guaranha M, Garzon E, Buchpiguel C, Tazima S, Yacubian E, Sakamoto A. Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2005;46:69–75.
- [25] Crawford C, Butler P, Froese A. Arterial PaO₂ and PaCO₂ influence seizure duration in dogs receiving electroconvulsive therapy. *Can J Anaesth* 1987;34:437–41.
- [26] Holmberg G. The factor of hypoxemia in electroshock therapy. *Am J Psychiatry* 1953;110:115–8. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.110.2.115>.
- [27] Holmberg G, Hard G, Ramqvist N. Experiments in the prolongation of convulsions induced by electric shock treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1956;37:61–70.
- [28] 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.011>.
- [29] Swartz C. Anesthesia for ECT. *Convuls Ther* 1993;9:301–16.
- [30] Di Pauli J, Pfanner G, Groinger M, Penz DCA. Controlled hyperventilation by laryngeal mask during electroconvulsive therapy and the impact on seizure quality. *Biol Psychiatry* 2009;65:222S–3S.
- [31] Mayur P, Bray A, Fernandes J, Bythe K, Gilbert D. Impact of hyperventilation on stimulus efficiency during the early phase of an electroconvulsive therapy course: a

- randomized double-blind study. *J ECT* 2010;26:91–4. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181c18901>.
- [32] Barton C, Wang E. Correlation of end-tidal CO₂ measurements to arterial PaCO₂ in nonintubated patients. *Ann Emerg Med* 1994;23:560–3.
- [33] Yosely C, Hay E, Nasri Y, Magen E, Reisin L. End tidal carbon dioxide as a predictor of the arterial PCO₂ in the emergency department setting. *Emerg Med J* 2004;21:557–60. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2003.005819>.
- [34] Bergsholm P, Gran L, Bleie H. Seizure duration in unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:121–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1984.tb02475.x>.
- [35] Rasanen J, Martin DJ, Downs JB, Hodges MR. Oxygen supplementation during electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 1988;61:593–7.
- [36] Chater SN, Simpson KH. Effect of passive hyperventilation on seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 1988;60:70–3.
- [37] Pande A, Shea J, Shettar S, Grunhaus L, Haskett R. Effect of hyperventilation on seizure length during electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1990;27:799–801.
- [38] Bergsholm P, Bleie H, Gran L, d'Elia G. Cardiovascular response and seizure duration as determined by electroencephalography during unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:25–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03409.x>.
- [39] Sawayama E, Takahashi M, Inoue A, Nakajima K, Kano A, Sawayama T, et al. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:195–8.
- [40] Choukalas CG, Walter J, Glick D, O'Connor MF, Tung A, Dinwiddie SH, et al. Mask ventilation, hypocapnia, and seizure duration in electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth* 2010;22:415–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.10.015>.
- [41] Nishikawa K, Yamakage M. Reconsideration of augmentation strategies in electroconvulsive therapy: effects of the concurrent use of a reduced dose of propofol with divided supplemental remifentanyl and moderate hyperventilation on electroconvulsive therapy-induced seizure product. *Open J Anaesthesiol* 2015;5:219–26.
- [42] de Arriba-Arnuau A, Dalmáu A, Salvat-Pujol N, Soria V, Bocos J, Menchón JM, et al. Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017;10:21–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.04.002>.
- [43] Saito S, Kadoi Y, Nishihara F, Aso C, Goto F. End-tidal carbon dioxide monitoring stabilized hemodynamic changes during ECT. *J ECT* 2003;19:26–30.
- [44] Casati A, Fanelli G, Torri G. Physiological dead space/tidal volume ratio during face mask, laryngeal mask, and cuffed oropharyngeal airway spontaneous ventilation. *J Clin Anesth* 1998;10:652–5.
- [45] Nishihara F, Ohkawa M, Hirakawa H, Yuki N, Saito S. Benefits of the laryngeal mask for airway management during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003;19:211–6.
- [46] Nosovitch M, Johnson J, Tobias J. Noninvasive intraoperative monitoring of carbon dioxide in children: endtidal versus transcutaneous techniques. *Paediatr Anaesth* 2002;12:48–52.
- [47] Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A. New evidence for seizure quality improvement by hyperoxia and mild hypocapnia. *J ECT* 2014;287–91. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.000000000000109>.
- [48] Buj-alvarez I, Pifarre J, Marco G. Can the laryngeal mask play a role in electroconvulsive treatment? A pilot study. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016;9:203–9.
- [49] Ivascu Brown N, Fogarty Mack P, Mitera DM, Dhar P. Use of the ProSeal™ laryngeal mask airway in a pregnant patient with a difficult airway during electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 2003;91:752–4. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeg227>.
- [50] Martínez-Amorós E, Real E, Barrado P, Carulla M, Urretavizcaya M, Cardoner N. Optimizing electroconvulsive therapy in non-suspected pseudocholinesterase deficiency: laryngeal mask use and neuromuscular selection. *Psychosomatics* 2010;51:537–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3182\(10\)70751-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3182(10)70751-9).
- [51] Chow T. Titration of electroconvulsive therapy: the use of rocuronium and sugammadex with adjunctive laryngeal mask. *Br J Anaesth* 2010;108:882–3. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes113>.
- [52] Bryson E, Hermida A, Kellner C. Should the laryngeal mask airway play a role in electroconvulsive therapy? *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016. Feb <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.01.005>.
- [53] Scott AIF. Hyperventilation and seizure quality. *J ECT* 2014;30:e39 <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0000000000000162>.
- [54] Maletzky B. Seizure duration and clinical effect in electroconvulsive therapy. *Compr Psychiatry* 1978;19:541–50.
- [55] Folkerts H. The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:155–64.
- [56] Krystal A, Weiner R, Coffey C. The ictal EEG as a marker of adequate stimulus intensity with unilateral ECT. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1995;7:295–303.
- [57] Kimball JN, Rosenquist PB, Dunn A, Mccall V. Prediction of antidepressant response in both 2.25 × threshold RUL and fixed high dose RUL ECT. *J Affect Disord* 2009;112:85–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.030>.
- [58] Laffey J, Kavanagh B. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002;347:43–53.
- [59] Kazmaier S, Weyland A, Buhre W, Stephan H, Rieke H, Filoda K, et al. Effects of respiratory alkalosis and acidosis on myocardial blood flow and metabolism in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1998;89:831–7.
- [60] Sugioka K, Davis D. Hyperventilation with oxygen—a possible cause of cerebral hypoxia. *Anesthesiology* 1960;21:135–43.
- [61] Bagwell TA, Abramo TJ, Albert GW, Orsborn JW, Storm EA, Hobart-Porter NW, et al. Cerebral oximetry with blood volume index and capnography in intubated and hyperventilated patients. *Am J Emerg Med* 2016;34:1102–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.005>.
- [62] Kane N, Grocott L, Kandler R, Lawrence S, Pang C. Hyperventilation during electroencephalography: safety and efficacy. *Seizure* 2014;23:129–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.10.010>.
- [63] Califano L, Mazzone S, Salafia F. Utility of the hyperventilation test in the evaluation of the dizzy patient. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:487–91.
- [64] Weiner RD, Volow MR, Gianturco DT, Cavenar JO. Seizures terminable and intermittent with ECT. *Am J Psychiatry* 1980;137:1416–8.
- [65] Bergsholm P, Larsen J, Rosendahl K, Holsten F. Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:566–72.
- [66] Bernardini A, Natalini G. Risk of pulmonary aspiration with laryngeal mask airway and tracheal tube: analysis on 65,712 procedures with positive pressure ventilation. *Anaesthesia* 2009;64:1289–94.
- [67] Sackeim H, Devanand D, Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am* 1991;14:803–43.
- [68] Krystal AD, Dean MD, Weiner RD, Tramontozzi LA, Connor KM, Lindahl VH, et al. ECT stimulus intensity: are present ECT devices too limited? *Am J Psychiatry* 2000;157:963–7.
- [69] Delva N, Brunet D, Hawken E, Kesteven R, Lawson J, Lywood D, et al. Electrical dose and seizure threshold: relations to clinical outcome and cognitive effects in bifrontal, bipartial, and right unilateral ECT. *J ECT* 2000;16:361–9.
- [70] McClintock S, Choi J, Deng Z, Appelbaum L, Krystal A, Lisanby S. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30:165–76.
- [71] Joshi VG. Modifying ECT with a safe, simple and economical technique. *Br J Psychiatry* 1979;134:128a. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.134.1.128a>.
- [72] Sartorius A, Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L. Type of anesthetic agent, timing, and hyperventilation as covariates in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30:e39–40. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0000000000000159>.
- [73] Swartz CM. Obstruction of ECT seizure by submaximal hyperventilation: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8:31–4.
- [74] Woodruff RA, Pitts FNCA. Electrotherapy: the effects of barbiturate anesthesia, succinylcholine and pre-oxygenation on EKG. *Dis Nerv Syst* 1969;30:180–5.
- [75] Woodruff RA, Pitts FN, McClure JN. The drug modification of ECT. I. Methohexital, thiopental, and preoxygenation. *Arch Gen Psychiatry* 1968;18:605–11.
- [76] Bridenbaugh R, Drake F, O'Regan T. Multiple monitored electroconvulsive treatment. *Compr Psychiatry* 1972;13:9–17.
- [77] Nishihara F, Saito S, Tobe M, Harada N, Kadoi Y, Goto F. Hemodynamic changes during electroconvulsive therapy under propofol anesthesia. *J Anesth* 2002;16:332–5.
- [78] Marco G, Buj I, Pifarre J, De-Sousa M, García-Jaramago JLVP. Electroconvulsive therapy as a new indication for laryngeal mask ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:30.
- [79] Marco G, Buj I, Pifarre J, De-Sousa M, Sacases RVP. Capnography in electroconvulsive therapy to optimize and reduce the electrical energy dose needed to achieve a therapeutic central convulsion. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:41–2.
- [80] Rysanek R, Synek O, Svestka J, Trubak I, Spacek J, Kamenicka V, et al. Investigation of electroconvulsive treatment by pulsed oximetry. *Ceska Slov Psychiatr* 1999;95:14–20.

4.2. Estudio 2

Objetivo 1b: Diseño de un protocolo de hiperventilación protocolizada.

Objetivo 1c: Analizar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación a nivel fisiológico para objetivar su efectividad y a nivel clínico para objetivar el resultado en la convulsión obtenida en la sesión de TEC. Comparar las características de la convulsión obtenida con este protocolo respecto a la aplicación de hiperventilación según la práctica habitual.

Estudio 2. <i>Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva</i>
--

ANTECEDENTES Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO

La evidencia científica disponible en cuanto a las características idóneas del soporte ventilatorio durante la TEC es escasa (el procedimiento óptimo de aplicación, duración, tipo de maniobras, valores de dióxido de carbono requeridos, etc.). Por otra parte, la monitorización del dióxido de carbono se ha asociado con el mantenimiento de valores más bajos de CO₂ durante el procedimiento de las sesiones de TEC y en un control más adecuado de los parámetros hemodinámicos.

La hiperventilación en la TEC se ha propuesto como un método de optimización de la convulsión, ya que se asocia a la necesidad de cargas menores por su efecto con el umbral convulsivo y mejoría de las características de la crisis, produciendo una mayor duración de las convulsiones. Sin embargo, no existe ningún protocolo específico globalmente aceptado para realizarla.

OBJETIVO

El objeto del estudio fue diseñar un protocolo de hiperventilación protocolizada basado en las evidencias de la literatura previa, pero que fuera aplicable más allá de entornos de investigación siendo adecuado en la práctica clínica diaria. El principal objetivo fue evaluar los efectos de dicho protocolo mediante los cambios en los parámetros ventilatorios producidos tras su aplicación, bajo la hipótesis de que este protocolo disminuiría los valores de dióxido de carbono produciendo hipocapnia, y en las demás variables a nivel fisiológico. Para estudiar la repercusión clínica de la aplicación del protocolo, se analizó como objetivo secundario, los efectos en la convulsión obtenida comparándolos con las convulsiones de las sesiones en que se había realizado la hiperventilación según la práctica clínica

habitual, así como la relación de los parámetros ventilatorios con los parámetros de la convulsión.

MÉTODO

Se aplicaron maniobras de hiperventilación protocolizada o reglada (HVr) monitorizadas por capnografía, consistentes en hiperventilación mediante respiraciones voluntarias por parte del paciente y tras la inducción anestésica ventilación manual a 40-50 pulsos/min con volúmenes pequeños durante un minuto por parte del anestesista. Se analizaron prospectivamente los efectos de la HVr comparando los parámetros ventilatorios pre y post hiperventilación en una misma sesión de TEC. Posteriormente, en dos sesiones de TEC consecutivas del mismo paciente, se compararon las convulsiones obtenidas con y sin HVr sin la influencia del resto de variables de la aplicación de la técnica que se mantenían estables. Muestra de 130 sesiones (65 realizadas con hiperventilación según la práctica habitual y 65 sucesivas con HVr) de 35 pacientes consecutivos.

RESULTADOS

Las maniobras de HVr disminuyeron el CO₂ espirado de media $6,52 \pm 4,75$ mmHg. También incrementaron la saturación de O₂. Los valores más bajos de CO₂ tras la HVr correlacionaron significativamente con una mayor duración de la convulsión, y los valores de O₂, con otros índices electroencefalográficos de calidad. En las sesiones con HVr, en comparación con las sesiones realizadas con hiperventilación según la práctica habitual, el aumento medio de la convulsión motora y electroencefalográfica fue de $3,86 \pm 14,62$ y de $4,73 \pm 13,95$ s, respectivamente.

CONCLUSIONES

Las maniobras de HVr propuestas modifican de forma relevante los parámetros ventilatorios y alargan la duración de las convulsiones sin empeorar la calidad del trazado electroencefalográfico. El uso de protocolos de HVr es generalizable y puede mejorar el procedimiento de la terapia electroconvulsiva sin añadir costes.

La monitorización del CO₂ además de aumentar la seguridad por la detección precoz de eventos adversos respiratorios permite objetivar los cambios obtenidos con las maniobras de hiperventilación aplicadas.



ORIGINAL

Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva



Aida de Arriba-Arnau^a, Antonia Dalmau^b, Neus Salvat-Pujol^a, Virginia Soria^{a,c},
Javier Bocos^b, José Manuel Menchón^{a,c} y Mikel Urretavizcaya^{a,c,*}

^a Grupo de Neurociencias del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Unidad Clínica y de Investigación de Trastornos Afectivos, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge-Institut Català de la Salut (ICS), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitari de Bellvitge-Institut Català de la Salut (ICS), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) G17, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

Recibido el 5 de enero de 2016; aceptado el 19 de abril de 2016

Disponible en Internet el 13 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Terapia electroconvulsiva;
Hiperventilación;
Hipocapnia;
Convulsiones;
Capnografía

Resumen

Introducción: La hiperventilación en las sesiones de terapia electroconvulsiva se ha relacionado con el umbral convulsivo, las características de la convulsión y los efectos cognitivos. No existe consenso sobre el procedimiento óptimo de aplicación de las maniobras de hiperventilación durante la terapia electroconvulsiva.

Material y métodos: Evaluación prospectiva de los efectos del uso sistematizado de maniobras de hiperventilación con mascarilla facial y capnografía (hiperventilación reglada [HVR]) en los parámetros ventilatorios y de la convulsión. Muestra de 130 sesiones (65 realizadas con hiperventilación según la práctica habitual y 65 sucesivas con HVR) de 35 pacientes en un periodo de 10 semanas.

Resultados: Las maniobras de HVR disminuyeron el CO₂ espirado e incrementaron la saturación de O₂ significativamente ($p < 0,001$). La disminución media de CO₂ alcanzada fue de $6,52 \pm 4,75$ mmHg (IC 95% $-7,7$ a $-5,3$). Los valores de CO₂ tras la HVR correlacionaron significativamente con la duración de la convulsión, y los de O₂, con otros índices electroencefalográficos de calidad. En las sesiones con HVR, en comparación con las sesiones realizadas con hiperventilación según la práctica habitual, el alargamiento medio de la convulsión motora y electroencefalográfica fue de $3,86 \pm 14,62$ y de $4,73 \pm 13,95$ s, respectivamente, sin diferencias en los demás parámetros ictales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: murretavizcaya@bellvitgehospital.cat (M. Urretavizcaya).

KEYWORDS

Electroconvulsive therapy;
Hyperventilation;
Hypocapnia;
Seizures;
Capnography

Conclusiones: Las maniobras de HVr propuestas modifican de forma relevante los parámetros ventilatorios. La hipocapnia y la hiperoxia obtenidas al aplicar estas maniobras alargan la duración de las convulsiones sin empeorar la calidad del trazado electroencefalográfico. El uso de protocolos de HVr es generalizable y puede mejorar el procedimiento de la terapia electroconvulsiva sin añadir costes.

© 2016 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hypocapnia and hyperoxia induction using a hyperventilation protocol in electroconvulsive therapy

Abstract

Introduction: Hyperventilation in electroconvulsive therapy sessions has been associated with seizure threshold, seizure characteristics, and cognitive effects. There is no consensus on the optimal procedure of applying hyperventilation manoeuvres during electroconvulsive therapy. **Material and methods:** Prospective evaluation of the effects of systematic use of hyperventilation manoeuvres with facial mask and capnography (protocolized hyperventilation [pHV]), on ventilation parameters and on seizures. The study included a sample of 130 sessions (65 performed according to hyperventilation standard practice and 65 successive sessions, with pHV) of 35 patients over a period of 10 weeks.

Results: The pHV manoeuvres reduced exhaled CO₂ and increased O₂ saturation significantly ($P < .001$). The average CO₂ reduction achieved was 6.52 ± 4.75 mmHg (95% CI -7.7 to -5.3). The CO₂ values after pHV correlated significantly with seizure duration and O₂ values, with other electroencephalographic quality indices. In pHV sessions, compared with sessions performed according to hyperventilation standard practice, the average lengthening of the motor and electroencephalographic seizure was 3.86 ± 14.62 and 4.73 ± 13.95 s, respectively. No differences were identified in other ictal quality parameters.

Conclusions: The proposed pHV manoeuvres significantly modify ventilation parameters. The hypocapnia and hyperoxia obtained by applying these manoeuvres lengthen the duration of seizures without worsening the quality of the electroencephalographic trace. The use of pHV is generalisable and might improve electroconvulsive therapy procedure without adding costs.

© 2016 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las condiciones de administración del estímulo eléctrico en la terapia electroconvulsiva (TEC) influyen en el resultado del tratamiento y en los efectos secundarios. En este sentido, se han estudiado parámetros relativos al estímulo eléctrico como la carga, la amplitud de pulso, la localización de los electrodos y la influencia de los diferentes anestésicos. La evidencia disponible en cuanto a las características idóneas del soporte ventilatorio durante la TEC es escasa. En la literatura referente al procedimiento de la TEC y las guías de práctica clínica vigentes¹⁻⁵ se recomienda preoxigenar con niveles elevados de oxígeno (O₂), monitorizar y realizar asistencia ventilatoria con una ligera hiperventilación para favorecer la convulsión y evitar el riesgo de hipoxia durante el procedimiento. No se han consensado protocolos específicos de aplicación de la hiperventilación, incluyendo duración, tipo de maniobras ni los valores óptimos de dióxido de carbono (CO₂) requeridos. En la práctica clínica habitual, la hiperventilación suele realizarse a criterio del anestesiólogo que realiza la sesión de TEC. Se ha propuesto la hiperventilación como un método para optimizar la convulsión^{2,6,7}, ya que esta se asocia con una necesidad de cargas menores⁸⁻¹⁰

y un alargamiento de las crisis obtenidas^{8,10-13}. Además, se ha relacionado la hiperventilación con una mejora de los efectos cognitivos asociados a la TEC, ya que produce un acortamiento del tiempo de reorientación¹³ y una disminución de la incidencia del delirium postictal⁸.

La capnografía consiste en la medición no invasiva de la presión parcial de CO₂ y, mediante el end-tidal CO₂ (EtCO₂), o máxima concentración de CO₂ al final de cada espiración, proporciona información instantánea de la ventilación, la perfusión y el metabolismo del CO₂. Las medidas de EtCO₂ correlacionan estrechamente con los valores arteriales de CO₂ en pacientes sin enfermedad pulmonar¹⁴ y constituyen un signo precoz de potenciales efectos adversos respiratorios, como la obstrucción de la vía aérea, la insuficiencia respiratoria, la hipoventilación o la apnea¹⁵⁻¹⁹. La monitorización del EtCO₂ con capnografía durante la TEC se ha asociado con el mantenimiento de valores más bajos de CO₂ durante el procedimiento y un control más adecuado de los parámetros hemodinámicos²⁰.

El objetivo del presente estudio es evaluar los efectos de la utilización de maniobras de hiperventilación manual con mascarilla facial monitorizadas por capnografía, aplicadas de forma sistematizada y reproducible, que denominaremos

hiperventilación reglada (HvR). El objetivo principal es analizar los cambios de los parámetros ventilatorios producidos en las sesiones en las que se utilizan las maniobras de HvR, bajo la hipótesis de que estas disminuirán los valores de EtCO₂. Para estudiar la repercusión clínica de la HvR se ha definido como objetivo secundario la exploración de los efectos de dichas maniobras en las características de la convulsión obtenida, en comparación con la aplicación de hiperventilación según la práctica habitual.

Material y métodos

Evaluación prospectiva de una muestra de sesiones de TEC realizadas durante un periodo de 10 semanas (enero-marzo de 2014), en la unidad de TEC del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Bellvitge. La indicación de TEC fue realizada en todos los pacientes por un psiquiatra referente, siguiendo las guías de buena práctica clínica.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con condiciones de administración de la TEC estables (sin cambios en la carga, la dosis anestésica, los psicofármacos concomitantes ni en el número de días entre sesiones) en un mínimo de 2 sesiones previas a la inclusión en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes en los que la hiperventilación podía suponer un riesgo (por ejemplo, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento broncodilatador y mujeres embarazadas), las sesiones en las que no se obtuvieron medidas de EtCO₂ basales válidas, las sesiones en las que se utilizaron fármacos vasoactivos y las sesiones que precisaron reestimulación o cambios en las condiciones de administración de la TEC.

Se realizaron 274 sesiones de TEC en 37 pacientes. Se excluyeron 2 pacientes por neumopatía y 120 sesiones por no cumplir los criterios de inclusión.

En cada paciente se aplicaron las 2 formas de hiperventilación en 2 sesiones consecutivas. En todos los casos el orden de aplicación fue hiperventilación según la práctica habitual en primer lugar, seguida de HvR en la siguiente sesión con los mismos parámetros de la TEC. Treinta pacientes se incluyeron en 2 ocasiones y 5 pacientes en una sola ocasión, estos últimos por finalizar el tratamiento con TEC antes de acabar el periodo del estudio. Se analizaron un total de 130 sesiones de TEC, 65 sesiones realizadas con maniobras de hiperventilación según la práctica habitual y 65 con aplicación de HvR utilizando mascarilla facial y capnografía.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge.

Procedimiento

La TEC se administró siguiendo las guías clínicas vigentes^{1,5}, con registro de electrocardiograma, frecuencia cardíaca, presión arterial y saturación de oxígeno (SpO₂) durante todo el procedimiento. Todos los pacientes se preoxigenaron con flujos altos de O₂ (10 L/min) mediante mascarilla facial conectada a un sistema de reanimación manual. Posteriormente, se administró anestesia con tiopental sódico (1,5-2,5 mg/kg) y succinilcolina (0,5 mg/kg), y se realizó una hiperventilación manual con pulsos amplios y duración variable (1-3 min). En la práctica habitual, la duración –tanto de la preoxigenación como de la hiperventilación

propriadamente dicha– fue determinada a criterio del anestesiólogo (hiperventilación según la práctica clínica habitual). Seguidamente, se administró el estímulo eléctrico con el dispositivo Thymatron® System IV, con pulso breve (0,5-1 ms), emplazamiento de electrodos bifrontotemporal y carga entre 1,5 y 2,5 veces el umbral convulsivo del paciente. Después de la crisis, se asistió al paciente hasta la recuperación de la ventilación espontánea.

La aplicación de las maniobras de HvR se realizó de la siguiente manera:

- Tras la preoxigenación y antes de la inducción anestésica (momento inicial o t1) se registró el EtCO₂ inicial del paciente colocando la mascarilla facial sobre la nariz y la boca, asegurando un buen sellado e incentivando al paciente a realizar respiraciones voluntarias durante un minuto. Se controló la calidad de las respiraciones con el capnograma, ajustando el volumen de las mismas al volumen corriente ajustado al peso del paciente (6-8 mL/kg). Se tomaron como válidos los valores de EtCO₂ en que no se objetivó una discordancia de más de 4 puntos entre las medidas repetidas de EtCO₂ y con al menos 3 ondas monomorfas consecutivas en el capnograma.
- Tras la inducción anestésica se realizó la hiperventilación con una mascarilla facial conectada a un sistema de reanimación manual con flujo de O₂ de 10 L/min y una línea de muestreo de CO₂ de un monitor Datex-Engstrom AS/3™. Se hiperventiló de forma sistematizada y constante durante 60 s a expensas de un aumento de la frecuencia respiratoria a 40-50 pulsos/min con volúmenes pequeños, y se midió nuevamente el EtCO₂ (post-HvR o t2).

Variables recogidas

Se recogieron variables demográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes (edad, género, diagnóstico según el DSM-IV-TR²¹, tratamiento farmacológico y parámetros de aplicación de la TEC).

Para la evaluación del objetivo principal, en cada sesión de tratamiento realizada con HvR se recogieron las siguientes variables de interés en 2 momentos distintos del procedimiento (inicial o t1 y post-HvR o t2): variables hemodinámicas (presión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardíaca) y ventilatorias (SpO₂ y EtCO₂). Los valores de EtCO₂ se monitorizaron por capnografía con una línea de CO₂ conectada a la mascarilla facial y el monitor Datex-Engstrom AS/3™.

En todas las sesiones se recogieron las siguientes variables para evaluar la calidad de las convulsiones: duración de la convulsión motora, duración de la convulsión electroencefalográfica (EEG) e índices de calidad determinados automáticamente por el dispositivo Thymatron® System IV. Se registraron medidas de coherencia interhemisférica (coherencia máxima sostenida, tiempo hasta alcanzar la coherencia máxima sostenida); medidas de amplitud (índice de energía media de la convulsión, máxima potencia sostenida, tiempo hasta alcanzar la potencia máxima sostenida, amplitud del segmento ictal inicial, medio y postictal); y el índice de supresión postictal.

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de la muestra (N = 35)

Características demográficas	
Edad (años)	67,8 ± 14,05
Género femenino	68,6 (24/35)
Características clínicas	
<i>Diagnóstico</i>	
Trastorno depresivo mayor	57,2 (20/35)
Trastorno bipolar	22,9 (8/35)
Trastorno esquizoafectivo	11,4 (4/35)
Esquizofrenia	8,6 (3/35)
<i>Tratamiento farmacológico</i>	
Número de psicofármacos	4,60 ± 1,06
Antidepresivos	85,7 (30/35)
Antipsicóticos	77,1 (27/35)
Estabilizadores del humor	31,4 (11/35)
Benzodiacepinas	82,9 (29/35)
Características del tratamiento con TEC	
Carga (mC)	294,28 ± 224,16
Amplitud de pulso de 0,5 ms	58,8 (20/35)
Amplitud de pulso de 1 ms	41,2 (15/35)

DE: desviación estándar; TEC: terapia electroconvulsiva. Los datos se muestran como media ± DE, excepto para variables categóricas, que se expresan como % (n/N).

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de T de Student para datos apareados o la suma de rangos de Wilcoxon, cuando fue preciso por falta de normalidad de las variables, para evaluar los cambios en los parámetros ventilatorios previos y posteriores a la aplicación de la HVr (objetivo principal), y para explorar los cambios en la calidad de las convulsiones comparando las sesiones realizadas con hiperventilación según la práctica habitual con las sucesivas realizadas con HVr. Se estudiaron las relaciones existentes entre las diferentes variables ventilatorias de interés y la crisis obtenida mediante correlaciones (Rho de Spearman).

El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$ (bilateral). Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples en el análisis del objetivo principal.

Los análisis se realizaron con el programa SPSS® v. 18.0 para Windows (SPSS, Chicago, EE. UU.). Se utilizó el programa GPower 3.1.9.2 (Franz Faul, Uni Kiel, Alemania) para calcular la potencia de la muestra en el análisis del objetivo principal realizado con la prueba T de Student para datos apareados, obteniendo como resultado que la evaluación de 65 sesiones de TEC tiene una potencia estadística del 99% para detectar la diferencia de medias (6,52) y las desviaciones estándar observadas en el estudio.

Resultados

Las características clínicas, demográficas y de tratamiento de la muestra se indican en la tabla 1.

En la tabla 2 se muestran las diferencias de los parámetros ventilatorios y hemodinámicos, antes (t1) y después (t2) de realizar las maniobras de HVr en las 65 sesiones de TEC analizadas para el objetivo principal. Se observó una disminución del CO₂ y un aumento de la SpO₂ y la PAD estadísticamente significativos tras la HVr. La disminución media de CO₂ alcanzada fue de 6,52 ± 4,75 mmHg (IC 95% -7,7 a -5,3).

Los valores más bajos de EtCO₂ tras la HVr correlacionaron con una mayor duración de las convulsiones motoras ($r = -0,282$; $p = 0,024$) y EEG ($r = -0,276$; $p = 0,032$).

Se observó que mantener valores de SpO₂ elevados correlacionó con valores mayores del índice de supresión postictal ($r = -0,357$; $p = 0,019$), el índice de energía media de la convulsión ($r = -0,342$; $p = 0,012$) y una mayor amplitud del segmento ictal medio ($r = -0,364$; $p = 0,007$).

En la tabla 3 se muestran las características del registro EEG de las sesiones de HVr comparadas con las de los registros de las sesiones de los mismos pacientes, realizadas según la práctica clínica habitual. Se encontró un alargamiento medio de la convulsión motora de 3,86 ± 14,62 s y EEG de 4,73 ± 13,95 s en las sesiones realizadas con maniobras de HVr, sin encontrarse diferencias estadísticamente

Tabla 2 Comparación de los parámetros ventilatorios y hemodinámicos en los momentos pre y postaplicación de hiperventilación reglada (n = 65)

	Inicial (t1)	Post-HVr (t2)	p
EtCO ₂ (mmHg)	38,28 ± 5,39	31,75 ± 4,37	< 0,001 ^{a,b}
SpO ₂ (%)	98,38 ± 1,598	99,29 ± 0,53	< 0,001 ^{a,b}
FC (lpm)	85,30 ± 13,66	87,38 ± 14,73	0,509 ^a
PAS (mmHg)	145,13 ± 18,70	144,60 ± 28,22	0,893 ^c
PAD (mmHg)	83,55 ± 10,23	89,24 ± 16,70	0,020 ^{c,d}
PAM (mmHg)	104,03 ± 11,21	107,69 ± 18,84	0,193 ^c

EtCO₂: dióxido de carbono espiratorio final; FC: frecuencia cardíaca; HVr: hiperventilación reglada; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; SpO₂: saturación de oxígeno; t1: tiempo 1 (pre-HVr); t2: tiempo 2 (post-HVr).

Los datos se muestran con media ± desviación estándar.

En negrita, lo datos estadísticamente significativos.

^a Wilcoxon.

^b Estadísticamente significativo tras la aplicación de la corrección de Bonferroni.

^c T de Student para datos apareados.

^d No supera la corrección de Bonferroni.

Tabla 3 Comparación de los parámetros de la convulsión entre sesiones realizadas siguiendo el procedimiento habitual y sesiones de los mismos pacientes realizadas con maniobras de hiperventilación reglada

	HV habitual (n = 65)	HVr (n = 65)	p
Duración motora (s)	24,78 ± 10,796	28,64 ± 13,91	0,014 ^a
Duración EEG (s)	41,10 ± 14,19	45,82 ± 15,66	0,003 ^a
COH (%)	86,32 ± 14,59	89,77 ± 10,35	0,828 ^a
TTC (s)	19,85 ± 8,88	21,04 ± 10,84	0,897 ^a
ASEI (μV2)	10.716,61 ± 18.783,55	7.871,56 ± 7.522,39	0,252 ^a
MSP (μV2)	19.441,98 ± 31.287,51	16.921,67 ± 18.839,25	0,373 ^a
TTP (s)	17,24 ± 7,66	16,25 ± 6,69	0,327 ^b
Early ictal amplitude (μV)	110,85 ± 79,87	115,13 ± 75,87	0,436 ^a
Midictal amplitude (μV)	161,13 ± 113,96	150,30 ± 77,20	0,229 ^a
Postictal amplitude (μV)	35,82 ± 44,90	38,80 ± 86,72	0,722 ^a
PSI (%)	68,01 ± 21,30	66,75 ± 22,19	0,982 ^a

ASEI: índice de energía media de la convulsión; COH: máxima coherencia sostenida; EEG: electroencefalograma; *Early ictal amplitude*: amplitud del segmento ictal inicial; HV: hiperventilación; *Midictal amplitude*: amplitud del segmento ictal medio; MSP: máxima potencia sostenida; *Postictal amplitude*: amplitud del segmento postictal; PSI: índice de supresión postictal; TTC: tiempo hasta alcanzar la máxima coherencia; TTP: tiempo hasta alcanzar la potencia máxima.

Los datos se muestran con media ± desviación estándar.

En negrita, lo datos estadísticamente significativos.

^a Wilcoxon.

^b T de Student para datos apareados.

significativas en los demás parámetros ictales de calidad. Así mismo, valores más bajos de EtCO₂ alcanzados tras la HVr correlacionaron con mayores diferencias en el tiempo de convulsión tanto motora ($r = -0,368$; $p = 0,003$) como EEG ($r = -0,342$; $p = 0,006$) respecto a las sesiones con hiperventilación según la práctica habitual.

Discusión

Las maniobras de HVr con mascarilla facial realizadas en el presente estudio fueron efectivas en la reducción del EtCO₂ previo a la aplicación de la TEC, verificando la hipótesis en la que se encuadraba el objetivo principal. La HVr disminuyó de media 6,52 mmHg el EtCO₂ respecto a los valores basales y aumentó la SpO₂ de forma significativa. Estos cambios en los parámetros ventilatorios alargaron la duración de la convulsión sin modificar el resto de los índices de calidad del trazado EEG.

La repercusión significativa de las maniobras de HVr, disminuyendo el CO₂, se acompañó de un aumento de la PAD que se podría explicar por el efecto de la hipocapnia sobre las resistencias vasculares. De todos modos, este incremento de la PAD no conllevó otros cambios hemodinámicos y se resolvió en todas las sesiones en menos de 5 min.

La hipocapnia producida por la HVr se asoció significativamente a una duración más larga de la crisis, sin correlacionar con el resto de las medidas de calidad de la convulsión. Sin embargo, la saturación de O₂ se correlacionó con algunos parámetros relacionados con la calidad de la convulsión sin asociarse con la duración de la crisis. En un estudio reciente, la calidad de la convulsión se asoció significativamente con la ratio O₂/CO₂ medida de forma transcutánea, sin detectarse esta asociación al tomarse los niveles de O₂ y CO₂ como variables independientes. Esto evidenciaría que el O₂ y el CO₂ podrían tener una influencia sinérgica en la calidad de la convulsión. En este estudio se realizó la asistencia ventilatoria con mascarilla facial según la práctica habitual

estándar, que no se detalla de forma pormenorizada, y los valores medios de CO₂ fueron de 41 mmHg. La calidad de la convulsión fue evaluada mediante un índice que integraba diferentes parámetros ictales⁹.

En el presente estudio, la duración de la crisis motora y de la EEG en las sesiones con HVr fueron superiores a las conseguidas en el mismo paciente en las sesiones según la práctica habitual. Estos resultados son congruentes con los de estudios previos sobre la repercusión de la hipocapnia y la hiperoxia producidas por la hiperventilación en la convulsión, en forma de mayor duración^{8,10-13}. En cambio, no se encontraron diferencias significativas en la comparación de las demás características EEG de calidad ictal. Esto último podría deberse a que los valores de EtCO₂ alcanzados no fueron suficientemente bajos como para influir en otras características de la convulsión. En estudios previos, en los que se observaban valores más elevados en los índices de energía media de la convulsión y potencia máxima sostenida cuando se realizaba hiperventilación, el valor del EtCO₂ disminuía hasta cifras como mínimo iguales o menores a 30 mmHg, usando una mascarilla laríngea⁸. Sin embargo, en otro estudio en que se disminuía el EtCO₂ a un valor modal de 32 mmHg, el cual es similar al alcanzado en el presente trabajo (31,75 ± 4,37 mmHg), no se observaron diferencias en los índices de intensidad de la convulsión y de supresión postictal evaluados manualmente respecto al grupo sin hiperventilación. Aun así, la hiperventilación se asoció a cambios clínicos alargando la duración de la convulsión y disminuyendo el tiempo de reorientación en las sesiones de TEC. En dicho estudio, el método de hiperventilación consistía en la aplicación activa de 20 insuflaciones a máxima capacidad y frecuencia de una respiración por segundo antes del estímulo eléctrico, comparado con un máximo de 3 ventilaciones con presión positiva en el grupo sin hiperventilación¹³.

Una posible forma de aumentar la hipocapnia con la utilización de máscara facial sería prolongar el tiempo de

hiperventilación a 2-3 min antes de la aplicación del estímulo eléctrico^{9,10,22-24}. En el presente estudio, la duración de la hiperventilación tras la inducción anestésica se aplicó durante un minuto, debido a que esto permitía no alargar excesivamente el procedimiento. Un mayor incremento de tiempo entre la inducción anestésica y la aplicación del estímulo podría afectar a la profundidad anestésica²⁵ e incluso requerir un aumento de la dosis del anestésico, con una eventual repercusión en el umbral convulsivo²⁶. En estudios previos acerca de la hiperventilación voluntaria realizada en las consultas de epilepsia durante los EEG para la provocación de crisis, en el 85,5% de los pacientes estas se producían en los primeros 90 s de hiperventilación²⁷.

En este estudio, la HVR se produjo a expensas de aumentar la frecuencia respiratoria con volúmenes pequeños para minimizar la insuflación del estómago y posibles efectos adversos asociados, como náuseas, regurgitaciones y broncoaspiraciones posteriores.

Entre las limitaciones del estudio, cabe destacar que el diseño fue observacional y no aleatorizado. La ausencia de determinación de los valores de EtCO₂ en las sesiones con hiperventilación según la práctica clínica habitual impidió objetivar el grado de hiperventilación alcanzado y su repercusión en los registros EEG. Por lo tanto, la variabilidad de la hiperventilación en estas sesiones, realizadas según el procedimiento habitual a criterio del anestesiólogo, podría estar minimizando o maximizando las diferencias encontradas respecto a las sesiones de HVR. La determinación de los valores EtCO₂ no es una práctica clínica generalizada en nuestro medio.

La HVR se realizó con mascarilla facial sin utilizar otros métodos de manejo de la vía aérea como la mascarilla laríngea o la intubación orotraqueal, que pueden precisar la utilización de dosis más elevadas de fármacos anestésicos²². La utilización de mascarilla facial presenta dificultades a la hora de coaptar la mascarilla correctamente en algunos pacientes por motivos anatómicos de la fisonomía facial, como la presencia de barba abundante, ausencia de dentadura al retirar las prótesis dentales, pérdida de masa muscular secundaria a grandes pérdidas de peso, etc. El impacto de este hecho se minimiza, en general, con un adecuado entrenamiento en la aplicación de la técnica y, en particular para el presente estudio, con la exclusión de las sesiones que no presentaron valores de EtCO₂ basales estables. La asistencia ventilatoria manual con mascarilla facial es la más utilizada en el procedimiento habitual de la mayoría de los centros. La intubación orotraqueal o la mascarilla laríngea no se utilizan de rutina ni están recomendadas de forma unívoca, por el momento, en las guías de práctica clínica de la TEC.

El EtCO₂ como medida de monitorización de la ventilación puede ser susceptible de artefactos si se usa la mascarilla facial para el manejo de la vía aérea. Se monitorizó el EtCO₂ por capnografía, dado que es un método incruento que se ha utilizado en la monitorización del CO₂ en estudios previos en el ámbito de la TEC^{23,28,29}, en lugar de utilizar otros métodos de medida del CO₂ más exactos pero más invasivos y sin disponibilidad de lectura inmediata, como la gasometría arterial.

Por último, cabe resaltar la limitación que supone el utilizar los índices de calidad de la convulsión calculados automáticamente por el propio dispositivo (Thymatron®

System IV) a partir de los datos del registro EEG. Las situaciones que generan artefactos en el registro (movimientos del paciente, desconexión accidental de alguno de los cables o transmisión de la señal del electrocardiograma) pueden inducir valores erróneos o impedir calcular estos índices de calidad. Este hecho plantea la necesidad de alcanzar un consenso en la evaluación de los indicadores clínicos de calidad de los registros EEG, más allá de los generados por los propios aparatos.

En futuros estudios sería interesante valorar los efectos de la hiperventilación en la respuesta terapéutica y los efectos adversos del tratamiento con TEC, así como la seguridad y tolerabilidad del uso de la hiperventilación. En algunos estudios previos el efecto de la hiperventilación sobre la duración de la convulsión únicamente era significativo en la primera sesión de TEC²³, por lo que también se debería profundizar en el estudio de la extensión de los efectos producidos por la hiperventilación a lo largo del curso de tratamiento, teniendo en cuenta la carga eléctrica administrada.

En conclusión, las maniobras de HVR propuestas en este estudio influyen en los parámetros ventilatorios con una repercusión clínica relevante al alargar la duración de las crisis obtenidas sin empeorar la calidad del trazado EEG. Por otra parte, el estudio plantea la importancia de utilizar, en la práctica clínica habitual, protocolos de hiperventilación manual con mascarilla facial sistematizados, de fácil aplicación y sin costes añadidos, replicables y generalizables. La utilización habitual de métodos de monitorización del CO₂ integrados en estos protocolos, además de aumentar la seguridad del paciente en caso de eventos adversos respiratorios, permite objetivar los cambios obtenidos con las maniobras de hiperventilación y ayudar a optimizar la ventilación durante las sesiones de TEC. Se requieren más estudios que profundicen en las características de aplicación óptima de la hiperventilación y en el estudio de sus efectos clínicos, lo que podría mejorar la eficacia y la eficiencia de la TEC.

Declaración de transparencia

El autor principal afirma que este manuscrito es un relato honesto, preciso y transparente del estudio que se presenta, que no se ha omitido ningún aspecto importante del estudio, y que las diferencias con el estudio que se planeó inicialmente se han explicado (y si son relevantes, registrado).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre la terapia electroconvulsiva. Madrid: Emisa; 1999.
- American Psychiatric Association, Committee on Electroconvulsive therapy. The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging. 2nd ed. Washington, D. C.: American Psychiatric Association; 2001.
- Royal College of Psychiatrists. En: Waite J, Easton A, editores. The ECT Handbook. Council Report CR176. 3rd ed. London: RCPsych Publications; 2013.
- Kellner CH, Bryson EO. Electroconvulsive therapy anesthesia technique: Minimalist versus maximally managed. *J ECT*. 2013;29:153–5.
- Pla director de salut mental i addiccions. Guia de bona pràctica clínica sobre la teràpia electroconvulsiva. Barcelona: Direcció General de Planificació i Recerca en Salut, Generalitat de Catalunya; 2014.
- 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.
- Loo C, Simpson B, MacPherson R. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2010;26:202–7.
- Haeck M, Gillmann B, Janouschek H, Grözinger M. Electroconvulsive therapy can benefit from controlled hyperventilation using a laryngeal mask. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261 Suppl 2:S172–6.
- Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A. New evidence for seizure quality improvement by hyperoxia and mild hypocapnia. *J ECT*. 2014;30:287–91.
- Nishikawa K, Yamakage M. Reconsideration of augmentation strategies in electroconvulsive therapy: Effects of the concurrent use of a reduced dose of propofol with divided supplemental remifentanyl and moderate hyperventilation on electroconvulsive therapy-induced seizure production and adverse events. *Open J Anesthesiol*. 2015;5:219–26.
- Bergsholm P, Gran L, Bleie H. Seizure duration in unilateral electroconvulsive therapy. The effect of hypocapnia induced by hyperventilation and the effect of ventilation with oxygen. *Acta Psychiatr Scand*. 1984;69:121–8.
- Chater SN, Simpson KH. Effect of passive hyperventilation on seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth*. 1988;60:70–3.
- Mayur P, Bray A, Fernandes J, Bythe K, Gilbett D. Impact of hyperventilation on stimulus efficiency during the early phase of an electroconvulsive therapy course: A randomized double-blind study. *J ECT*. 2010;26:91–4.
- Barton CW, Wang ES. Correlation of end-tidal CO₂ measurements to arterial PaCO₂ in nonintubated patients. *Ann Emerg Med*. 1994;23:560–3.
- McQuillen KK, Steele DW. Capnography during sedation/analgesia in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16:401–4.
- Miner JR, Heegaard W, Plummer D. End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. *Acad Emerg Med*. 2002;9:275–80.
- Anderson JL, Junkins E, Pribble C, Guenther E. Capnography and depth of sedation during propofol sedation in children. *Ann Emerg Med*. 2007;49:9–13.
- Deitch K, Miner J, Chudnofsky CR, Dominici P, Latta D. Does end tidal CO₂ monitoring during emergency department procedural sedation and analgesia with propofol decrease the incidence of hypoxic events? A randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2010;55:258–64.
- Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BW, Mace SE, Silvers SM, et al. Clinical policy: Procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2014;63:247–58.e18.
- Saito S, Kadoi Y, Nishihara F, Aso C, Goto F. End-tidal carbon dioxide monitoring stabilized hemodynamic changes during ECT. *J ECT*. 2003;19:26–30.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR). Washington, D. C.: American Psychiatric Association; 2000.
- Pande AC, Shea J, Shettar S, Grunhaus LJ, Haskett RF. Effect of hyperventilation on seizure length during electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 1990;27:799–801.
- Sawayama E, Takahashi M, Inoue A, Nakajima K, Kano A, Sawayama T, et al. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2008;24:195–8.
- Sartorius A, Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L. Type of anesthetic agent, timing, and hyperventilation as covariates in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014;30:e39–40.
- Scott AI. Hyperventilation and seizure quality. *J ECT*. 2014;30:e39.
- Gálvez V, Hadzi-Pavlovic D, Smith D, Loo CK. Predictors of seizure threshold in right unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy: Role of concomitant medications and anaesthesia used. *Brain Stimul*. 2015;8:486–92.
- Waternberg N, Farkash M, Har-Gil M, Sezer T, Goldberg-Stern H, Alehan F. Hyperventilation during routine electroencephalography: Are three minutes really necessary? *Pediatr Neurol*. 2015;52:410–3.
- Sakurazawa S, Saito S, Yamada M, Nishihara F, Goto F. Carbon dioxide exhalation temporarily increases during electroconvulsive therapy. *J Anesth*. 2006;20:68–70.
- Choukalas CG, Walter J, Glick D, O'Connor MF, Tung A, Dinwiddie SH, et al. Mask ventilation, hypocapnia, and seizure duration in electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth*. 2010;22:415–9.

4.3. Estudio 3

Objetivo 1d: Estudiar y caracterizar los efectos del protocolo de hiperventilación protocolizada propuesto en los resultados de las sesiones en comparación el efecto de la hiperventilación habitual no protocolizada.

Estudio 3. *Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy*

ANTECEDENTES Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO

Un adecuado manejo de la ventilación es importante en la TEC bajo anestesia y relajante muscular. Durante la convulsión se necesita aumentar la ventilación para compensar el aumento de CO₂ que se produce (por la generación de la crisis, la apnea, y las fasciculaciones musculares). La ventilación durante las sesiones se relacionado con una disminución de la incidencia de desaturación. Se recomienda la hiperventilación para mejorar las convulsiones y aumentar la seguridad de los pacientes. También se ha relacionado la hiperventilación con una disminución del tiempo de reorientación postcrisis y de la incidencia de delirium postictal, sugiriendo un papel en los efectos secundarios cognitivos inmediatos de la sesión de TEC. Existen ciertas controversias acerca de la repercusión de los efectos fisiológicos de la hiperventilación, con el potencial de disminuir el flujo sanguíneo mediante vasoconstricción, pero por otra parte la posibilidad neuroprotectora y de disminuir la cefalea y confusión post-sesión. Ampliar la evidencia de los efectos de la hiperventilación y su repercusión durante y después de la aplicación del estímulo en la sesión de TEC es necesario para el avance en este campo. Para ello, es necesario monitorizar los niveles de CO₂, siendo la forma más adecuada en pacientes no intubados la presión parcial transcutánea (TcPCO₂). Ésta permite medir el CO₂ de forma no invasiva continua y correlaciona adecuadamente con el CO₂ a nivel arterial.

En estudios previos no se había tenido en cuenta el tiempo entre la inducción anestésica y la administración del estímulo, que interfiere en la calidad de la convulsión y el tiempo de apnea. En este trabajo se monitorizó y se comparó entre los dos procedimientos de hiperventilación, permitiendo atribuir los cambios obtenidos a la hiperventilación y no al factor confusor de dicho tiempo.

OBJETIVO

El objetivo del estudio fue estudiar los efectos del protocolo de hiperventilación durante y después de la aplicación del estímulo en las sesiones de TEC a nivel de

repercusión fisiológica y en la convulsión. Para evidenciar el efecto de la hiperventilación protocolizada (PHV) propuesta se compararon los parámetros de TcPCO₂ de las sesiones en que se aplicaba PHV con las que se realizaban con la hiperventilación según la práctica clínica habitual (HVau); bajo la hipótesis de que con la PHV se alcanzaría una mayor hipocapnia y que esto tendría repercusiones clínicas. Como objetivos secundarios se exploró la relación entre la hiperventilación y parámetros hemodinámicos, características de la convulsión y efectos secundarios inmediatos de la sesión de TEC.

MÉTODO

Estudio prospectivo cruzado intrasujeto (N=21) que comparó la hiperventilación protocolizada (PHV) e hiperventilación habitual (HVau) aplicadas al mismo paciente en dos sesiones consecutivas de TEC, manteniendo estables el resto de variables de aplicación de la técnica (pulso, carga, anestesia, días entre sesiones, tiempo entre la inducción anestésica y la aplicación del estímulo, etc). Se midió la TcPCO₂ durante toda la sesión. También se exploraron parámetros de la ventilación, medidas hemodinámicas, características de las convulsiones y efectos secundarios post-TEC.

RESULTADOS

La PHV mostró un patrón diferencial en comparación a la HVau en la TcPCO₂ en cada punto de tiempo de la sesión de TEC (con valores más bajos cuando se realizaba PHV y globalmente durante toda la sesión). El valor de TcPCO₂ más bajo se logró después de la hiperventilación voluntaria realizada por el paciente. Los factores inter e intrasujetos fueron estadísticamente significativos en un modelo lineal general. La duración de las convulsiones fue significativamente mayor en las sesiones de PHV, sin diferencias en otros parámetros de calidad de las convulsiones ni en efectos post-TEC (reorientación, sedación/agitación, delirium, cefaleas, náuseas, mialgias). Se encontraron correlaciones entre la inducción de hipocapnia y los índices de calidad de las convulsiones.

CONCLUSIONES

El manejo de la ventilación tiene efectos prometedores en términos de optimización de la técnica de la TEC.

La PHV propuesta produce hipocapnia antes del estímulo, disminuye los valores de TcPCO₂ de los pacientes a lo largo de la sesión de TEC y alarga las convulsiones respecto a la HVau. La hiperventilación voluntaria por parte del paciente es la parte

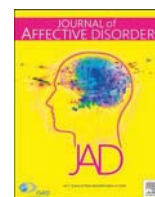
más importante del procedimiento PHV para lograr la hipocapnia. Una reducción de dos puntos respecto a los valores iniciales en el momento de aplicar el estímulo prolonga la duración de la convulsión sin producir otros cambios en la calidad de esta o efectos secundarios post TEC. Además, los parámetros respiratorios se correlacionaron con índices de calidad de las convulsiones.

La PHV es de fácil aplicación en la práctica clínica, replicable y no implica costes añadidos. Los resultados sugieren que un enfoque de ventilación específico, de cuantificación y monitorización del CO₂, si los resultados futuros siguen avanzando en esta dirección, podría ser aconsejable de rutina en las sesiones de TEC de todos los pacientes.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Research paper

Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy



Aida de Arriba-Arnau^a, Antonia Dalmau^{b,c}, Virginia Soria^{a,c,d}, Neus Salvat-Pujol^a,
Carmina Ribes^b, Ana Sánchez-Allueva^b, José Manuel Menchón^{a,c,d}, Mikel Urretavizcaya^{a,c,d,*}

^a Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) Neurosciences Group-Psychiatry and Mental Health, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^b Department of Anesthesiology, Reanimation and Pain Clinic, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c University of Barcelona, Barcelona, Spain

^d CIBERSAM, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Electroconvulsive therapy
Hyperventilation
Hypocapnia
Seizure duration
Seizure quality
Adverse effects

ABSTRACT

Background: Hyperventilation is recommended in electroconvulsive therapy (ECT) to enhance seizures and to increase patients' safety. However, more evidence is needed regarding its effects and the optimum method of application.

Methods: This prospective study involving 21 subjects compared two procedures, protocolized hyperventilation (PHV) and hyperventilation as usual (HVau), applied to the same patient in two consecutive sessions. Transcutaneous partial pressure of carbon dioxide (TcPCO₂) was measured throughout all sessions. Ventilation parameters, hemodynamic measures, seizure characteristics, and side effects were also explored.

Results: PHV resulted in lower TcPCO₂ after hyperventilation ($p = .008$) and over the whole session ($p = .035$). The lowest TcPCO₂ was achieved after voluntary hyperventilation. Changes in TcPCO₂ from baseline showed differences between HVau and PHV at each session time-point (all $p < .05$). Between- and within-subjects factors were statistically significant in a general linear model. Seizure duration was greater in PHV sessions ($p = .028$), without differences in other seizure quality parameters or adverse effects. Correlations were found between hypocapnia induction and seizure quality indexes.

Limitations: Secondary outcomes could be underpowered.

Conclusions: PHV produces hypocapnia before the stimulus, modifies patients' TcPCO₂ values throughout the ECT session and lengthens seizure duration. Voluntary hyperventilation is the most important part of the PHV procedure with respect to achieving hypocapnia. A specific ventilation approach, CO₂ quantification and monitoring may be advisable in ECT. PHV is easy to apply in daily clinical practice and does not imply added costs. Ventilation management has promising effects in terms of optimizing ECT technique.

1. Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) has high efficacy in the treatment of affective disorders. However, augmentation strategies, such as the use of remifentanyl, ketamine, xanthines or hyperventilation, are sometimes useful to optimize ECT in treatment-refractory patients and those with high seizure thresholds, or in order to achieve high efficacy with small side effects (Loo et al., 2010).

Adequate airway management and ventilation are therefore important (APA, 2001) in modern ECT, not only to ensure patients' safety under general anesthesia but also to optimize the ECT technique. Recent research has reported a 29% desaturation incidence (defined as oxygen saturation < 90%) during ECT (Surve et al., 2015). A number of ways of decreasing desaturation have been proposed, including

ventilating during the seizure (Lew et al., 1986), application of positive pressure ventilations before the ECT stimulus (Swindells and Simpson, 1987), and high oxygen administration (Rasanen et al., 1988). A 20% increase in ventilation volume after the electrical stimulus is needed to compensate for the rise in carbon dioxide (CO₂) exhalation during ECT (Sakurazawa et al., 2006), the latter being due to seizure CO₂ production, apnea time, and muscle fasciculations. In addition, monitoring CO₂ values during ECT sessions can help to maintain lower CO₂ levels and to stabilize heart rate and blood pressure during the procedure (Saito et al., 2003).

It should also be noted that the hyperoxia and hypocapnia achieved through hyperventilation can optimize ECT stimulus efficiency by decreasing the required stimulus intensity (Buj-Alvarez et al., 2015; Nishikawa and Yamakage, 2015; Aksay et al., 2014; Haecck et al., 2011),

* Corresponding author at: Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital, Feixa Llarga s/n 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail address: murretavizcaya@bellvitgehospital.cat (M. Urretavizcaya).

extending seizure duration (Rasanen et al., 1988; Chater and Simpson, 1988; Bergsholm et al., 1984; Mayur et al., 2010; Haeck et al., 2011; Nishikawa and Yamakage, 2015; Sawayama et al., 2008; de Arriba-Arnau et al., 2016), and improving seizure quality (Aksay et al., 2014). Accordingly, current guidelines recommend preoxygenation (APA, 2001) and hyperventilation before the ECT stimulus (Guía de buena práctica clínica sobre la terapia electroconvulsiva, 2014 [Spanish Guidelines for Good Clinical Practice in Electroconvulsive Therapy]; The Royal College of Psychiatrists, 2013; Consenso Español sobre la TEC [Spanish Consensus Paper on Electroconvulsive Therapy], 1999), as well as attempting vigorous hyperventilation in the event of missed seizures (APA, 2001).

However, hyperventilation maneuvers have raised theoretical controversies linked to the physiological consequences of hypocapnia (Nishikawa and Yamakage, 2015; Reti et al., 2014). Hypocapnia induces transient alkalosis, resulting in vasoconstriction that diminishes cerebral perfusion (Reti et al., 2014; Szabo et al., 2011; Stocchetti et al., 2005). The relative ischemia that results could affect seizure length and, hypothetically, worsen cognitive side effects (APA, 2001; Nishikawa and Yamakage, 2015; Reti et al., 2014). It should be noted, however, that cerebral blood flow increases during the seizure (Saito et al., 1995), due to the hypertension that transiently overwhelms cerebral pressure autoregulation (Saito et al., 1996). Consequently, it has been speculated that hyperventilation may also be neuroprotective (Mayur et al., 2010).

Patients with cardiac disease or hypovolemia (Stocchetti et al., 2005) would be more exposed to myocardial ischemia risk under hyperventilation conditions (Nishikawa and Yamakage, 2015). Furthermore, hyperventilation is contraindicated in pregnant women (due to uterus vasoconstriction) and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (due to delayed awakening risk, respiratory drive alterations and complications) (Sundsted et al., 2014). Nevertheless, hyperventilation as applied in the ECT field is short-lasting and is generally considered safe (Loo et al., 2010). Prolonged seizures (Bergsholm et al., 1989; Choukalas et al., 2010; Haeck et al., 2011) are the main expected complications, but these can be stopped promptly with intravenous benzodiazepines. Moreover, hyperventilation may decrease certain side effects of ECT. For instance, hyperventilation lowers the intracranial pressure increase during ECT, which has been related to post-ECT headache (Gaines and Rees, 1992). A reduction in postictal delirious symptoms and an attenuated increase in heart rate have also been reported (Haeck et al., 2011). In addition, some studies have observed a decrease in postictal reorientation time that could be associated with reduced brain anesthetic, due to vasoconstriction caused by hyperventilation (Mayur et al., 2010), a factor that might also explain the improvement of seizure quality and decrease in seizure threshold.

Since higher ECT stimulus intensities are likely to be associated with increased cognitive side effects (Sackeim et al., 1993), hyperventilation could help to reduce these, owing to the smaller stimulus intensity required in treatments when hyperventilation is applied (Aksay et al., 2014; Haeck et al., 2011; Buj-Alvarez et al., 2015; Nishikawa and Yamakage, 2015).

In light of the above, a specific assisted ventilation approach and monitoring is required in ECT. However, there is little research on the optimum hyperventilation procedure, its repercussions in treatment sessions, or CO₂ measurement in ECT settings. With regard to the latter, monitoring the partial pressure of arterial blood gases is not practical, as it is too invasive and does not provide real-time feedback about changes in gas concentrations during treatment sessions. A non-invasive method for estimating CO₂ that is widely used in other short anesthetic procedures is the end-tidal CO₂ (EtCO₂). However, this measurement is limited when using a face mask for assisted ventilation, which is usually the case in ECT settings, where laryngeal masks or endotracheal intubation are not widely used in routine practice. One method that can overcome these limitations involves monitoring the transcutaneous

partial pressure of carbon dioxide (TcPCO₂), which shows a good correlation with arterial blood gas values (Lermuzeaux et al., 2015) and offers a noninvasive, reliable, and continuous estimation of partial arterial CO₂ pressure (PaCO₂).

The present study compares the effects of protocolized hyperventilation (PHV) and hyperventilation as usual (HVau) on ventilation parameters, using TcPCO₂ monitoring. We hypothesized that PHV sessions would achieve a greater degree of hypocapnia than would control sessions (HVau), with clinical repercussions. We also explored the relationship between hyperventilation and hemodynamic parameters, seizure characteristics, and side effects.

2. Methods

2.1. Study design and participants

A prospective observational study was conducted over a 12-week period (April–June 2014) in the ECT Unit at the Psychiatry Department of Bellvitge University Hospital. All patients provided written informed consent and the study was approved by Bellvitge University Hospital Clinical Research Ethics Committee.

Two types of hyperventilation were compared in a single blind non-randomized crossover design. Consecutive subjects who had been referred for ECT in accordance with current guidelines were included (APA, 2001; The Royal College of Psychiatrists, 2013; Guía de buena práctica clínica sobre la terapia electroconvulsiva [Spanish Guidelines for Good Clinical Practice in Electroconvulsive Therapy], 2014; Consenso Español sobre la TEC [Spanish Consensus Paper on Electroconvulsive Therapy], 1999). Each patient was included only once. Inclusion criteria for the study were: being at least 18 years old; and having stabilized psychopharmacological treatment and ECT parameters (pulse width, energy stimulus intensity, frequency of ECT sessions, anesthesia, and muscle relaxant doses) during two consecutive sessions. Exclusion criteria were: pregnancy, COPD patients under specific treatment, language barrier or inability to cooperate, and major neurological deficits such as mental retardation or dementia. ECT sessions that required the use of vasoactive drugs or re-stimulations were excluded from the analysis. Patients and the recovery room nurses were blind to the type of hyperventilation applied.

2.2. Electroconvulsive therapy procedure

Electroconvulsive therapy was applied using a Thymatron System IV device (Somatics, LLC, Lake Bluff, III) and bitemporal electrode placement in all patients. Delivered stimulus parameters were in accordance with the device's brief pulse preset programs (.5–1 ms). ECT sessions were administered with a stimulus intensity that was 1.5–2.5 times above patient's seizure threshold and individually adjusted to patients' seizure quality and clinical evolution. Stimulus intensity remained unchanged during the two sessions prior to study inclusion and during the two consecutive sessions that were analyzed. Concomitant psychotropic medications were not withdrawn during the course of ECT. Benzodiazepines were maintained at the lowest dose that the patient could tolerate during the treatment course.

Patients scheduled for ECT were monitored with electrocardiogram (ECG), blood pressure, pulse oximetry (Datex Engstrom AS/3™ monitor), and TcPCO₂ (SenTec® Digital Monitoring System). Seizure duration and adequacy was determined by 2-channel electroencephalogram (EEG) with electrodes at the Fp1 and Fp2 sites of the International 10–20 system for EEG.

Anesthesia was performed by the same team of three anesthesiologists in all ECT sessions. Patients were preoxygenated with a face mask connected to a manual resuscitation device with high-flow oxygen administration (10 L/min) and were then told to take deep breaths (phase I). Anesthesia was induced intravenously with thiopental (1.5–2.5 mg/kg) and succinylcholine (.5 mg/kg). After anesthesia in-

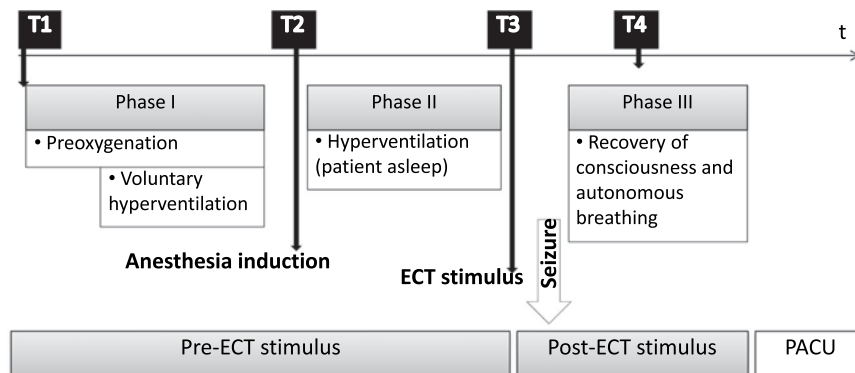


Fig. 1. Phases of a standard ECT session according to ventilation. Note. Measurement time points in relation to the ECT session: T1, baseline values before treatment; T2, after voluntary hyperventilation; T3, after the whole hyperventilation procedure; T4, after ECT seizure. PACU, Post-Anesthesia Care Unit.

duction and before ECT stimulus administration, the anesthesiologist hyperventilated the patients using an oropharyngeal airway and a facial mask for 1–3 min (phase II). Afterwards, ECT was applied in accordance with current guidelines. After the seizure ended, the anesthesiologist continued the assisted ventilation until patients emerged from anesthesia (phase III). When they recovered consciousness and spontaneously started breathing adequately, patients were moved to the recovery room (see Fig. 1).

2.2.1. Hyperventilation procedures

Two types of hyperventilation were applied to the same patient in two consecutive ECT sessions, such that each patient acted as a control for him/herself.

2.2.1.1. Hyperventilation as usual (HVau) or control sessions. Here, ventilation was performed according to the anesthesiologist's current practice. After preoxygenation, patients were asked to take deep breaths while the anesthesiologist began to induce anesthesia. Once patients were unconscious, they were hyperventilated with wide pulses for 1–3 min, after which the ECT stimulus was administered.

2.2.1.2. Protocolized hyperventilation (PHV) sessions. Patients underwent a systematic ventilation procedure (de Arriba-Arnau et al., 2016). First, after preoxygenation, patients were continuously encouraged to actively hyperventilate by taking deep, maximum capacity breaths (voluntary hyperventilation) for exactly one minute. Anesthesia was then induced, and when patients were unconscious they were hyperventilated with an oropharyngeal airway connected to the facemask with a manual bag for one additional minute. Insufflations were applied at a respiratory rate of 40–50 small volume pulses per minute, by means of positive pressure ventilations using the two-hand mask ventilation technique, performed by an expert anesthesiologist.

The order of hyperventilation types was not randomized. About half the patients ($n=11$) received HVau in the first session of the study, while the remainder ($n=10$) received PHV.

2.3. Assessments

Sociodemographic data (age, gender), clinical variables (diagnosis according to DSM-IV-TR criteria, comorbid medical conditions rated using the validated Spanish version of the Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] (Bulbena et al., 1996), and the American Society of Anesthesiologists physical status classification system), and treatment variables (pharmacological treatment and ECT parameters) were collected from patients' medical records.

2.3.1. Physiologic parameter measurements

The primary endpoint of the study was TcPCO₂, which was continuously

recorded throughout the procedure and measured noninvasively using the SenTec® Digital Monitoring System (Sentec AG, Therwil, Switzerland). A V-Sign™ digital Sensor 2 (SenTec AG, Therwil, Switzerland) was placed on the infraclavicular site (Multi Site Attachment Rings for Mature/Intact skin MAR-MI) or on the earlobe (digital ear-clip sensor EC-MI). The V-STATS™ program was used to extract data recorded every second during the ECT procedure. TcPCO₂ values were specifically recorded at the start of the ECT session as a baseline (T1), just before anesthesia induction (T2), post-hyperventilation at the moment of ECT stimulus delivery (T3), and at the peak value achieved during the post-ECT period (T4), after ECT seizure and before transferring the patient to the recovery room (Fig. 1). The main outcome of the study was the change in TcPCO₂ between T3 and T1.

Secondary end-points were hemodynamic and other ventilation variables, seizure characteristics, reorientation time, and immediate side effects of ECT.

During treatment sessions, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), and oxygen saturation (SpO₂) were recorded. Mean arterial pressure (MAP) was calculated using the formulae $MAP = 1/3(SBP-DBP) + DBP$. SpO₂, HR, SBP, and DBP were recorded at T1, T3, and T4 (Fig. 1). The time interval from the beginning of anesthesia administration until ECT stimulus application was measured (Sartorius et al., 2014; Scott, 2014). Cardiac and respiratory events were registered.

2.3.2. Evaluation of seizure adequacy parameters

The seizure characteristics collected were seizure duration (motor duration determined visually and EEG) and indexes related to seizure quality that are automatically calculated by the Thymatron device. These were: indexes regarding amplitude (Average Seizure Energy Index, Maximum Sustained Power, Time to Peak Power, Early Ictal Amplitude, Midictal Amplitude, Postictal Amplitude); interhemispheric coherence (Maximum Sustained Coherence, Time to Peak Coherence); the degree of abrupt seizure ending and postictal EEG flattening (Postictal Suppression Index); and power spectral analysis. Additionally, EEG seizure duration was determined by a psychiatrist experienced in ECT, who also rated postictal suppression using a Likert scale (Nobler et al., 1993).

We also used the age-dependent definition of the seizure quality sum score, which awards one point for each of the five accomplished items of seizure quality (seizure duration, central inhibition, amplitude, synchronicity, autonomic activation) and classifies the seizure between ideal and non-ideal (Aksay et al., 2014).

2.3.3. Assessment of reorientation and immediate ECT side effects

The following were evaluated in every ECT session: time to reorientation (Sobin et al., 1995); agitation-sedation state, measured by the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) score (Benitez-Rosario et al., 2013); delirium severity, rated by a clinical scale

(Kikuchi et al., 2009); headache, nausea, and myalgia, rated by patients using a visual analog scale (range 1–10).

2.4. Statistical analyses

Results of continuous variables were presented as mean and standard deviation, whereas results of categorical variables were presented as frequencies and percentages.

A general linear model (GLM) repeated measures was used to analyze how patients' change in TcPCO₂ values were affected by the within-subjects factors (time, the interaction between time and the PHV or HVau application, the interaction between time and PHV order and the interaction between time, hyperventilation protocol and PHV order) and the between-subjects factor (application of PHV or HVau and application of PHV in the first or the second session of the study). Differences of TcPCO₂ values at every time-point were also explored. In order to adjust for multiple comparisons, Bonferroni correction was applied in all post-hoc analyses.

We examined the distribution of all variables using histograms and normality tests (Kolmogorov-Smirnov). To explore mean effects of PHV versus HVau on hemodynamic parameters, ventilation parameters, seizure quality variables, and side effects, we used the T test for repeated measures with continuous variables and the Wilcoxon signed-rank test when variables did not follow a normal distribution. McNemar tests were used for categorical variables.

Relationships between ventilation parameters and other variables of interest related to seizure characteristics and side effects were studied by Pearson correlations. These secondary outcomes were analyzed using an exploratory approach and were not corrected for multiple comparisons.

The level of statistical significance was set at $p < .05$ (bilateral). All analyses were performed using SPSS v19.0 (SPSS, an IBM company, Chicago, Illinois, USA).

Change in TcPCO₂ between the post-hyperventilation time point (T3) and baseline (T1) was considered the primary endpoint to calculate the study power. Using the ENE 3.0 program, 99.99% post-hoc power was calculated to detect a difference in means of 4.35 units and a standard deviation of 3.07 in the study sample, using a bilateral Student's T test for paired data and a 5% significance level.

3. Results

3.1. Participants

Thirty-nine consecutive patients who underwent ECT during the study period were assessed for eligibility. Eighteen subjects were excluded from the analysis due to one of the following: COPD (2), inability to cooperate (2), language barrier (2), only one valid ECT session undergone during the study period (8), and changes in either their current psychiatric treatment or in ECT parameters (4). The remaining 21 patients met the inclusion criteria. Their demographic and clinical characteristics are described in Table 1.

3.2. Changes in ventilation and hemodynamic parameters during ECT sessions

3.2.1. Comparison of ventilation and hemodynamic parameters during ECT in HVau and PHV sessions

The mean between-groups difference in TcPCO₂ values after hyperventilation (T3) was 3.9 ± 4.7 mmHg. At that point, there was also a transient MAP increase from baseline values in the PHV condition (HVau -4 (11.7) vs. PHV 7.9 (13.1), $p = .006$), which was not maintained thereafter. This effect was due to an increase in DBP in the PHV sessions (HVau $.9$ (9.5) vs. PHV 9.9 (8.2), $p = .002$), since there was no significant change in SBP between groups (HVau -3.2 (18.6) vs. PHV 3.8 (24.7), $p = .164$). Table 2 shows TcPCO₂, SpO₂, MAP, and HR values at different

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the sample (N = 21).

Demographic characteristics	
Age (years), mean (SD)	67.0 (13.9)
Female, % (n)	71.4 (15/21)
Medical illnesses	
Number of non-psychiatric drugs, mean (SD)	3.7 (3.2)
CIRS total score, mean (SD)	20.3 (5.3)
CIRS severity index, mean (SD)	3.8 (1.6)
Number of CIRS categories endorsed, mean (SD)	5.9 (2.1)
ASA, mean (SD)	2.42 (.5)
Psychiatric diagnosis	
Major depressive disorder, % (n)	66.7 (14/21)
Bipolar disorder, % (n)	19.0 (4/21)
Schizoaffective disorder, % (n)	9.5 (2/21)
Schizophrenia, % (n)	4.8 (1/21)
Episode	
Psychotic symptoms, % (n)	66.7 (14/21)
Melancholic symptoms, % (n)	85.0 (17/21)
Psychiatric drugs	
Number of psychiatric drugs, mean (SD)	4.4 (1.0)
Antidepressants, % (n)	71.4 (15/21)
Antipsychotics, % (n)	90.5 (19/21)
Mood stabilizers ^a , % (n)	28.6 (6/21)
Benzodiazepines, % (n)	76.2 (16/21)
Other drugs ^b , % (n)	47.6 (10/21)
ECT treatment	
Stimulus intensity (mC), mean (SD)	378.4 (281.9)
1 ms pulse width, % (n)	71.4 (15/21)
.5 ms pulse width, % (n)	28.6 (6/21)

ASA, American Society of Anesthesiologists physical status classification system; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; mC, millicoulombs; ms, milliseconds; SD, standard deviation.

^a mood stabilizers: lithium(4), valproate (1), lamotrigine (1).

^b Other drugs: biperiden (4), clomethiazole (4), methylphenidate (2).

Table 2 Changes in ventilatory and hemodynamic values during the ECT session.

		HVau Mean (SD)	PHV Mean (SD)	P-value ¹
TcPCO ₂ (mmHg)	Baseline (T1)	40.9 (4.1)	41.7 (3.3)	ns
	Post VHV (T2)	40.4 (4.1)	39.1 (3.7)	ns
	Post HV (T3)	43.0 (4.5)	39.5 (4.7)	.008 [*]
	Post ECT (T4)	51.1 (5.4)	49.1 (4.2)	ns
SpO ₂ (%)	Baseline (T1)	97.8 (2.2)	98.0 (1.5)	ns
	Post HV (T3)	99.2 (.5)	99.4 (.5)	ns
	Post ECT (T4)	98.0 (2.1)	98.5 (1.7)	ns
MAP (mmHg)	Baseline (T1)	105.9 (9.1)	104.7 (11.6)	ns
	Post HV (T3)	105.8 (12.4)	113.3 (14.9)	.042 [*]
	Post ECT (T4)	136.1 (16.6)	130.8 (16.8)	ns
HR (bpm)	Baseline (T1)	79.8 (11.6)	78.7 (12.3)	ns
	Post HV (T3)	83.6 (13.7)	84.6 (13.5)	ns
	Post ECT (T4)	84.2 (13.3)	80.6 (12.4)	ns

Measurement time points in relation to the ECT session: T1, baseline values before treatment; T2, after voluntary hyperventilation; T3, after the whole hyperventilation procedure; T4, after ECT seizure.

Abbreviations: HR, heart rate; HVau, hyperventilation as usual; MAP, mean arterial pressure; ns, not statistically significant; PHV, protocolized hyperventilation; SD, standard deviation; SpO₂, oxygen saturation; TcPCO₂, transcutaneous CO₂ measures.

^{*} statistically significant, based on the paired Student's T test.

¹ P-value adjusted by Bonferroni correction for multiple comparisons.

time points during the ECT sessions.

The mean TcPCO₂, based on continuously registered values throughout the ECT procedure, showed statistically significant differences between HVau and PHV sessions (45.5 (2.9) vs. 43.5 (3.5), $p = .035$).

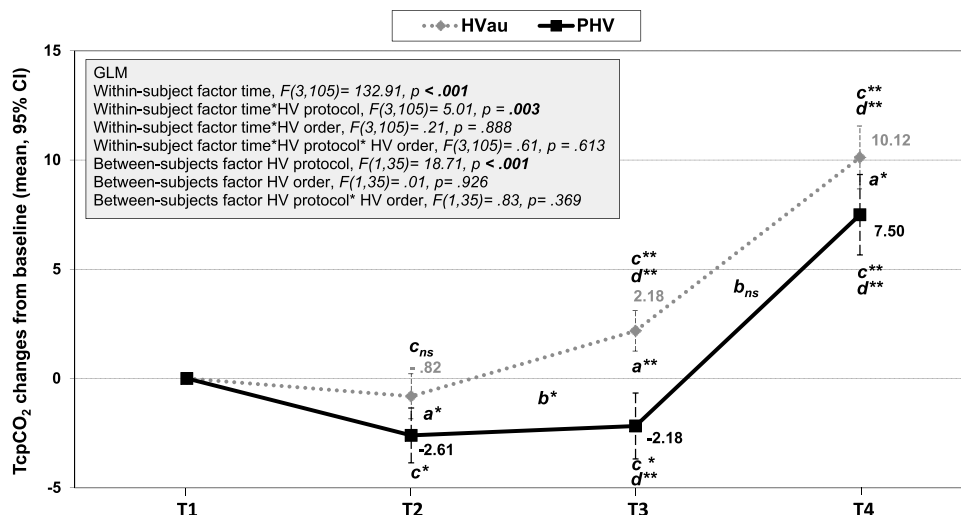


Fig. 2. Patterns of change in TcPCO₂ values during the ECT procedure in HVau and PHV sessions. Note. Error bars show mean and 95% confidence interval. GLM: general linear model. ns: not statistically significant. * < .05, 2-tailed, adjusted by Bonferroni correction for multiple comparisons. ** < .001, 2-tailed, adjusted by Bonferroni correction for multiple comparisons. a) p-values to compare changes with respect to baseline between groups; b) p-values to compare changes with respect to previous time point between groups; c) p-values to compare changes with respect to baseline within groups; d) p-values to compare changes with respect to previous time point within groups. Measurement time points in relation to the ECT session: T1, baseline values before treatment; T2, after voluntary hyperventilation; T3, after the whole hyperventilation procedure; T4, after ECT seizure.

3.2.2. Comparison of changes in TcPCO₂ values across the ECT sessions from baseline with HVau and PHV

Both the between-subjects factor (type of hyperventilation procedure applied) and the within-subjects factors (time and the interaction of time and hyperventilation procedure) were statistically significant in a GLM (p < .05). Fig. 2 shows differential patterns of change in TcPCO₂ across the ECT procedure in HVau and PHV sessions. Compared with HVau sessions, PHV sessions had significantly lower TcPCO₂ values at each ECT time point. The model was not affected when adjusting by hyperventilation order. The terms of the model that involved hyperventilation order were not statistically significant.

Non-statistically significant differences were found in the number of seconds from anesthesia induction to application of the ECT stimulus (HVau 158.2 (37.5) vs. PHV 158.8 (18.7), p = .381).

3.3. Seizure characteristics

Seizure duration was significantly longer in PHV, with the mean difference in EEG duration between HVau and PHV being 9.05 ± 16.6 s Table 3 describes seizure characteristics in each group of hyperventilation sessions.

3.4. Safety and immediate postictal adverse effects

Short-lasting hypertension was observed in PHV (Table 2). No cardiac or respiratory complications, nor prolonged seizures, were noted.

There were no differences between HVau and PHV sessions on mild postictal delirium (HVau 0 (0%) vs. PHV 2 (9.5%), p = .5); headache (HVau 2 (9.5%) vs. PHV 2 (9.5%), p = 1.0); myalgia (HVau 1 (4.8%) vs. PHV 2 (9.5%), p = 1.0); number of patients reoriented at 60 min (HVau 21 (100%) vs. PHV 19 (90.5%), p = .5); or RASS scores (HVau -2.2 (1.0) vs. PHV -1.7 (1.5), p = .321). No nausea or agitation were experienced.

3.5. Association between ventilation parameters and other variables of interest

Table 4 details the exploratory relationships with seizure characteristics and post-ECT time to reorientation of both hypocapnia values after hyperventilation (T3) and changes in TcPCO₂ values between

Table 3 Comparison of seizure characteristics obtained after HVau and PHV.

	HVau Mean (SD)	PHV Mean (SD)	P-value
Motor seizure duration (s)	22.8 (14.3)	25.2 (14.9)	.528 ^a
EEG seizure duration (s)	35.6 (14.7)	44.7 (16.2)	.028 ^{a,b}
Average Seizure Energy Index (V ²)	10213.2 (10654.2)	9488.7 (7228.6)	.975 ^b
Maximum Sustained Power (μV ²)	14861.5 (15320.4)	17352.4 (14459.3)	.363 ^b
Time to Peak Power (s)	16.6 (8.0)	17.5 (6.4)	.697 ^a
Maximum Sustained Coherence (%)	87.8 (14.8)	91.4 (9.9)	.191 ^b
Time to Peak Coherence (s)	19.8 (9.3)	21.5 (9.3)	.628 ^a
Early Ictal Amplitude (μV)	102.1 (67.1)	96.4 (49.1)	.795 ^b
Midictal Amplitude (μV)	150.3 (87.3)	160.0 (83.9)	.508 ^a
Postictal Suppression Index (%)	79.5 (14.5)	71.1 (20.7)	.307 ^a
PSI manually rated	2.1 (.8)	1.9 (.9)	.206 ^b
Relative alpha band (%)	7.1 (3.2)	5.9 (4.2)	.171 ^b
Relative beta band (%)	11.9 (11.6)	7.1 (7.6)	.121 ^b
Relative delta band (%)	53.4 (14.6)	58.4 (16.2)	.142 ^a
Relative theta band (%)	27.7 (11.3)	28.6 (12.9)	.649 ^a
Seizure quality sum score	3.2 (1.2)	3.0 (1.2)	.568 ^a

EEG, electroencephalogram; HVau, hyperventilation as usual; PHV, protocolized hyperventilation; PSI, Postictal Suppression Index; SD, standard deviation.

* statistically significant; ^a Paired Student's T test; ^b Wilcoxon signed-rank test.

baseline (T1) and T3. The increase in SpO₂ values from T1 to T3 was associated with the Average Seizure Energy Index (ASEI) in HVau sessions (r = .605, p = .017).

4. Discussion

The results of this study show that applying PHV in ECT sessions led to a significant decrease in TcPCO₂, and prolongation of EEG seizures as compared with HVau sessions. In addition, ventilation parameters were found to be correlated with seizure quality parameters.

Drawing firm conclusions from previous research on hyperventilation and hyperoxygenation in ECT is difficult due to methodological differences (i.e., in study design and whether isolated sessions or the full ECT treatment course was considered), as well as to differences in variables such as hypocapnia monitoring, airway management (face

Table 4
Correlations between TcPCO₂ values after hyperventilation, seizure characteristics, and post-ECT reorientation.

	TcPCO ₂ at T3		T1-T3 difference in TcPCO ₂	
	HVau	PHV	HVau	PHV
EEG seizure duration (s)	r = -.225 p = .339	r = -.306 p = .203	r = -.199 p = .401	r = -.025 p = .918
Average Seizure Energy Index	r = -.075 p = .774	r = -.626 p = .013*	r = -.568 p = .017*	r = -.434 p = .106
Maximum Sustained Power	r = -.078 p = .758	r = -.571 p = .026*	r = -.617 p = .006*	r = -.479 p = .071
Time to Peak Power	r = -.197 p = .432	r = -.109 p = .699	r = -.079 p = .756	r = .136 p = .630
Maximum Sustained Coherence	r = .012 p = .962	r = -.075 p = .791	r = -.232 p = .355	r = .225 p = .420
Time to Peak Coherence	r = -.134 p = .596	r = -.074 p = .794	r = -.257 p = .304	r = .146 p = .603
Early Ictal Amplitude	r = .050 p = .840	r = -.505 p = .046*	r = -.522 p = .022*	r = -.427 p = .099
Midictal Amplitude	r = -.142 p = .575	r = -.490 p = .064	r = -.628 p = .005*	r = -.528 p = .043*
Postictal Amplitude	r = -.898 p = .015*	r = -.554 p = .446	r = -.470 p = .347	r = -.645 p = .355
Postictal Suppression Index	r = .093 p = .763	r = .085 p = .764	r = -.327 p = .276	r = .485 p = .067
Postictal Suppression Index (manually rated)	r = .155 p = .528	r = -.226 p = .384	r = -.047 p = .847	r = -.307 p = .231
Seizure quality sum score	r = -.435 p = .055	r = -.295 p = .206	r = -.525 p = .017*	r = -.059 p = .805
Time to reorientation	r = .181 p = .445	r = -.597 p = .009*	r = .438 p = .053	r = -.349 p = .156

EEG, electroencephalogram; HVau, hyperventilation as usual; PHV, protocolized hyperventilation; r, Pearson correlation.

Measurement time points in relation to the ECT session: T1 baseline values before treatment; T2 after voluntary hyperventilation, T3 after the whole hyperventilation procedure, T4 after ECT seizure.

* statistically significant (uncorrected).

mask, laryngeal mask, or endotracheal intubation), hypocapnia target value, and the exact hyperventilation maneuvers applied. In non-intubated patients, TcPCO₂ is a good way of measuring CO₂ and, therefore, of quantifying hypocapnia so as to enable the early detection of changes occurring during the procedure. PHV was used in this study in an attempt to systematize the hyperventilation procedure, it having previously been found to be effective at inducing moderate hypocapnia, increasing SpO₂, and lengthening seizure duration (de Arriba-Arnau et al., 2016). The protocol used here is easy to apply in routine clinical practice and does not entail changes in face mask airway management or the anesthesia doses needed. The application of PHV maneuvers does not prolong the time interval between anesthesia induction and electric stimulus application, and thus we can reliably attribute our findings regarding ventilation and seizure characteristics to PHV and not to differences in anesthetic depth at the time of stimulus administration (Galvez et al., 2015; Nishihara and Saito, 2004; Sartorius et al., 2014; Collins and Scott, 1995).

PHV sessions had significantly lower TcPCO₂ values than HVau at each time point of the ECT sessions (T2, T3, T4), with a main decrease observed just after the patient performed voluntary hyperventilation (T2). Subsequently, TcPCO₂ values showed a further increase in HVau sessions prior to the ECT stimulus, before rising to as much as 10.1 mmHg above patients' baseline values post-ECT seizure, despite anesthetist's ventilation as usual approach. These results reinforce the need for careful ventilation management during ECT and highlight the major importance of the patient's one-minute voluntary hyperventilation before anesthesia induction, as this certainly appears to be the phase that contributes most to hypocapnia induction. Maximum capacity negative pressure inspirations while the patient is awake are much more effective than are positive pressure ventilations performed by the anesthesiologist with a face mask when the patient is asleep.

PHV reduces TcPCO₂ before the ECT stimulus. In addition, the protocol also seems to prevent an increase in TcPCO₂ throughout the session by helping to maintain the hypocapnia achieved by voluntary

hyperventilation and preventing greater increases in TcPCO₂ due to patients' apnea after the seizure, which could influence their post-ECT somnolence and the recovery process.

The hypocapnia induced by PHV also had repercussions for seizure characteristics. Specifically, we observed an increase of approximately 9 s in EEG seizure duration, which concurs with previous reports of the effects of hyperoxia and hypocapnia on seizure length (Rasanen et al., 1988; Bergsholm et al., 1984; Chater and Simpson, 1988; Mayur et al., 2010; Haeck et al., 2011; Nishikawa and Yamakage, 2015; Sawayama et al., 2008; de Arriba-Arnau et al., 2016). However, no differences were observed in motor seizure duration, a finding that is consistent with previous research (Sawayama et al., 2008) and which is probably due to the muscular blockade used.

It is also relevant that there were no changes in the rest of seizure adequacy parameters we assessed, parameters which are also taken into account during the treatment course (Mayur, 2006; APA, 2001; Krystal et al., 1998; Nobler et al., 1993). Here, seizure lengthening did not imply a blurring of ictal characteristics, as occurs with epileptic irritative activity obtained just above the seizure threshold stimulus intensity, due to the relationship between seizure threshold and seizure duration (Sackeim et al., 1991). The few previous studies that have considered seizure characteristics other than duration have yielded controversial results. In one of them, an improved ASEI and time to peak power were found with a hyperventilation CO₂ target of 30 mmHg (Haeck et al., 2011), while another study reported improved seizure quality associated with ventilation parameters (Aksay et al., 2014). However, another study found no differences in manually rated ASEI and Postictal Suppression Index (Mayur et al., 2010).

Our findings of correlations between ventilation and seizure quality characteristics in each hyperventilation group may indicate that ventilation parameters have some influence on seizure quality. In HVau sessions, we generally observed that minimizing the increase in CO₂ before the stimulus and maintaining values close to patients' baseline was associated with more adequate seizures (higher ASEI, maximum sustained power (MSP), early ictal amplitude, midictal amplitude, and seizure quality sum score). In PHV sessions, a greater degree of hypocapnia was also correlated with higher ASEI, MSP, and early ictal amplitude; in addition, a greater difference between this hypocapnia level and patients' baseline values was correlated with higher midictal amplitude. This could also suggest that what is important in terms of the effects on physiologic autoregulation during the ECT procedure would not only be the CO₂ value achieved by hyperventilation maneuvers but also the relative change below each patient's baseline values.

Although seizure duration increased considerably in PHV sessions, no significant correlation between seizure length and pre-ECT stimulus ventilation parameters was found. This could be explained either by a non-linear relationship between CO₂ levels and seizure duration (Choukalas et al., 2010) or individual variation in seizure duration (Chater and Simpson, 1988).

The absence of differences between groups in seizure quality variables other than duration, despite correlations in each group between ventilation parameters and seizure quality variables, may be due to the fact that the comparison sessions (HVau) were also of high quality. Specifically, HVau sessions involved adequate ventilation by the anesthesiologist, who had TcPCO₂ measures available throughout the procedure, and stimulus intensity was adjusted in advance so as to obtain adequate therapeutic seizures during the ECT course in all cases. Furthermore, stable ECT parameters were one of the inclusion criteria of this study.

The hyperventilation procedure was not associated with any relevant complications or differences in side effects, although as these were solely exploratory secondary outcomes the corresponding findings should be confirmed in future research. Blood pressure increased only at T2, due to a rise in diastolic pressure, which is caused by hyperventilation-induced vasoconstriction. Further research with larger

samples is now needed to elucidate the impact of PHV on post-ictal recovery, its repercussions for the overall therapeutic response and cognitive side effects of ECT, and the general safety of hyperventilation protocols in patients undergoing ECT.

5. Limitations

Hyperventilation was not considered to influence subsequent ECT sessions, and therefore the sequence order of the hyperventilation procedures was not randomized.

Multiple comparisons correction was applied only for the main objective of our analysis, and we opted not to apply p-value adjustments for secondary outcomes because they were exploratory. The small sample size means that the analysis might be underpowered to detect differences in seizure quality and side effects. Note, however, that the paired data analysis partially minimized the effects of a small sample size and interindividual variability among patients. Furthermore, the low prevalence of several side effects, such as postictal delirium, means that a much larger sample size would have been required before achieving a frequency of occurrence that was sufficient to detect differences in the two groups.

There are currently no gold standard indexes or seizure quality scales that are accepted across the board, correlated with ECT clinical outcomes, and routinely used in clinical and research settings. Furthermore, the automatic indexes provided by the ECT device might be altered by artifacts of the EEG register. Consequently, the seizure quality sum score, previously employed to compare technical procedures in ECT (Aksay et al., 2014; Kranaster et al., 2013; Hoyer et al., 2013; Bundy et al., 2010) and the Thymatron device indexes were used here. Both of these are easy to apply in clinical settings without the need for specific software utilities. The EEG duration and PSI were also rated manually by a psychiatrist with experience in ECT.

Facial mask ventilation without intubation may prove difficult due to the patient's anatomy. In the present study, however, the two-hand mask ventilation technique was performed by expert anesthesiologists, thus minimizing this potential problem and ensuring proper ventilation.

6. Conclusions

Our results highlight the importance of adequate ventilation management and show that it has potential in terms of optimizing ECT technique. Quantifying hypocapnia and using systematized ventilation protocols is a simple and effective strategy that is replicable and cost-free, and which does not lengthen the ECT procedure or require changes in anesthetic dosages.

A further advantage of PHV is that ventilation needs are more adapted to each phase of the ECT session, thus minimizing hypercapnia throughout the procedure. PHV is also a good way of achieving hypocapnia, which has repercussions for the clinical effects of ECT. A reduction of two points in TcPCO₂ from patients' baseline values lengthened seizure duration without worsening other seizure quality characteristics, potentially implying lower stimulus energy requirements in ECT treatments.

This study highlights the importance of 1) patients' voluntary hyperventilation when awake before treatment, 2) the target absolute TcPCO₂ value before the ECT stimulus, and 3) the change in TcPCO₂ with respect to each patient's baseline values. If further research yields results consistent with those reported here, while assuring good tolerance to hyperventilation and defining an optimal CO₂ reduction target that demonstrates clinical implications throughout the ECT treatment course, then it would be possible to consider quantifying hypocapnia and using hyperventilation in a protocolized way, not only when inadequate seizures occur but also in routine clinical practice, unless there is a medical contraindication for doing so.

Contributors

AA, AD, and MU designed the study and wrote the protocol. All authors were involved in the methodology, analysis, and discussion of study findings. AD, CR, and AS performed PHV and HVau. AA recruited participants, collected the data during ECT sessions, reviewed patients' files, and wrote the first draft of the manuscript. All authors edited the manuscript after initial drafting. All authors contributed to and have approved the final version of the manuscript.

Role of funding source

None.

Authors' conflict of interests

No conflict declared.

Acknowledgement

The authors would like to thank the nurses and clinical staff at the ECT Unit of the Psychiatry Department of Bellvitge University Hospital.

References

- Aksay, S.S., Bumb, J.M., Janke, C., Hoyer, C., Kranaster, L., Sartorius, A., 2014. New Evidence for Seizure Quality Improvement by Hyperoxia and Mild Hypocapnia. *J. ECT* 30 (4), 287–291.
- APA, 2001. *The Practice of Electroconvulsive Therapy. Recommendations for Treatment, Training and Privileging*, second ed. APA, Washington, DC.
- de Arriba-Arnau, A., Dalmau, A., Salvat-Pujol, N., Soria, V., Bocos, J., Menchon, J.M., Urretavizcaya, M., 2016. Hypocapnia and hyperoxia induction using a hyperventilation protocol in electroconvulsive therapy. *Rev. Psiquiatr Salud Ment.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.04.002>.
- Benitez-Rosario, M.A., Castillo-Padros, M., Garrido-Bernet, B., Gonzalez-Guillermo, T., Martinez-Castillo, L.P., Gonzalez, A., 2013. Appropriateness and reliability testing of the modified Richmond Agitation-Sedation Scale in Spanish patients with advanced cancer. *J. Pain. Symptom Manag.* 45, 1112–1119.
- Bergsholm, P., Gran, L., Bleie, H., 1984. Seizure duration in unilateral electroconvulsive therapy. The effect of hypocapnia induced by hyperventilation and the effect of ventilation with oxygen. *Acta Psychiatr. Scand.* 69, 121–128.
- Bergsholm, P., Larsen, J.L., Rosendahl, K., Holsten, F., 1989. Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography. A prospective study. *Acta Psychiatr. Scand.* 80, 566–572.
- Buj-Alvarez, I., Pifarre, J., Marco, G., de Sousa-Duso, M., Martinez, M., Lopez-Gomez, J., 2015. ¿Puede tener un papel la mascarilla laríngea en la práctica de la terapia electroconvulsiva? Un estudio piloto. *Rev. Psiquiatr Salud Ment.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.09.002>.
- Bulbena, A., Jaúregui, J., Zabalo, M., 1996. Índice Acumulativo de Enfermedad. Adaptación castellana del Cumulative Illness Rating scale en población psicogeriatrica. *Rev. Gerontológica* 6, 313–318.
- Bundy, B.D., Hower, W., Andres, F.J., Gass, P., Sartorius, A., 2010. Influence of anesthetic drugs and concurrent psychiatric medication on seizure adequacy during electroconvulsive therapy. *J. Clin. Psychiatry* 71, 775–777.
- Chater, S.N., Simpson, K.H., 1988. Effect of passive hyperventilation on seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Br. J. Anaesth.* 60, 70–73.
- Choukalas, C.G., Walter, J., Glick, D., O'Connor, M.F., Tung, A., Dinwiddie, S.H., Nunnally, M.E., 2010. Mask ventilation, hypocapnia, and seizure duration in electroconvulsive therapy. *J. Clin. Anesth.* 22, 415–419.
- Collins, I.P., Scott, I.F., 1995. Anaesthetic technique in the practice of ECT. *Br. J. Psychiatry* 166, 118–119.
- Consenso Español sobre la terapia electroconvulsiva TEC, 1999. (http://www.sepb.es/administracion/secciones/publicaciones/otras_publicaciones/archivos/consensotec.pdf) (accessed 4 April 2014).
- Gaines 3rd, G.Y., Rees, D.I., 1992. Anesthetic considerations for electroconvulsive therapy. *South Med J.* 85, 469–482.
- Galvez, V., Hadzi-Pavlovic, D., Wark, H., Harper, S., Leyden, J., Loo, C.K., 2015. The anaesthetic-ECT time interval in Electroconvulsive therapy practice - Is it time to time? *Brain Stimul.* 9, 72–77.
- Guía de buena práctica clínica sobre la terapia electroconvulsiva, 2014. (http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut_salut_mental/documents/pdf/guia_tec_castella.pdf) (accessed 4 April 2014).
- Haeck, M., Gillmann, B., Janouschek, H., Grozinger, M., 2011. Electroconvulsive therapy can benefit from controlled hyperventilation using a laryngeal mask. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 261 (Suppl 2), 172–176.
- Hoyer, C., Kranaster, L., Janke, C., Sartorius, A., 2013. Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, 255–261.
- Kikuchi, A., Yasui-Furukori, N., Fujii, A., Katagai, H., Kaneko, S., 2009. Identification of predictors of post-ictal delirium after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 63, 180–185.
- Kranaster, L., Hoyer, C., Janke, C., Sartorius, A., 2013. Bispectral index monitoring and seizure quality optimization in electroconvulsive therapy. *Pharmacopsychiatry* 46, 147–150.
- Krystal, A.D., Coffey, C.E., Weiner, R.D., Holsinger, T., 1998. Changes in seizure threshold over the course of electroconvulsive therapy affect therapeutic response and are detected by ictal EEG ratings. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 178–186.
- Lermuzeaux, M., Meric, H., Sauneuf, B., Girard, S., Normand, H., Lofaso, F., Terzi, N., 2015. Superiority of transcutaneous CO over end-tidal CO measurement for monitoring respiratory failure in nonintubated patients: a pilot study. *J. Crit. Care.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.014>.
- Lew, J.K., Eastley, R.J., Hanning, C.D., 1986. Oxygenation during electroconvulsive therapy. A comparison of two anaesthetic techniques. *Anaesthesia* 41, 1092–1097.
- Loo, C., Simpson, B., MacPherson, R., 2010. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy. *J. ECT* 26, 202–207.
- Mayur, P., 2006. Ictal electroencephalographic characteristics during electroconvulsive therapy: a review of determination and clinical relevance. *J. ECT* 22, 213–217.
- Mayur, P., Bray, A., Fernandes, J., Bythe, K., Gilbert, D., 2010. Impact of hyperventilation on stimulus efficiency during the early phase of an electroconvulsive therapy course: a randomized double-blind study. *J. ECT* 26, 91–94.
- Nishihara, F., Saito, S., 2004. Adjustment of anaesthesia depth using bispectral index prolongs seizure duration in electroconvulsive therapy. *Anaesth. Intensive Care* 32, 661–665.
- Nishikawa, K., Yamakage, M., 2015. Reconsideration of augmentation strategies in Electroconvulsive therapy: Effects of the Concurrent use of a Reduced dose of propofol with divided Supplemental remifentanyl and moderate Hyperventilation on Electroconvulsive therapy-induced Seizure production and Adverse events. *Open J. Anesthesiol.* 5, 219–226.
- Nobler, M.S., Sackeim, H.A., Solomou, M., Luber, B., Devanand, D.P., Prudic, J., 1993. EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol. Psychiatry* 34, 321–330.
- Rasanen, J., Martin, D.J., Downs, J.B., Hodges, M.R., 1988. Oxygen supplementation during electroconvulsive therapy. *Br. J. Anaesth.* 61, 593–597.
- Reti, I.M., Krishnan, A., Podlisky, A., Sharp, A., Walker, M., Neufeld, K.J., Hayat, M.J., 2014. Predictors of electroconvulsive therapy postictal delirium. *Psychosomatics* 55, 272–279.
- Sackeim, H.A., Devanand, D.P., Prudic, J., 1991. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr. Clin. North Am.* 14, 803–843.
- Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., Kiersky, J.E., Fitzsimons, L., Moody, B.J., McElhiney, M.C., Coleman, E.A., Settembrino, J.M., 1993. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N. Engl. J. Med.* 328, 839–846.
- Saito, S., Kadoi, Y., Nishihara, F., Aso, C., Goto, F., 2003. End-tidal carbon dioxide monitoring stabilized hemodynamic changes during ECT. *J. ECT* 19, 26–30.
- Saito, S., Miyoshi, S., Yoshikawa, D., Shimada, H., Morita, T., Kitani, Y., 1996. Regional cerebral oxygen saturation during electroconvulsive therapy: monitoring by near-infrared spectrophotometry. *Anesth. Analg.* 83, 726–730.
- Saito, S., Yoshikawa, D., Nishihara, F., Morita, T., Kitani, Y., Amaya, T., Fujita, T., 1995. The cerebral hemodynamic response to electrically induced seizures in man. *Brain Res* 673, 93–100.
- Sakurazawa, S., Saito, S., Yamada, M., Nishihara, F., Goto, F., 2006. Carbon dioxide exhalation temporarily increases during electroconvulsive therapy. *J. Anesth.* 20, 68–70.
- Sartorius, A., Aksay, S.S., Bumb, J.M., Janke, C., Hoyer, C., Kranaster, L., 2014. Type of anesthetic agent, timing, and hyperventilation as covariates in electroconvulsive therapy. *J. ECT* 30, e39–e40.
- Sawayama, E., Takahashi, M., Inoue, A., Nakajima, K., Kano, A., Sawayama, T., Okutomi, T., Miyaoka, H., 2008. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J. ECT* 24, 195–198.
- Scott, A.I., 2014. Hyperventilation and seizure quality. *J. ECT* 30, e39.
- Sobin, C., Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., Moody, B.J., McElhiney, M.C., 1995. Predictors of retrograde amnesia following ECT. *Am. J. Psychiatry* 152, 995–1001.
- Stocchetti, N., Maas, A.I., Chieragato, A., van der Plas, A.A., 2005. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127, 1812–1827.
- Sundsted, K.K., Burton, M.C., Shah, R., Lapid, M.I., 2014. Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *J. ECT* 30, 35–42.
- Surve, R., Bansal, S., Sriganesh, K., Subbakrishna, D.K., Thirthalli, J., Umamaheswara Rao, G.S., 2015. Incidence and risk factors for oxygen desaturation during recovery from modified electroconvulsive therapy: a prospective observational study. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 31, 99–103.
- Swindells, S.R., Simpson, K.H., 1987. Oxygen saturation during electroconvulsive therapy. *Br. J. Psychiatry* 150, 695–697.
- Szabo, K., Lako, E., Juhasz, T., Rosengarten, B., Csiba, L., Olah, L., 2011. Hypocapnia induced vasoconstriction significantly inhibits the neurovascular coupling in humans. *J. Neurol. Sci.* 309, 58–62.
- The Royal College of Psychiatrists, 2013. *The ECT Handbook*, third ed. RCPsych Publications, London.

4.4. Estudio 4

Objetivo 1e: Adaptar el protocolo de hiperventilación protocolizado propuesto para su uso durante la pandemia COVID-19.

Estudio 4. *Adaptation of Ventilation in ECT Sessions During the COVID-19 Pandemic*

ANTECEDENTES Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO

El efecto del COVID-19 en el sistema de salud de muchos países disminuyó o cesó temporalmente la actividad de algunas unidades de TEC, reiniciándose con prontitud por ser un procedimiento médico esencial, pero con necesidad de adaptar la técnica de la TEC ya que la ventilación manual (considerada un procedimiento de generación de aerosoles) y la manipulación de las vías respiratorias implican riesgos específicos durante esta pandemia.

Algunas propuestas surgidas para abordar específicamente el manejo de las vías respiratorias y la ventilación en la TEC para minimizar la exposición a infecciones se centraban en evitar o minimizar la hiperventilación durante la pandemia. Sin embargo, la hiperventilación, tal y como se recomienda en las guías de TEC, es una estrategia simple y efectiva para mejorar la TEC y podría ayudar a lograr el objetivo de maximizar la efectividad de cada sesión.

OBJETIVO

La finalidad de este trabajo fue realizar una adaptación del protocolo de hiperventilación protocolizada propuesto y estudiado anteriormente para su aplicación en la práctica clínica durante la pandemia COVID-19, describiendo los pasos detalladamente para permitir su reproducibilidad e ilustrándolos con un vídeo corto que muestra la propuesta de manejo de la ventilación en la TEC en la práctica clínica diaria durante la pandemia.

MÉTODO

El procedimiento de TEC fue adaptado por un equipo multidisciplinario a partir de la literatura existente y recomendaciones disponibles, para poder realizar las sesiones de forma segura y eficaz durante la pandemia. El protocolo fue aprobado por el departamento de calidad del hospital. El procedimiento de ventilación se modificó para abordar la reducción de la ventilación manual generadora de

aerosoles y el aislamiento de posibles gotas, pero manteniendo la inducción de hipocapnia e hiperoxigenación durante las sesiones de TEC.

RESULTADOS

Se describe el procedimiento de hiperventilación protocolizada modificado, que implica alargar al doble el tiempo de hiperventilación voluntaria que realiza el paciente antes de la inducción anestésica (realizada con oxigenoterapia con cánula nasal y mascarilla quirúrgica protectora), para mantener la disminución de los valores basales de dióxido de carbono antes de la aplicación del estímulo a pesar de no realizar posteriormente la hiperventilación vigorosa por parte del anestesista una vez dormido el paciente. Además, se aísla el procedimiento de soporte ventilatorio mediante un dispositivo plástico impermeable de un solo uso. Se realizó un video corto del nuevo protocolo tras el consentimiento de la paciente y su familiar para la grabación y publicación de estas imágenes.

CONCLUSIONES

Este protocolo de ventilación modificado indujo efectivamente convulsiones adecuadas a pesar de evitar la hiperventilación vigorosa. Esto refuerza la importancia de la preoxigenación y el papel de la hiperventilación voluntaria realizada activamente por el paciente para ayudar a mantener unos buenos parámetros ventilatorios durante las sesiones a pesar de minimizar aquellos procedimientos que puedan ser generadores de aerosoles.

MATERIAL SUPLEMENTARIO DIGITAL

<http://links.lww.com/JECT/A117>

<http://links.lww.com/JECT/A118>

Effective Adaptation of Ventilation Maneuvers in Electroconvulsive Therapy Sessions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic

Aida de Arriba-Arnau, MD,*† Antònia Dalmau Llitjos, PhD,‡ Virginia Soria, PhD,*†§
José Manuel Menchón, PhD,*†§ and Mikel Urretavizcaya, PhD*†§

(J ECT 2021;37: 76–76)

The coronavirus disease 2019 pandemic forced the adaptation of the electroconvulsive therapy (ECT) technique. Several proposals have been generated to specifically address droplet dispersion during airway management^{1,2} in modified ECT. Some authors recommend avoiding or minimizing hyperventilation during the pandemic, as it is typically performed by manual bag-mask ventilation (BMV),¹ which is an aerosol-generating or droplet dispersion procedure.^{3,4}

In the ECT Unit of the Bellvitge University Hospital, the ECT procedure was adapted by a multidisciplinary team following the available recommendations,^{1,5} local coronavirus disease 2019 guidelines, and current literature. The ventilation procedure was modified to address the reduction of aerosol-generating BMV and isolation of possible droplets. It used a modified ventilation protocol (see video in Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/JECT/A117>, <http://links.lww.com/JECT/A118>) that included the following:

1. Preoxygenation followed by 2-minute voluntary hyperventilation asking patients to hyperventilate to decrease carbon dioxide basal values before anesthetic induction. Both procedures were performed with a single-use standard nasal cannula with supplemental oxygen flow (4 L/min) while wearing a protective surgical facemask.⁶
2. Ventilation and airway manipulation isolation were performed during all of the treatment with the patient asleep using a single-use disposable waterproof plastic cover with a hole to connect the disinfected bag mask and antimicrobial air filter.
3. Energetic BMV manual hyperventilation was avoided after anesthetic induction and mouth manipulation to introduce the Guedel cannula; if possible, we used a mouth guard that allowed ventilation through the guard. Oxygenation³ and manual ventilation

assistance with a tight sealed BMV were maintained under the plastic tent until the patient emerged from anesthesia.

This modified ventilation protocol effectively induced adequate seizures despite avoiding energetic hyperventilation⁷ without eliciting significant side effects. This reinforces the importance of preoxygenation⁸ and the role of voluntary hyperventilation⁹ performed actively by the patient before anesthesia induction to help to maintain a good oxygenation during ECT treatments.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the patients, their relatives, and the staff from the ECT Unit, as well as the audiovisual department of Bellvitge University Hospital. They also thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

REFERENCES

1. Martínez Amorós E, Urretavizcaya M. Recomendaciones generales de la SEPB para adaptar la práctica de la terapia electroconvulsiva durante la pandemia de COVID-19 [SEPB Web site]. May 11, 2020. Available at: <https://sepb.es/webnew/wp-content/uploads/2020/05/TEC-COVID.pdf>. Accessed May 11, 2020.
2. Thiruvengattarajan V, Dharmalingam A, Armstrong-Brown A, et al. Uninterrupted anesthesia support and technique adaptations for patients presenting for electroconvulsive therapy during the COVID-19 era. *J ECT*. 2020;36:156–157.
3. Flexman AM, Abcejo AS, Avitsian R, et al. Neuroanesthesia practice during the COVID-19 pandemic: recommendations from Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (SNACC). *J Neurosurg Anesthesiol*. 2020;32:202–209.
4. Luccarelli J, Fernandez-Robles C, Fernandez-Robles C, et al. Modified anesthesia protocol for electroconvulsive therapy permits reduction in aerosol-generating bag-mask ventilation during the COVID-19 pandemic. *Psychother Psychosom*. 2020;89:314–319.
5. International Society for ECT and Neurostimulation (ISEN). COVID-19 and ECT [ISEN Web site]. April 2, 2020. Available at: <https://www.isen-ect.org/sites/default/files/ISEN.COVID19.letter.pdf>. Accessed May 2, 2020.
6. Montero Feijoo A, Masada E, Adalia Bartolomé R, et al. Practical recommendations for the perioperative management of the patient with suspicion or serious infection by coronavirus SARS-CoV. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020;67:253–260.
7. Gómez-Amáu J, de Arriba-Arnau A, Correas-Laufer J, et al. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;50:54–62.
8. Koyama Y, Tsuzaki K, Suzuki T, et al. Prevention of oxygen desaturation in morbidly obese patients during electroconvulsive therapy: a narrative review. *J ECT*. 2020;36:161–167.
9. de Arriba-Arnau A, Dalmau A, Soria V, et al. Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2017;217:225–232.

From the *Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital–ICS, Neurosciences Group—Psychiatry and Mental Health, Bellvitge Biomedical Research Institute, Barcelona; †Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, Carlos III Health Institute, Madrid; ‡Department of Anesthesiology, Reanimation and Pain Clinic, Bellvitge University Hospital–ICS, and §Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Received for publication October 7, 2020; accepted December 2, 2020.

Reprints: Mikel Urretavizcaya, PhD, Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital–ICS, Neurosciences Group—Psychiatry and Mental Health, Bellvitge Biomedical Research Institute, Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (e-mail: murretavizcaya@bellvitgehospital.cat).

The authors have no conflicts of interest or financial disclosures to report. Supplemental digital contents are available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.ectjournal.com).

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000748

4.5. Estudio 5

Objetivo 1e: Demostrar los efectos de la aplicación del protocolo de hiperventilación protocolizado propuesto adaptado a los requisitos de la pandemia COVID-19, durante y después de la aplicación del estímulo en las sesiones de TEC, monitorizando la repercusión fisiológica y en la convulsión.

Estudio 5. Ventilation Adjustment in ECT During COVID-19: Voluntary Hyperventilation is an Effective Strategy

ANTECEDENTES Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO

El manejo de las vías respiratorias es un objetivo clave en los protocolos de TEC que se han adaptado durante la pandemia de COVID-19 para prevenir la infección. Se han generado varias propuestas para abordar específicamente el manejo de las vías respiratorias y la ventilación en la TEC durante la pandemia, pero no se ha estudiado el impacto de muchas de estas intervenciones propuestas en los resultados de la TEC ni en la seguridad del paciente. En un estudio en que sí que se reportaban los efectos de evitar la hiperventilación, las tasas de desaturación durante el procedimiento de la sesión eran elevadas.

El presente trabajo muestra los resultados derivados de la aplicación del procedimiento de ventilación modificado propuesto en el estudio 4. Además, este método es fácil de realizar y replicar en otros centros incluso si la monitorización de CO₂ no está disponible, y el estudio añade conocimiento sobre la hiperventilación, al escaso disponible sobre este campo en la TEC.

OBJETIVO

El fin de este estudio fue describir la efectividad de un procedimiento de ventilación modificado diseñado para reducir la ventilación manual generadora de aerosoles y aislar posibles gotitas, mientras se mantienen valores adecuados de gases respiratorios en las sesiones de TEC.

MÉTODO

Este estudio prospectivo analizó los resultados del protocolo modificado aplicado durante un mes. Las adaptaciones implicaron preoxigenación y extensión del tiempo de hiperventilación voluntaria durante dos minutos antes de la inducción de la anestesia, pidiendo a los pacientes que hiperventilaran con oxigenoterapia a través de una cánula nasal y mientras usaban mascarilla. A partir de entonces, se

evitó la hiperventilación vigorosa y los pacientes solo fueron asistidos con mascarilla facial bien sellada hasta que salieron de la anestesia, aislando la ventilación mediante el uso de un dispositivo plástico de un solo uso. La saturación de oxígeno (SpO_2) y la presión parcial transcutánea de dióxido de carbono ($TcPCO_2$) se registraron a lo largo de la sesión.

RESULTADOS

El estudio incluyó 74 sesiones de TEC bilateral consecutivas realizadas bajo el protocolo de ventilación modificado en 15 sujetos. Después de la hiperventilación voluntaria, el aumento medio de SpO_2 fue $2,12 \pm 2,14\%$ y la disminución media de $TcPCO_2$ fue $4,05 \pm 2,98$ mmHg. Los valores de $TcPCO_2$ en el momento de la administración del estímulo fueron $2,22 \pm 3,07$ mmHg por debajo de los valores basales. La convulsión electroencefalográfica media fue de $38,70 \pm 17,03$ s, y la supresión postictal fue del $68,31 \pm 34,58\%$ y $2,13 \pm 0,75$ en una escala de 0-3. Se observó una breve desaturación ($SpO_2 < 90$) de 4-5 segundos de duración únicamente en 4 sesiones.

CONCLUSIONES

Este protocolo de ventilación modificado fue eficaz durante la pandemia COVID-19 y no provocó efectos secundarios significativos. Además de evitar la hiperventilación manual vigorosa, indujo hipocapnia moderada, que se ha relacionado con la optimización de las convulsiones y menos hipercapnia durante el período de apnea. Los resultados replican algunos hallazgos de estudios previos, que son importantes durante la pandemia de COVID-19 pero también para después de la misma, dado que refuerzan la importancia de la preoxigenación y la hiperventilación voluntaria en las sesiones de TEC.

Ventilation Adjustment in ECT During COVID-19: Voluntary Hyperventilation is an Effective Strategy

Aida de Arriba-Arnau ^{1,2}Antònia Dalmau Llitjos³Virginia Soria^{1,2,4}Javier Labad^{2,5,6}José Manuel Menchón ^{1,2,4}Mikel Urretavizcaya^{1,2,4}

¹Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-ICS, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Neurosciences Group - Psychiatry and Mental Health, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Barcelona, Spain; ³Department of Anesthesiology, Reanimation and Pain Clinic, Bellvitge University Hospital-ICS, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain; ⁴Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain; ⁵Department of Mental Health, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain; ⁶Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Barcelona, Spain

Purpose: Airway management is a key objective in adapted electroconvulsive therapy (ECT) protocols during the COVID-19 pandemic to prevent infection. The objective of this study was to describe the effectiveness of a modified ventilation procedure designed to reduce aerosol-generating bag-mask ventilation (BMV) and isolate possible droplets while maintaining adequate respiratory gas values in ECT sessions.

Materials and Methods: This prospective study analyzed the results of the modified protocol applied over a month. Adaptations entailed preoxygenation and extension of the voluntary hyperventilation (VHV) time for two minutes before anesthesia induction, asking patients to hyperventilate with oxygen therapy via nasal cannula and while wearing a face mask. Thereafter, vigorous hyperventilation was avoided, and patients were only assisted with tightly sealed BMV until emergence from anesthesia, isolating the ventilation by using a single-use plastic device. Oxygen saturation (SpO₂) and transcutaneous partial pressure of carbon dioxide (TcPCO₂) were recorded throughout the session.

Results: The study included 74 sessions of bilateral ECT with the modified ventilation protocol in 15 subjects. After VHV, the mean SpO₂ increase was 2.12±2.14%, and the mean TcPCO₂ decrease was 4.05±2.98 mmHg. TcPCO₂ values at the moment of stimulus administration were 2.22±3.07 mmHg below pre-ECT values. The mean EEG seizure was 38.70 ±17.03 s, and postictal suppression was 68.31± 34.58% and 2.13±0.75 on a 0–3 scale. Brief desaturation (SpO₂ <90) of 4–5 seconds duration was observed in 4 sessions.

Conclusion: This modified ventilation protocol was effective during COVID-19, and it did not elicit significant side effects. In addition to avoiding vigorous BMV, it induced moderate hypocapnia, which has been tied to seizure optimization and less hypercapnia during the apnea period.

Keywords: electroconvulsive therapy anesthesia, ECT, airway, bag-mask ventilation, oxygenation, self-hyperventilation, hypocapnia

Introduction

The quick overwhelming impact that the COVID-19 pandemic produced on many countries' health care systems initially decreased the activity of some electroconvulsive therapy (ECT) units. Many physicians have claimed that this treatment should be administered to patients who need it despite current circumstances,^{1–3} and there is a clear and universal consensus that ECT is a critical and essential treatment.^{4,5}

There are inherent aspects of ECT that increase its risk during the pandemic. Many patients are older adults who are at higher risk of COVID-19 than the general population and have comorbidities,⁵ the staff usually rotate, and the ECT procedure

Correspondence: Mikel Urretavizcaya Sarachaga Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital – ICS, IDIBELL, CIBERSAM; UB Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
Tel +34 932607922
Fax +34 932607658
Email murretavizcaya@bellvitgehospital.cat



under anesthesia involves airway management requirements.⁶ Additionally, ventilation during the treatment facilitates aerosol dispersion,^{5,7} and COVID is transmitted through respiratory droplets. Hence, the ECT procedure has been rapidly adapted with changes intended to maintain safety for patients and staff.⁵

One of the key ECT-specific procedure changes in clinical practice to minimize infection exposure is airway management. Several modifications in terms of ventilation during the ECT application technique have been proposed, but unfortunately, the impact of many of these interventions on ECT results has not been studied.

Hyperventilation is widely recommended in ECT guidelines because it is a simple and effective strategy for improving seizure quality and patient safety.⁸ However, in the setting of COVID-19, some authors recommend avoiding or minimizing hyperventilation because it is usually performed by manual bag-mask ventilation (BMV).⁶ BMV is an aerosol-generating or droplet dispersion procedure^{5,9,10} due to its poor airway seal, which poses the greatest exposure risk to patients and staff.⁵ Other authors proposed improving preoxygenation instead,¹ with a regular or non-rebreather mask for several minutes pretreatment⁵ and avoiding BMV unless severe desaturation occurred,¹⁰ but some patients still require BMV.^{5,10}

The use of procedures that allow a good airway seal through more invasive methods has also been recommended by some authors. However, using tracheal intubation in all patients may prolong the ECT procedure and induce gagging and coughing.¹¹ Others recommended the use of supraglottic airways (establishing a closed circuit system and extubating under a plastic tent) because its insertion and removal limits aerosolization more than tracheal intubation.⁷ It has also been proposed that ECT should be administered in an operating room setup with negative pressure, if available,⁹ especially if the patient is ill with COVID-19, but this is not always available in all centers.⁵

The aim of this study was to describe the effectiveness of a modification to the ventilation procedure protocol proposed during the COVID-19 pandemic that addresses the need to reduce aerosol-generating BMV and isolate possible droplets. We hypothesize that by implementing voluntary hyperventilation, hypocapnia and adequate oxygenation can be optimized.

Materials and Methods

We prospectively collected data from the sessions performed in the ECT Unit of the Bellvitge University

Hospital during June 2020 using a ventilation protocol that addresses the need to reduce aerosol-generating bag-mask ventilation and isolate possible droplets during the COVID-19 pandemic.¹² We analyzed the effectiveness of this protocol in reaching adequate values of respiratory gases in ECT sessions and adequate seizures. All patients provided written informed consent, and the study was approved by the Bellvitge University Hospital Clinical Research Ethics Committee. All procedures were performed according to the Declaration of Helsinki.

Bilateral ECT was applied using a Thymatron System IV device (Somatics, LLC, Lake Bluff, Ill). Anesthesia was induced with thiopental (1.5–2.5 mg/kg) or etomidate (0.1–0.3 mg/kg), and succinylcholine (~0.5 mg/kg), adapting dosages to patients' needs. Concomitant psychotropic medications were maintained during the treatment course.

The standard ECT procedure was adapted by a multidisciplinary team covering mainly prevention of infection risk and the airway management maneuvers involved in modern ECT. A specific hospital protocol (Electroconvulsive therapy procedure during the COVID-19 pandemic (v15.05.2020)), which followed the recommendations of international (International Society of ECT and Neurostimulation (ISEN)¹¹) and Spanish societies (the Spanish Society of Biological Psychiatry (SEPB) general recommendations to adapt the practice of electroconvulsive therapy during the COVID-19 pandemic⁶), local COVID-19 guidelines, and the current literature,^{7,9,10,13} was developed. This protocol was approved by the hospital's quality department and was applied in all patients treated with ECT.

The ECT unit applied structural adjustments to keep a safe distance and a separated clean circuit patient flow; organizational changes included keeping minimum staff during the treatment; controlled appointment time; a decreased number of patients; natural ventilation of the room for 15–30 minutes to allow more air recirculation between patients and cleaning with disinfectant wipes between patients; and a comprehensive intensive room cleaning protocol applied at the end of the day sessions or between outpatients' and inpatients' sessions.

Before entering the ECT Unit, patients underwent a screening for potential contact with COVID-19 patients, reported clinical symptoms, vital signs, respiratory rate, SpO₂, temperature control, negative polymerase chain reaction (PCR) testing for SARS-CoV-2 (in the last 48 h), and absence of respiratory symptoms. Patients wear protective surgical face masks at all times inside the ECT

unit,¹⁴ and the staff also wears the required personal protective equipment (PPE).

The half-age method of stimulation¹⁵ was used to avoid titration restimulations and possible lengthening of the session duration and the time the patient was not being ventilated, and succinylcholine was optimized at the lower dose range for a quicker return to spontaneous breathing after the seizure.⁵

During the treatment, a single-use standard nasal cannula was used for oxygenation,⁹ and single-use adherent stimulus electrodes were used to prevent contamination and cross-infection and maintain distance. A disinfected mouth guard that allowed ventilation through itself was appropriately placed before the patient was anesthetized. Further manipulation of the airway, such as the introduction of the Guedel cannula, was avoided when possible. Additionally, a single-use disposable plastic cover with an adaptable hole to connect the disinfected bag mask and antimicrobial air filter was used to prevent aerosol spreading.

Changes to the usual ventilation procedure were applied to minimize aerosol generation and droplet dispersion while maintaining adequate respiratory gases and seizure parameters. The modifications included preoxygenation with a single-use nasal cannula with oxygen at ≈ 4 L/min below the protective surgical face mask that patients wore. Then, to decrease TcPCO₂ basal values, voluntary hyperventilation (VHV) was performed asking the patient to self-hyperventilate for 2 minutes before anesthetic induction. Afterwards, once the patient was asleep, the waterproof plastic cover was in place to isolate ventilation and the airways. The protocol avoids vigorous BMV manual hyperventilation and mouth manipulation if possible, performing ventilation through the mouth guard if needed and maintaining oxygenation and manual ventilation assistance with a tight sealed BMV under the plastic tent until the patient recovers spontaneous breathing.¹²

Patients underwent continuous monitoring throughout all sessions using assessments of electrocardiogram, blood pressure, oxygen saturation (SpO₂) by pulse oximetry (Datex Engstrom AS/3™ (Datex-Engström, Helsinki, Finland) anesthesia monitor), and transcutaneous partial pressure of carbon dioxide (TcPCO₂) using a noninvasive estimation of partial arterial CO₂ pressure (SenTec® Digital Monitoring System (SenTec AG, Therwil, Switzerland)).

TcPCO₂ was continuously monitored throughout all sessions, and TcPCO₂ values were specifically recorded

at each phase of ventilation management: T1, basal values of TcPCO₂ before the treatment session; T2, during preoxygenation and at the beginning of voluntary hyperventilation; T3, at the end of voluntary hyperventilation and beginning of anesthesia induction; T4, minimum value achieved after the 2-min voluntary hyperventilation; T5, after manual ventilation assistance performed avoiding vigorous hyperventilation, once the patient is asleep; T6, values at the moment of ECT stimulus delivery; T7, values at the end of the seizure; T8, post-ECT period value after patient's recovery of autonomous breathing and consciousness and at the time of transferring the patient to the recovery room.

The main values considered in the study were T1, T4, T6, and T8 (see Figure 1).

Seizure characteristics were determined by 2-channel electroencephalogram (EEG), duration and postictal suppression index (PSI) were provided by the Thymatron device, and the motor and EEG seizure duration plus the postictal suppression rating (PSIr) using a 0–3 scale^{16,17} were determined visually by a psychiatrist with expertise in ECT.

Statistical analyses were performed using SPSS v19.0 (SPSS, an IBM company, Chicago, Illinois, USA); R¹⁸ and R studio.¹⁹ The statistical significance was set at $p < 0.05$ (bilateral).

To study the TcPCO₂ dynamics during the sessions that is presented in Figure 1, R and R studio were used for exploring longitudinal changes in TcPCO₂ after VHV. The lme4 package was used for fitting linear mixed effect models with the maximum likelihood method. Fixed effects were considered for the number of ECT sessions, time, and cooperation with the VHV procedure. Random effects were assigned to each participant. Time and cooperation variables were defined as factors, and the interaction between time and cooperation was tested. The reference categories for these two factors were baseline time (T1) and lack of cooperation. With this decision, the model allows to estimate the changes in TcPCO₂ from baseline time and to consider whether the change at each time depends upon the cooperation of the patient with the VHV procedure (tested with an interaction).

Pearson correlations were used to analyse the relationships between ventilation parameters and seizure characteristics (duration and postictal suppression).

Results

A total of 74 sessions in 15 consecutive patients were performed during the study period. In seven of these

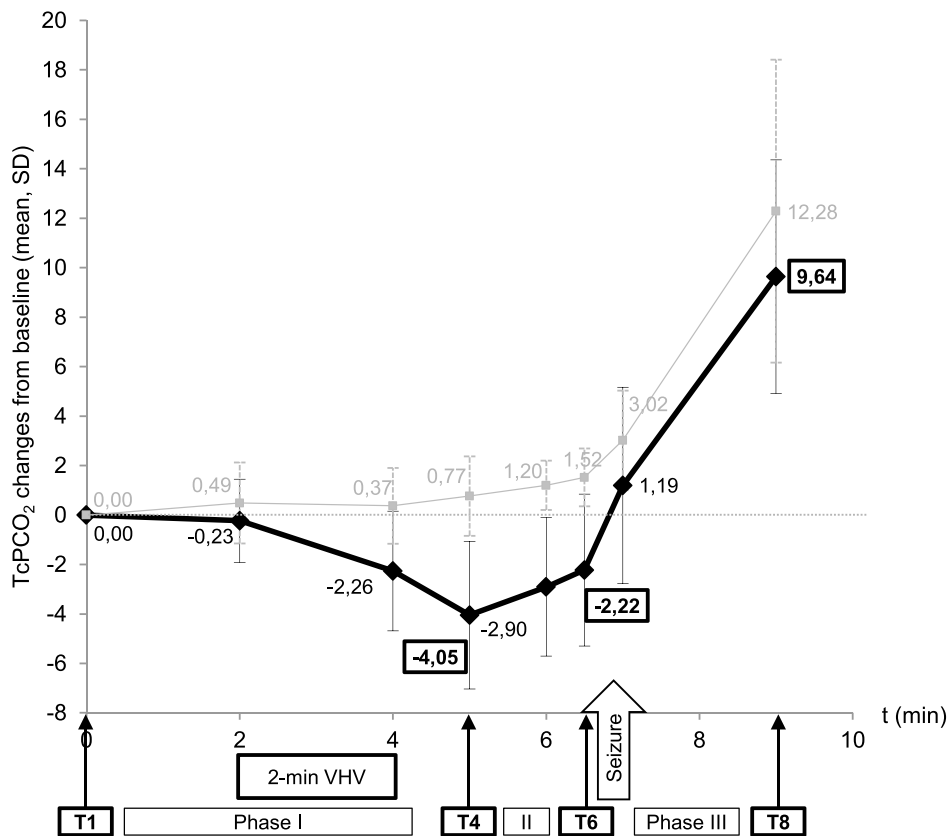


Figure 1 Patterns of change in transcutaneous partial pressure of carbon dioxide values during the ECT procedure.

Note: ♦Values obtained using the ventilation procedure during COVID-19 at different measurement time points in the ECT session. ■Values from sessions where patients were unable to cooperate with the 2-minute voluntary hyperventilation. Relevant points in time and phases in the ECT session according to the ventilation procedure: T1, baseline values before treatment; T4, minimum value achieved after the 2-min voluntary hyperventilation; T6, at the moment of ECT stimulus application; T8, after ECT. Phase I, preoxygenation and voluntary hyperventilation until anesthesia induction; Phase II, after anesthesia induction and until stimulus delivery, manual ventilation assistance was performed avoiding vigorous hyperventilation; Seizure; Phase III, patient's recovery of autonomous breathing and consciousness.

Abbreviations: ECT, electroconvulsive therapy; t, time in minutes; TcPCO₂, transcutaneous carbon dioxide measures; VHV, voluntary hyperventilation during approximately 2 minutes.

sessions, patients were unable to cooperate with the proposed VHV maneuvers due to their clinical status.

The characteristics of the sample, the ventilation parameters, and the seizures obtained while performing this ventilation approach are presented in Table 1.

After VHV, the mean SpO₂ increase was 2.12±2.14%, and the mean decrease in TcPCO₂ from basal values was 4.05±2.98 mmHg. CO₂ dynamics during the sessions are presented in Figure 1.

After anesthetic induction, TcPCO₂ values increased because vigorous hyperventilation was avoided to prevent aerosol generation. Nevertheless, a mean reduction from baseline values of 2.22±3.07 mmHg in TcPCO₂ was still maintained at the moment of stimulus administration.

Changes in TcPCO₂ during the ECT procedure by cooperation with the VHV procedure are described in

Figure 1. The linear mixed model analysis testing the contribution of time and cooperation shows that changes at T7 and T8 (after the seizure) are significant from baseline independently of the cooperation, although there are significant differences, with lower TcPCO₂ concentrations, in the group of participants who cooperated with the VHV, at times T4 and T5 (before the seizure). This analysis was adjusted for the number of ECT sessions. The results of the fixed effects are shown in Table S1.

EEG duration correlated with the oxygen increase at the ECT stimulus delivery (T6) ($r=0.41$, $p=0.001$). PSI was correlated with the TcPCO₂ decrease at T4 ($r=0.31$, $p=0.031$) and TcPCO₂ values after VHV at T4 ($r=-0.26$, $p=0.037$) and the ECT stimulus delivery (T6) ($r=-0.33$, $p=0.009$).

Table I Ventilation Parameters and Demographic, Clinical, and ECT Characteristics of the Study Population

Variables	
Patients' characteristics	
Age (years), mean (SD)	67.00 (14.8)
Female, % (n)	73.33% (11/15)
Body Mass Index, mean (SD)	27.02 (6.37)
ASA I, % (n)	6.7% (1/15)
ASA II, % (n)	73.3% (11/15)
ASA III, % (n)	20.0% (3/15)
Smokers, % (n)	40% (6/15)
<i>Psychiatric diagnose</i>	
Major depressive disorder, % (n)	56.67% (7/15)
Bipolar disorder, % (n)	26.67% (4/15)
Schizoaffective disorder, % (n)	20.00% (3/15)
Schizophrenia, % (n)	6.67% (1/15)
<i>Current episode</i>	
Psychotic symptoms, % (n)	26.67% (4/15)
Melancholic symptoms, % (n)	60.00% (9/15)
Catatonic symptoms, % (n)	13.33% (2/15)
ECT sessions characteristics	
<i>ECT parameters</i>	
Stimulus intensity (%), mean (SD)	56.34% (25.77)
1 ms pulse width, %	23.88%
0.75 ms pulse width, %	2.99%
0.5 ms pulse width, %	67.16%
0.25 ms pulse width, %	2.99%
Mean ASTI (s), mean (SD)	175 (45.27)
Motor seizure duration (s), mean (SD)	27.19 (17.9)
EEG seizure duration (s), mean (SD)	38.70 (17.03)
PSI (%), mean (SD)	68.31 (34.58)
PSI (0–3 scale), mean (SD)	2.13 (0.75)
<i>Anaesthesia parameters</i>	
Thiopental, %	80.60%
Etomidate, %	19.40%
<i>Ventilation parameters</i>	
TcPCO₂	
Baseline (T1), mean (SD)	37.58 (5.90)
Post VHV (T4), mean (SD)	33.86 (6.51)
At the time of stimulus application (T6), mean(SD)	35.58 (7.10)
Post ECT (T8), mean (SD)	47.41 (8.13)
SpO₂	
Baseline (T1), mean (SD)	97.26 (2.17)
Post VHV (T4), mean (SD)	99.48 (0.70)
At the time of stimulus application (T6), mean (SD)	99.07 (0.50)
Post ECT (T8), mean (SD)	97.83 (3.16)

Notes: Relevant points in time according to the ventilation procedure: T1, basal values before the treatment; T4, after voluntary hyperventilation; T6, at the time of stimulus delivery; T8, after ECT.

Abbreviations: ASA, American Society of Anesthesiologists physical status classification system; ASA I, normal healthy patients; ASA II, patients with mild systemic disease; ASA III, patients with severe systemic disease; ASTI, time interval from the beginning of anesthesia administration until ECT stimulus application; EEG, electroencephalogram; ms, milliseconds; PSI, postictal suppression index; SD, standard deviation; SpO₂, oxygen saturation; TcPCO₂, transcutaneous carbon dioxide measures; VHV, voluntary hyperventilation during approximately 2 minutes.

In 4 sessions, $\text{SpO}_2 < 90\%$ was observed after the seizure, and these values recovered 4–5 seconds after restarting ventilation support. All 4 instances occurred in patients with baseline $\text{SpO}_2 < 95\%$ and long seizures; all were smokers, and one of these patients was obese. No other complications were noted.

Finally, in the 7 sessions where the patients were unable to cooperate with the 2-minute VHV, the mean post-ECT SpO_2 was 95.57% and TcPCO_2 monitoring showed higher values than baseline after anesthesia induction (Figure 1).

Additionally, the mean seizure duration was shorter (motor 19.14 ± 6.51 s and EEG 27.86 ± 6.33 s) than in the sessions of patients who cooperated in VHV (analyzed in Table 1), while the PSI was similar.

Discussion

The results of this modified ventilation protocol, including preoxygenation and 2-minute VHV, while avoiding vigorous BMV hyperventilation, were analyzed. These changes in the ventilation procedure were implemented due to the COVID-19 pandemic and effectively induced moderate hypocapnia without eliciting significant side effects.

The mean TcPCO_2 decreases after two minutes of VHV (-4.05 mmHg) and almost doubled the values of the one-minute VHV tested in a previous protocolized hyperventilation procedure (-2.61 mmHg).²⁰ This finding reinforces the notion that VHV performed actively by the patient before anesthesia induction is an important maneuver to decrease TcPCO_2 ²⁰ and suggests that a longer duration of VHV performance might further reduce the achieved TcPCO_2 values. In standard electroencephalography recordings, VHV for longer periods (usually approximately 3 minutes) was reported as a safe widespread epileptogenic activation maneuver for seizure provocation without significant side effects.²¹ Additionally, VHV has been allowed in EEG recommendations for COVID-19-negative patients or when the absence of seizures is suspected despite no prior testing being available.²²

In our study, a reduction of 2.22 mmHg from baseline was maintained until the stimulus application moment, with similar values to the 2.18 decrease reached at T3 in the previous PHV procedure.²⁰ This decrease in approximately 2 points from the patient's basal values was associated with reduced hypercapnia and lower TcPCO_2 over the whole session, as well as increased seizure duration and correlation with seizure quality indexes.²⁰

Furthermore, because some sites use different lengths of preoxygenation and others use patients self-hyperventilation,

and since it has been proposed that these maneuvers may allow for the elimination of BMV in some cases,⁵ the present study findings are reassuring and illustrate the effectiveness of these maneuvers in everyday clinical ECT practice in terms of ventilation gases and seizure parameters.

Desaturation can occur during ECT, especially in patients with risk factors (obesity,^{10,23,24} high seizure length,²³ baseline respiratory compromise¹⁰), and ventilation management is important to prevent this. Patient positioning, ventilation maneuvers, airway devices, and neuromuscular blocking agent recommendations have been reported to minimize desaturation incidence in morbidly obese patients.²⁴ Using our study's proposed ventilation approach, $\text{SpO}_2 < 90\%$ occurred in only 5.9% of sessions. However, in another recent study where 3–5 minute preoxygenation was performed with a nonrebreather mask while avoiding BMV hyperventilation before the stimulus, SpO_2 decreased below 85% during the apneic period in 51/106 (48.1%) of the patients, and BMV was required to recover adequate saturations.¹⁰ Of note, CO_2 was not measured, so the incidence of hypercapnia could not be quantified, but EEG seizure duration was found to be slightly reduced.¹⁰

Some limitations of this study merit discussion. The study described the results of the modified ECT protocol in our unit; however, the changes in ventilation procedures applied are easy and replicable in other centers, and they are applicable even if CO_2 monitoring is not available. Analyses were exploratory and could be underpowered because of the relatively small sample size, and due to the observational design there was not a proper comparison group.

Conclusion

Our findings suggest that preoxygenation and 2 minutes of VHV is useful and well tolerated during the COVID-19 pandemics because, in addition to minimize BMV hyperventilation, it still induces moderate hypocapnia, which has been tied to seizure optimization and less hypercapnia during the apnea period in ECT sessions. Additionally, the results strengthen the importance of preoxygenation²⁴ and support the role of VHV, the impact of ventilation in gas dynamics during ECT sessions,^{20,25} and the relevance of CO_2 and O_2 values in the obtained seizure characteristics.⁸

Acknowledgments

We appreciate the participation from all the patients, their relatives and the staff from the ECT Unit of Bellvitge University Hospital. We also thank the CERCA Programme/ Generalitat de Catalunya for institutional support.

Disclosure

Dr José Manuel Menchón reports personal fees from Janssen, personal fees from AbBiotics, outside the submitted work. The authors report no other conflicts of interest in this work.

References

- Sienaert P, Lambrichts S, Popleu L, Van Gerven E, Buggenhout S, Bouckaert F. Electroconvulsive therapy during COVID-19-times: our patients cannot wait. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(7):772–775. doi:10.1016/j.jagp.2020.04.013
- Espinoza RT, Kellner CH, McCall WV. Electroconvulsive therapy during COVID-19: an essential medical procedure-maintaining service viability and accessibility. *J ECT*. 2020;36(2):78–79. doi:10.1097/YCT.0000000000000689
- Tor PC, Phu AHH, Koh DSH, Mok YM. Electroconvulsive therapy in a time of coronavirus disease. *J ECT*. 2020;36(2):80–85. doi:10.1097/YCT.0000000000000690
- APA. Practice Guidance for COVID-19. 2020. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/covid-19-coronavirus/practice-guidance-for-covid-19>. Accessed December 18, 2020.
- Lapid MI, Seiner S, Heintz H, et al. Electroconvulsive therapy practice changes in older individuals due to COVID-19: expert consensus statement. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(11):1133–1145. doi:10.1016/j.jagp.2020.08.001
- Martínez Amorós E, Urretavizcaya M Recomendaciones generales de la SEPBA para adaptar la práctica de la terapia electroconvulsiva durante la pandemia de COVID-19. <https://sepb.es/webnew/wp-content/uploads/2020/05/TEC-COVID.pdf>. 2020. Accessed July 10, 2020.
- Thiruvankatarajan V, Dharmalingam A, Armstrong-Brown A, Weiss A, Waite S, Van Wijk R. Uninterrupted anesthesia support and technique adaptations for patients presenting for electroconvulsive therapy during the COVID-19 era. *J ECT*. 2020;36(3):156–157. doi:10.1097/YCT.0000000000000707
- Gómez-Arnau J, de Arriba-arnau A, Correas-Lauffer J, Urretavizcaya M. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;50:54–62. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.09.003
- Flexman AM, Abcejo AS, Avitsian R, et al. Neuroanesthesia practice during the COVID-19 pandemic: recommendations from Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (SNACC). *J Neurosurg Anesthesiol*. 2020;32(3):202–209. doi:10.1097/ANA.0000000000000691
- Luccarelli J, Fernandez-Robles C, Fernandez-Robles C, et al. Modified anesthesia protocol for electroconvulsive therapy permits reduction in aerosol-generating bag-mask ventilation during the COVID-19 pandemic. *Psychother Psychosom*. 2020:1–6. doi:10.1159/000509113.
- International Society for ECT and Neurostimulation (ISEN). COVID-19 and ECT. 2020. Available from: <https://isen-ect.org/sites/default/files/ISEN.COVID19.letter.pdf>. Accessed August 11, 2020.
- de Arriba-arnau A, Dalmau Llitjos A, Soria V, Menchón JM, Urretavizcaya M. Adaptation of ventilation in ECT sessions during the COVID-19 pandemic. *J ECT*. 2021;00(00):00. doi:10.1097/YCT.0000000000000748
- Gil-Badenes J, Valero R, Valenti M, et al. Electroconvulsive therapy protocol adaptation during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. 2020;276:241–248. doi:10.1016/j.jad.2020.06.051
- Montero Feijoo A, Maseda E, Adalia Bartolomé R, et al. Practical recommendations for the perioperative management of the patient with suspicion or serious infection by coronavirus SARS-CoV. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020;67(5):253–260. doi:10.1016/j.redar.2020.03.003
- Petrides G, Fink M. The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther*. 1996;12(3):138–146.
- Martin DM, Gálvez V, Lauf S, et al. The clinical alliance and research in electroconvulsive therapy network. *J ECT*. 2017;1. doi:10.1097/YCT.0000000000000435
- Nobler MS, Sackeim HA, Solomou M, Luber B, Devanand DP, Prudic J. EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol Psychiatry*. 1993;34(5):321–330.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing [Website]*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.r-project.org/>. Accessed March 4, 2020.
- RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R [Website]*. Boston, MA: RStudio, PBC; 2020. Available from: <http://www.rstudio.com/>. Accessed March 4, 2020.
- de Arriba-arnau A, Dalmau A, Soria V, et al. Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2017;217:225–232. doi:10.1016/j.jad.2017.04.007
- Kane N, Grocott L, Kandler R, Lawrence S, Pang C. Hyperventilation during electroencephalography: safety and efficacy. *Seizure*. 2013;23(2):129–134. doi:10.1016/j.seizure.2013.10.010
- Vidaurre J, Islam MP, Mytinger JR. Pediatric EEG and the COVID-19 pandemic: can we develop a safe transition pathway to reopen our laboratories? *J Pediatr Epilepsy*. 2020;09(02):029–030. doi:10.1055/s-0040-1712911
- Surve R, Bansal S, Sriganesh K, Subbakrishna DK, Thirthalli J, Umamaheswara Rao GS. Incidence and risk factors for oxygen desaturation during recovery from modified electroconvulsive therapy: a prospective observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(1):99–103. doi:10.4103/0970-9185.150555JOACP-31-99
- Koyama Y, Tsuzaki K, Suzuki T, Ozaki M, Saito S. Prevention of oxygen desaturation in morbidly obese patients during electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2020;36(3):161–167. doi:10.1097/YCT.0000000000000664
- Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A. New evidence for seizure quality improvement by hyperoxia and mild hypocapnia. *J ECT*. 2014;30(4):287–291. doi:10.1097/YCT.0000000000000109

Neuropsychiatric Disease and Treatment

Dovepress

Publish your work in this journal

Neuropsychiatric Disease and Treatment is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical or pre-clinical studies on a range of neuropsychiatric and neurological disorders. This journal is indexed on PubMed Central, the ‘PsycINFO’ database and CAS, and

is the official journal of The International Neuropsychiatric Association (INA). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/neuropsychiatric-disease-and-treatment-journal>

Material suplementario

Table S1 Results of the fixed effects of the mixed linear regression exploring TcPCO₂ changes after each ECT session, taking into account the interaction between time of assessment and cooperation with the voluntary hyperventilation procedure.

	<i>Est</i>	<i>SE</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p-value</i>
Intercept	35.27	2.34	27.045	15.07	<0.0001
N. of ECT sessions	0.13	0.06	555.51	2.11	0.035
T2	-0.84	1.62	551.90	-0.52	0.604
T3	0.69	1.68	551.97	0.41	0.683
T4	0.54	1.68	551.97	0.32	0.746
T5	1.08	1.62	551.90	0.67	0.506
T6	1.03	1.62	551.90	0.63	0.526
T7	3.69	1.62	551.90	2.28	0.023
T8	12.30	1.62	551.90	7.61	<0.0001
Cooperation with VHV	3.65	1.25	552.73	2.91	0.004
T2*Cooperation	0.63	1.71	551.90	0.37	0.711
T3*Cooperation	-2.91	1.77	551.97	-1.64	0.101
T4*Cooperation	-4.65	1.77	551.97	-2.62	0.009
T5*Cooperation	-3.88	1.72	551.91	-2.26	0.024
T6*Cooperation	-3.12	1.71	551.90	-1.82	0.069
T7*Cooperation	-2.68	1.71	551.90	-1.56	0.118
T8*Cooperation	-2.58	1.72	551.90	-1.50	0.134

Abbreviations: df, degrees of freedom; ECT, Electroconvulsive therapy, Est, estimate; min, minutes; SE, Standard error.

Notes: Transcutaneous carbon dioxide measure times considered (T1-T8) throughout the ECT session. Estimates for T2-T8 are shown as T1 was considered the reference category.

T1, basal values of TcPCO₂ before the treatment session; T2, during preoxygenation and at the beginning of voluntary hyperventilation; T3, at the end of voluntary hyperventilation and beginning of anesthesia induction; T4, minimum value achieved after the 2-min voluntary hyperventilation (VHV); T5, after manual ventilation assistance performed avoiding vigorous hyperventilation, once the patient is asleep; T6, values at the moment of ECT stimulus delivery; T7, values at the end of the seizure; T8, post-ECT period value after patient's recovery of autonomous breathing and consciousness and at the time of transferring the patient to the recovery room.

4.6. Estudio 6

Objetivo 2: Estudiar la reducción de la amplitud de pulso del estímulo eléctrico administrado para disminuir el umbral convulsivo y optimizar la carga administrada sin modificar la eficacia del tratamiento.

Estudio 6. <i>Similar clinical improvement of depression using 0.5-ms and 1-ms pulse widths in bilateral electroconvulsive therapy</i>

ANTECEDENTES Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO

Existe un creciente interés en el estudio de la disminución de la amplitud de pulso del estímulo aplicado en las sesiones de TEC por su potencial de disminución de los efectos cognitivos del tratamiento, aunque hay hallazgos controvertidos sobre su utilidad en la TEC bilateral. Hay poco conocimiento basado en la evidencia científica disponible respecto al uso del ancho de pulso de 0,5 ms en la TEC bilateral. En cambio, su uso está extendido debido a que la extrapolación de lo que se conoce de otros modos de aplicación de la TEC (por ejemplo, el pulso ultrabreve en el tratamiento unilateral), y que sugeriría que el uso de 0,5 ms podría mantener la eficacia, pero disminuyendo los efectos cognitivos del tratamiento. Ningún estudio previo ha comparado los efectos clínicos del pulso de 0,5 ms respecto al estándar de 1 ms en el tratamiento con localización de electrodos bifrontotemporal en depresión.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue comparar la amplitud de pulso de 0,5 ms respecto a 1 ms para objetivar las diferencias y similitudes de los resultados en cuanto a la eficacia del curso de tratamiento (disminución en las puntuaciones de depresión, tasas de respuesta y remisión) y el número de sesiones de tratamiento necesarias para lograr una respuesta antidepresiva.

MÉTODO

Se analizaron retrospectivamente noventa y cuatro pacientes con depresión mayor unipolar tratados con TEC bilateral aguda. Se recogieron datos clínicos y de la TEC de pacientes consecutivos tratados con TEC administrada con 0,5 ms de amplitud de pulso del estímulo (n = 47) y pacientes emparejados por edad y sexo tratados con pulso de 1 ms. Las evaluaciones tanto de los síntomas y el cribado cognitivo global pre y post TEC, así como las valoraciones semanales de la Escala de

Hamilton para la Depresión fueron administradas por psiquiatras entrenados. Se comparó la eficacia y el número de sesiones de tratamiento entre los dos grupos de distinta amplitud de pulso. El ancho de pulso se exploró también como un predictor de la disminución media en la Escala de Hamilton y el número de sesiones de tratamiento mediante modelos de regresión.

RESULTADOS

No hubo diferencias en las características basales de los grupos al inicio del estudio. No se encontraron diferencias significativas entre el pulso de 0,5 y 1 ms en la disminución media de puntuación en la Escala de Hamilton ($25,85 \pm 7,79$ frente a $24,33 \pm 6,99$, respectivamente), la tasa de respuesta (95,7% frente a 97,9%), la tasa de remisión (87,2% frente a 80,9%) ni la media número de sesiones de tratamiento ($11,28 \pm 3,85$ frente a $11,34 \pm 3,36$).

La carga en la primera y última sesión del curso de tratamiento con TEC fue más baja en el grupo de 0,5 ms, pero sin llegar a ser estas diferencias a ser estadísticamente significativas respecto al grupo de 1 ms (carga inicial: $143,76 \pm 63,05$ frente a $164,37 \pm 68,64$ respectivamente; carga en la sesión final: $264,32 \pm 124,92$ frente a $301,99 \pm 153,99$ respectivamente). La mejoría en las puntuaciones del mini-mental post-TEC respecto a los valores pre-TEC, también fueron mayores en el grupo de 0,5 ms, pero sin significación estadística ($2,89 \pm 6,07$ en el pulso de 0,5 ms frente a $0,79 \pm 3,92$ en el pulso de 1 ms).

La duración y gravedad del episodio y la TEC previa predijeron una disminución de la puntuación en la Escala de Hamilton. La gravedad al inicio del estudio y la sexta sesión, el método de dosificación (titulación o dosis prefijada) y la carga en la última sesión predijeron el número de sesiones de tratamiento necesarias. La amplitud de pulso no fue significativa en los modelos de regresión como predictor de resultados.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio sugieren que ambos pulsos funcionan de manera similar en la TEC bilateral para la depresión, lo que resulta en una eficacia antidepresiva equivalente y un número de sesiones de tratamiento necesarias parecido. El uso de la amplitud de pulso de 0,5 ms podría tener un lugar importante en la terapéutica psiquiátrica, sobre todo si futuros estudios demuestran su posible ventaja a nivel cognitivo sobre otros pulsos breves como el 1 ms.



Similar clinical improvement of depression using 0.5-ms and 1-ms pulse widths in bilateral electroconvulsive therapy

Aida de Arriba-Arnau^{1,2} · Virginia Soria^{1,2,3} · Neus Salvat-Pujol^{1,2} · José M. Menchón^{1,2,3} · Mikel Urretavizcaya^{1,2,3}

Received: 19 July 2019 / Accepted: 23 November 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

There is a lack of research regarding 0.5-ms pulse width (PW) in bilateral electroconvulsive therapy (ECT). The aim of this study was to compare the efficacy and number of treatment sessions between groups receiving 0.5-ms and 1-ms PW ECT. Ninety-four patients with unipolar major depression treated with acute bilateral ECT were analysed retrospectively, grouped as consecutive patients treated with 0.5-ms PW ECT ($n=47$), and age- and sex-matched patients treated with 1-ms PW ECT. Clinical and ECT data were extracted from clinical records. Symptom evaluations and global cognitive screening at baseline and post-ECT were administered by trained psychiatrists. The Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-21) was rated weekly. Efficacy and number of treatment sessions were compared between groups. PW was explored as a predictor of mean decrease in HDRS and number of treatment sessions by regression models. Group characteristics did not differ at baseline. The mean decrease in HDRS in the 0.5- and 1-ms PW [25.85 (7.79) vs. 24.33 (6.99), respectively], response (95.7% vs. 97.9%), remission (87.2% vs. 80.9%) and mean number of treatment sessions [11.28 (3.85) vs. 11.34 (3.36)] were not significantly different. Episode duration and severity, and previous ECT predicted HDRS decrease. Severity at baseline and the 6th session, the dosing method and the last ECT treatment dose predicted the number of treatment sessions needed. PW was not significant in the regressions models. The results suggest that both PWs perform similarly in bilateral ECT for depression, resulting in equivalent antidepressant efficacy and number of treatment sessions needed.

Keywords Unipolar depression · Major depression · Electroconvulsive therapy (ECT) · Pulse width · Brief pulse · Antidepressant

Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) has a significant role in the treatment of psychiatric disorders [1–4]. It has especially high efficacy in major depression episodes showing a strong antidepressant effect [2, 4] and offering a significant improvement in health-related quality of life [5]. The ECT technique has improved notably as a result of modifications

to the procedure and individualization of treatment [6–9]. There has been growing interest in the use of briefer pulse widths (PWs) [8], although the optimal PW is still an unresolved issue [10]. It remains controversial whether there is a real boundary or a continuum of increasing efficacy and adverse effects with increasing PW [11].

Ultra-brief pulse ECT not only has shown fewer cognitive side effects than brief pulse [9], but also it may have less antidepressant efficacy and speed of response, possibly requiring a higher number of treatment sessions to yield the same antidepressant results [11–13]. However, there is little evidence comparing ultra-brief and brief pulses in bilateral ECT. In fact, some concerns arise from a study that reported the relative inefficacy of ultra-brief bilateral ECT (only 35% remission rate) [9], although this was not found in other studies [14, 15].

The cutoff between ultra-brief and brief pulse ECT has been considered 0.5 ms. It has been proposed that a 0.5-ms PW behaves similarly to an ultra-brief pulse [11] because

✉ Mikel Urretavizcaya
murretavizcaya@bellvitgehospital.cat

¹ Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) Neurosciences Group - Psychiatry and Mental Health, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

³ Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

0.5-ms PWs and 0.25–0.3 ms have similar seizure thresholds [9, 14, 16–18] and remission rates but lower than that of brief pulse reports wider than 0.5-ms PW.

In one bilateral ECT study, equivalent efficacy and good response rates were also found when comparing 0.5-ms PWs and 0.25 ms [15]. However, both 0.5-ms and ultra-brief pulse ECT need a higher number of treatments [15, 16] than treatments with PWs wider than 0.5 ms.

It is unclear which PW should be used as first-line treatment [10, 11] during an acute ECT treatment course; it has been reported that a 0.5-ms PW might be more efficient than a 1-ms PW in bilateral ECT [19], but further research comparing clinical outcomes of these two treatment modalities is lacking. The aim of this study is to compare the outcomes of 0.5-ms and 1-ms pulse width ECT in an age- and gender-matched sample of patients with major depressive disorder (MDD) who were treated with bilateral ECT. We hypothesize that if 0.5-ms PW treatment behaves similarly to ultra-brief PW treatment as proposed previously [11], then we would find differences in efficacy (decrease in depression scores, response and remission rates) and number of ECT treatment sessions needed to achieve an antidepressant response between groups.

Materials and methods

Study sample

Demographic, clinical, and ECT treatment-related data were collected from clinical files, electronic records and the ECT protocol of the Psychiatry Department of Bellvitge University Hospital (Hospitalet de Llobregat, Barcelona), a tertiary hospital with an ECT unit for inpatients and outpatients. A retrospective naturalistic study was conducted including depressive patients treated with ECT in the index episode with a 0.5-ms PW pre-set program after the ECT unit began to use it as first option. Forty-seven consecutive patients treated with 0.5-ms PW from 2013 to 2018 were compared with an age- and sex-matched group of 47 patients treated with 1-ms PW. The total sample size was 94 patients.

Patients were selected if their age was over 18 years; they were diagnosed according to DSM-IV-TR criteria for MDD unipolar type, and they were treated with an acute course of bilateral ECT. Patients were not included if they presented comorbid axis I or II disorders (except nicotine dependence) or had past or current major neurological illness or injury, such as mental retardation or dementia.

ECT indication was determined by the patient's treating psychiatrist. Written informed consent was obtained from all patients or their relatives. The study was approved by Bellvitge University Hospital Clinical Research Ethics Committee.

ECT treatment protocol

The practice of ECT was based on the standard protocol of the hospital, and ECT was applied according to the APA Task Force on ECT [10] and the Spanish Consensus on ECT [20].

ECT was administered using the brief pulse constant-current device Thymatron System IV (Somatics, Inc., Lake Bluff, Ill), and bilateral (standard bifrontotemporal [10]) electrode placement was used in all patients. Delivered stimulus parameters were in accordance with the device's bipolar square wave pre-set programs of 0.5-ms or 1-ms PW. ECT was administered 2 or 3 times per week according to patients' clinical needs.

The initial stimulus intensity was set up according to the patient's treating psychiatrist either by a dose pre-selected by the 'half age method' [21] or by seizure threshold determination at the first session and a stimulus intensity administered 1.5–2.5 times above patient's seizure threshold. Stimulus intensity was individually adjusted over the ECT course as needed: according to seizure duration, adequate morphology [22], and the patient's clinical evolution. If seizure quality had significantly decreased compared to the previous sessions of the same patient or there was a failure to induce an adequate seizure, then the stimulus intensity was raised. A maximum of three re-stimulations were allowed in each treatment session.

The length and characteristics of the seizure were determined by a 2-channel electroencephalogram (EEG). Motor seizure length was also recorded.

Anesthesia was induced with intravenous thiopental (1.5–2.5 mg/kg), and succinylcholine (0.5–1 mg/kg) was used for muscle relaxation. During treatment sessions, blood pressure, heart rate and ventilation were routinely monitored before, during and after the session, and ventilation assistance was provided. Patients were pre-oxygenated and hyperventilated with a valve mask and 100% oxygen.

Concomitant psychotropic medications were not withdrawn and were prescribed by the patient's treating psychiatrist. Benzodiazepines were maintained at the lowest dose tolerated during the treatment course. The end of the ECT course was based on the clinical judgement of the patient's psychiatrist according to clinical response; usually, the treatment was followed until the patient was asymptomatic or until an improvement plateau was reached. Patients underwent a minimum of 6 sessions before stopping ECT due to a lack of response.

Measures

Subject sociodemographic data (age, gender) and clinical variables (diagnosis according to MDD DSM-IV-TR criteria and melancholic and psychotic symptoms specifiers, illness and index episode characteristics, substance use, comorbid medical conditions, concomitant medications, anesthesia and ECT parameters) were collected from patients' medical records.

Clinical evaluations

Mood ratings and cognition tests were routinely collected by a trained psychiatrist before starting ECT and after the last ECT treatment session and included the severity of depression, assessed using the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21) [23, 24] and the Clinical Global Impressions Scale (CGI) [25]; the psychomotor disturbance, measured by the CORE system [26, 27]; cognitive status, using the Spanish version and adaptation of the Mini-Mental State Examination (MEC-35) [28, 29]; and functional status, assessed using the Spanish version of the Global Assessment of Function (GAF) [30]. Changes in symptom severity were assessed weekly throughout the course of ECT using the HDRS-21.

Treatment response was defined as a score reduction of at least 50% from the baseline HDRS-21 score. Remission was defined as an HDRS-21 score of ≤ 7 in two consecutive evaluations [31, 32]. A score reduction of 30% from the baseline HDRS-21 score [33] after 6 ECT sessions was considered as an early improvement.

Statistical methods

The normality of the variables was examined by distributions and normality tests (Kolmogorov–Smirnov). To compare clinical characteristics and explore the mean effects of each PW group (0.5 ms vs. 1 ms) on ECT outcome's continuous variables, we used a *t* test for independent measures and the Mann–Whitney U test when variables did not follow a normal distribution. Chi-squared tests were used for categorical variables. *t* test for paired measures and the Wilcoxon test were used to compare measures before and after ECT.

To examine predictors of ECT outcomes, associations between outcome measures and hypothesized patient- and treatment-related candidate variables (age at onset, illness duration (γ), number of previous episodes, episode severity, episode duration, melancholic features, psychotic features, psychomotor disturbances, treatment resistance, previous courses of ECT (yes or no), anesthetic dose,

stimulus dose at first and last session, dosing method, number of sessions, HDRS at baseline and at the sixth session, and stimulus PW) were calculated using bivariate correlations.

Two separate multiple regression analyses were conducted using HDRS decrease from baseline and the number of ECT treatments needed as outcome variables. Significant variables in correlation analyses were entered into a hierarchical linear regression model as predictor variables, along with variables reported to influence ECT outcomes from the previous literature.

In the regression of the HDRS score decrease from baseline as outcome variable, the following variables were entered in the regression according to their association reported in prior studies: age [34–37], episode duration [35, 38–42], psychotic features [35–37, 43–45], treatment resistance [35, 38, 46], number of treatments [42], baseline symptom severity [36, 40, 41, 47], psychomotor disturbance [45, 48], early response by the 6th treatment session [47, 49], and PW [9, 50].

For the number of ECT sessions analysis, the following predictor variables were used according to their reported association in the prior literature: psychotic features [44, 51], dosing method [52], age [50, 53], PW [9, 15, 50, 54], and baseline HDRS score [47].

Covariates (age, gender) and candidate predictor variables that were significantly correlated with outcome variables and/or supported by previous evidence were entered together in one block. PW was entered in a separate second block.

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows v.21.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The level of statistical significance was set at $p < 0.05$ (bilateral).

Results

Sample characteristics

The sample age range was from 40 to 85 years, with a predominance of women. The demographic, clinical, treatment and ECT characteristics of the sample are shown in Table 1. There were no differences between PW groups regarding any of the variables before starting the ECT treatment.

Outcomes of ECT

There was a 96.8% response and an 84% remission rate in the sample. Similar responses and remission rates, and decreases in depressive symptoms and the number of ECT sessions needed were found when compared between the 0.5- and 1-ms PW groups. There was no statistically

Table 1 Patients' demographic, clinical and ECT characteristics and comparisons between 1- and 0.5-ms pulse width groups before ECT

Variables	Whole sample (<i>n</i> =94)	1 ms pulse width (<i>n</i> =47)	0.5 ms pulse width (<i>n</i> =47)	<i>p</i> value
Demographic characteristics				
Age, mean (SD), years	67.34 (9.96)	67.38 (9.81)	67.30 (10.20)	0.967 ^a
Female, <i>n</i> (%)	66 (70.2%)	33 (70.2%)	33 (70.2%)	1.000 ^b
Clinical characteristics				
<i>Psychiatric diagnosis and illness course</i>				
Major depressive disorder	94 (100%)	47 (100%)	47 (100%)	1.000 ^b
Single episode, <i>n</i> (%)	8 (8.5%)	4 (8.5%)	4 (8.5%)	1.000 ^b
Recurrent, <i>n</i> (%)	86 (91.5%)	43 (91.5%)	43 (91.5%)	
Age at onset, mean (SD), years	47.10 (15.96)	45.83 (16.13)	48.39 (15.85)	0.442 ^a
Total illness duration, mean (SD), years	19.86 (14.77)	19.33 (15.69)	20.36 (13.99)	0.743 ^c
Number of previous depressive episodes, mean (SD)	3.56 (2.39)	3.74 (2.6)	3.37 (2.16)	0.675 ^c
Previous ECT, (% yes)	46 (48.9%)	24 (51.1%)	23 (47.8%)	0.837 ^b
<i>Current episode</i>				
Total episode duration, median (min–max), weeks	15 (2–364)	12 (2–364)	20 (2–104)	0.356 ^c
<i>Severity</i>				
Mild, <i>n</i> (%)	0	0	0	0.502 ^b
Moderate, <i>n</i> (%)	9 (9.6%)	6 (12.8%)	3 (6.4%)	
Severe without psychotic features, <i>n</i> (%)	44 (46.8%)	21 (44.7%)	23 (48.9%)	
Severe with congruent psychotic features, <i>n</i> (%)	28 (29.8%)	12 (25.5%)	16 (34.0%)	
Severe with non-congruent psychotic features, <i>n</i> (%)	13 (13.8%)	8 (17.0%)	5 (10.6%)	
Psychotic symptoms, <i>n</i> (%)	42 (44.7%)	21 (44.7%)	21 (44.7%)	1.000 ^b
Melancholic symptoms, <i>n</i> (%)	92 (97.9%)	45 (95.7%)	47 (100%)	0.495 ^b
<i>Treatment resistance (Thase)^c</i>				
Stage 0	2 (2.1%)	2 (4.3%)	0	0.202 ^b
Stage I	11 (11.7%)	7 (14.9%)	4 (8.5%)	
Stage II	13 (13.8%)	6 (12.8%)	7 (14.9%)	
Stage III	56 (59.6%)	29 (61.7%)	27 (57.4%)	
Stage IV	12 (12.8%)	3 (6.4%)	9 (19.1%)	
Stage V	0	0	0	
Treatment-resistant depression ^f , <i>n</i> (%)	68 (72.3%)	32 (68.1%)	36 (76.6%)	0.490 ^b
<i>Pharmacological treatment during ECT</i>				
Antidepressants, <i>n</i> (% yes)	93 (98.9%)	46 (97.9%)	47 (100%)	1.000 ^b
Antipsychotics, <i>n</i> (% yes)	66 (70.2%)	34 (72.3%)	32 (68.1%)	0.822 ^b
Mood stabilizers ^d , <i>n</i> (% yes)	11 (11.7%)	5 (10.6%)	6 (12.8%)	1.000 ^b
Benzodiazepines/Z-drugs, <i>n</i> (% yes)	79 (84.0%)	41 (87.2%)	38 (80.9%)	0.574 ^b
<i>Evaluations pre-ECT</i>				
HDRS-21 at baseline, mean (SD)	29.86 (6.33)	29 (5.32)	30.67 (7.12)	0.211 ^a
<i>Clinical global impression at baseline</i>				
Moderately ill	15 (16%)	9 (19.1%)	6 (12.8%)	0.795 ^b
Markedly ill	40 (42.6%)	18 (38.3%)	22 (46.8%)	
Severely ill	37 (39.4%)	19 (40.4%)	18 (38.3%)	
Among the most extremely ill patients	2 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	
CORE system score at baseline, mean (SD)	17.44 (8.92)	17.26 (9.04)	17.61 (8.93)	0.869 ^a
MEC-35 at baseline, mean (SD)	27.98 (5.89)	27.97 (4.78)	28 (6.69)	0.613 ^c
GAF at baseline, mean (SD)	36.61 (9.39)	37.07 (9.4)	36.17 (9.45)	0.907 ^c
Characteristics of ECT treatment parameters				
Stimulus intensity first session (mC), mean (SD)	154.06 (66.34)	164.37 (68.64)	143.76 (63.05)	0.153 ^c
Stimulus intensity last ECT session (mC), mean (SD)	282.94 (140.53)	301.99 (153.99)	264.32 (124.92)	0.255 ^c
<i>Anesthetic agent</i>				

Table 1 (continued)

Variables	Whole sample (<i>n</i> =94)	1 ms pulse width (<i>n</i> =47)	0.5 ms pulse width (<i>n</i> =47)	<i>p</i> value
Thiopentone, <i>n</i> (%)	91 (96.8%)	45 (95.7%)	46 (97.9%)	0.603 ^b
Propofol, <i>n</i> (%)	2 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	
Etomidate, <i>n</i> (%)	1 (1.1%)	1 (2.1%)	0	
Mean anesthetic dose (mg), mean (SD)	172.89 (51.91)	171.28 (45.51)	174.49 (58.07)	0.722 ^c

MDD major depressive disorder, *HDRS-21* Hamilton Depression Rating Scale 21 items, *SD* standard deviation, *ECT* electroconvulsive therapy, *GAF* Global Assessment of Function, *mC* millicoulombs, *MEC-35* Spanish version and adaptation of the Mini-Mental State Examination, *m* milliseconds

^aStudent's *t* test

^b χ^2 test

^cMann–Whitney U

^dMood stabilizers: lithium (5), valproate (1), lamotrigine (1), carbamazepine (1), gabapentin (2)

^eCriteria for treatment resistance as assessed by the Thase and Rush staging method [55] were as follows: Non-resistant or any medication trials, to date, judged to be adequate (Stage 0); Failure of at least one adequate trial of one major class of antidepressant (Stage I); Failure of at least two adequate trials of at least two distinctly different classes of antidepressants (Stage II); Stage II resistance plus failure of an adequate trial of a tricyclic antidepressant or a first augmentation strategy (lithium or thyroid hormone) (Stage III); Stage III resistance plus failure of an adequate trial of an MAOI or a second augmentation strategy (Stage IV); and Stage IV resistance plus failure of an adequate course of bilateral electroconvulsive therapy (Stage V)

^fPatients were considered to be resistant if they reached Thase and Rush Stage 3 or higher [56]

Table 2 Outcomes of ECT treatment comparing groups of subjects treated with 1-ms and 0.5-ms pulse width ECT

Outcome variables	Whole sample (<i>n</i> =94)	1 ms pulse width (<i>n</i> =47)	0.5 ms pulse width (<i>n</i> =47)	<i>p</i> value
Post-ECT evaluations				
Clinical global impression after ECT				
Normal, not ill at all	47 (50%)	21 (44.7%)	26 (55.3%)	0.393 ^{b*}
Borderline, mentally ill	28 (29.8%)	17 (36.2%)	11 (23.4%)	
Mildly ill	12 (12.8%)	4 (8.5%)	8 (17%)	
Moderately ill	7 (7.4%)	5 (10.6%)	2 (4.3%)	
HDRS-21 post-ECT, mean (SD)	4.88 (4.41)	5.04 (4.44)	4.72 (4.42)	0.477 ^c
% HDRS decrease, mean (SD)	83.37% (14.65)	82.40% (15.63)	84.32% (13.71)	0.444 ^c
Raw HDRS decrease, mean (SD)	25.10 (7.41)	24.33 (6.99)	25.85 (7.79)	0.324 ^a
MEC-35 after ECT, mean (SD)	30.10 (4.65)	29.33 (5.18)	30.86 (3.83)	0.248 ^c
MEC-35 change, mean (SD)	2.05 (5.38)	0.79 (3.92)	2.89 (6.07)	0.213 ^c
Clinical efficacy measures				
Response criteria, <i>n</i> (% yes)	91 (96.8%)	46 (97.9%)	45 (95.7%)	1.000 ^b
Early improvement criteria at 6th ECT, <i>n</i> (% yes)	26 (27.7%)	14 (29.8%)	12 (25.5%)	0.815 ^{b*}
Remission criteria by HDRS < 7, <i>n</i> (% yes)	79 (84%)	38 (80.9%)	41 (87.2%)	0.574 ^b
ECT outcomes				
Number of ECT sessions, mean (SD)	11.31 (3.59)	11.34 (3.36)	11.28 (3.85)	0.503

HDRS-21 Hamilton Depression Rating Scale 21 items, *SD* standard deviation, *ECT* electroconvulsive therapy, *GAF* Global Assessment of Function, *mC* millicoulombs, *MEC-35* Spanish version and adaptation of the Mini-Mental State Examination

^aStudent's *t* test

^b χ^2 test

^cMann–Whitney U

*Fisher exact test

significant difference in the variables between groups in terms of efficacy or cognitive tolerance. The results are shown in Table 2.

There was a significant decrease from baseline in HDRS, CGI and CORE scores and an improvement in GAF scores after ECT in all groups (all *p* < 0.001).

Although global cognitive screening results did not show differences between groups after ECT (Table 2), the increase in MEC scores from baseline was significant in 0.5-ms PW group ($p=0.003$), while there were no statistically significant differences in MEC scores before and after ECT in 1-ms group ($p=0.419$).

Clinical predictors of ECT outcomes

Correlation analyses

We analysed the association between a decrease in depressive symptoms and candidate predictor variables. A decrease in depressive symptoms was negatively correlated with episode duration ($r=-0.259$; $p=0.012$) treatment resistance ($r=-0.330$; $p=0.001$), previous ECT ($r=-0.240$; $p=0.021$), and positively correlated with age of onset ($r=0.207$; $p=0.048$), HDRS at baseline ($r=0.806$; $p=0.000$), CORE at baseline ($r=0.581$; $p=0.000$), HDRS score at the 6th session ($r=0.574$; $p=0.000$), and psychotic features ($r=0.548$; $p=0.000$). There were no other significant correlations.

The number of ECT sessions needed in the treatment course was associated with gender ($r=-0.204$; $p=0.049$), average anesthetic dose ($r=0.328$; $p=0.001$), stimulus dose at the last ECT session ($r=0.315$; $p=0.002$), HDRS score at the 6th session ($r=0.246$; $p=0.023$), and the titration dosing method ($r=0.218$; $p=0.035$). We found a significant positive correlation with the duration of hospitalization ($r=0.522$; $p=0.000$). There were no other significant correlations.

Regression analyses

The regression analyses of HDRS decreased as the outcome variable yields a significant model ($F=13.839$; $p=0.000$) with an R^2 of 0.742, where the HDRS before ECT treatment ($\beta=0.794$, $p=0.000$), the episode duration ($\beta=-1.450$, $p=0.009$), and history of previous ECT ($\beta=-2.737$, $p=0.044$) were significant predictors.

Results of regression analyses for candidate variables and the number of ECT treatments found a significant regression equation ($F=5.768$; $p=0.000$) with an R^2 of 0.378. The titration as initial dosing strategy ($\beta=1.859$, $p=0.018$), the HDRS before ECT treatment ($\beta=-0.174$, $p=0.040$), the dose of the last ECT treatment (mC) ($\beta=1.849$, $p=0.016$), and the HDRS score at 6th treatment session ($\beta=0.217$, $p=0.000$) were significant predictors of the number of ECT treatments.

Adding PW to the model in the second step of the regressions did not result in a significant change in R^2 either in depressive symptoms reduction model (0.742 vs. 0.743) or in number of ECT treatments model (0.378 vs. 0.378).

Identified predictors remained the same than the ones in the first step. PW did not stand out as a predictor in any of the analyses.

Discussion

In this study, bilateral ECT with pulse amplitude of 0.5 and 1.0 ms yielded similar treatment outcomes with similar decreases in the HDRS scores, similar high response and remission rates, and comparable mean numbers of ECT sessions. An improvement in global cognitive status was observed in both pulse width groups without post-ECT differences in MEC scores between both forms of ECT. There has been growing interest in studying the influence of changes in ECT parameters on treatment outcomes. Manipulation of specific parameters, such as PW, has resulted in reduction of adverse side effects while maintaining efficacy [8].

Most authors have used a PW cutoff of 0.5 ms to define the boundary between ultra-brief and brief pulse ECT, but a PW of 0.5 ms is sometimes considered ultra-brief and sometimes brief pulse [11]. Although it is questioned whether a 0.5-ms PW is similar enough to conventional ultra-brief pulses (0.25 or 0.3 ms) to warrant a designation of ultra-brief or otherwise, it is possible that a 0.5-ms PW looks enough like the standard brief PW (1–1.5 ms) to warrant a designation of brief pulse. It has also been proposed that there might be a smooth continuum of increasing efficacy and adverse effects with increasing PW and that defining a boundary cutoff may be arbitrary [11].

The fact that the Thymatron device uses a default setting of 0.5-ms PW and other devices include it as an option in their dosing tables suggests that 0.5 ms has probably been used as the standard of care in many units. However, despite the assumption that the 0.5-ms pulse has equivalent efficacy and lower cognitive side effects than the standard 1.0-ms pulse, it has not been properly studied.

There is a lack of research comparing a 0.5-ms PW with other traditional ultra-brief pulses in bilateral electrode placements. There is only a small retrospective study that showed equivalent efficacy between a 0.5-ms ($n=46$) and a 0.25-ms ($n=19$) PW in bilateral (bifrontotemporal) ECT, where response rates (75.6% and 73.6% for 0.5-ms and 0.25-ms PW, respectively) and remission rates (45.6% and 42.1% for 0.5-ms and 0.25-ms PW) were not significantly different [15]. In our study, the response rate (95.7%) and remission rate (87.2%) in the 0.5-ms PW group were higher than those in Niemantsverdriet et al. [15] and similar to the response and remission rates found in the 1.0-ms group of our study (96.8% and 84%, respectively).

In the present study, response and remission rates were higher than in previous studies that compared different

PWs in bilateral ECT [9, 15, 57]. Our outcomes are more similar to ECT courses with brief pulse bilateral ECT (response (98.2%) and remission (87.1%) rates in the CORE group [49], and others, such as 95.83% response rate before 12 sessions [58] and 74%, after 6 sessions [59]), indicating that our study sample behaved similarly to 1.0-ms PW ECT study samples in terms of clinical outcomes.

To the best of our knowledge, only one study compared a 0.5-ms PW with a 1.0-ms PW in bilateral electrode placement [60]. That study compared a 0.5-ms with a 1.0-ms PW in 24 patients using bilateral LART ECT. The results showed a better efficiency of the 0.5-ms PW, which yielded superiority in peak heart rate and seizure induction [60]. Apart from that study, to date, no research has studied clinical outcomes of 0.5-ms and wider brief pulse widths (1.0–1.5 ms) in bilateral ECT.

Scarce studies compare brief pulse widths with ultra-brief 0.25- or 0.3-ms pulse widths in bilateral ECT. Sackeim et al. [9] reported a 35% remission rate after 8.9 sessions in a small sample ($n = 23$ per group) comparing a 0.3-ms group with a 1.5-ms bilateral ECT group (65% remission). Remission rates (87.2%) in our study in the 0.5-ms PW group are more similar to the reported results of the 1.5-ms group than the 0.3-ms group in Sackeim's study.

Another study showed opposite results because it did not find differences when comparing 0.3-ms UB PW in right unilateral and bifrontal electrode placements; thus, it did not show an inferior effect of ultra-brief pulse in bilateral ECT, as suggested previously [14].

It has been proposed that 0.5-ms PWs differ little from ultra-brief pulse widths since the reported number of treatments needed using a 0.5-ms stimulus in different electrode placements were similar to the ones reported in ultra-brief studies, which in turn are higher than the number of treatments reported in studies using brief pulse stimuli [9, 11].

The mean number of ECT sessions needed in the present study (11.28 ± 3.85 in the 0.5-ms group and 11.34 ± 3.36 in the 1-ms group) was smaller than other ultra-brief studies that reported 13.7 ± 4.7 sessions in the 0.5-ms group and 17.6 ± 4.1 in the 0.25-ms group undergoing bilateral ECT [15].

However, our mean number of sessions was larger than in other bilateral brief pulse studies (5.4 ± 2.5 in bitemporal and 5.9 ± 2.5 in bifrontal ECT [58]; 7.8 ± 3.3 [49]; and 6.2 ± 2.4 in 1.5-ms PW ECT [9]) but larger than some ultra-brief ECT studies (8.9 ± 2.5 [9] and 10.08 in bifrontal ECT [14]).

Taking into account our findings, despite the 0.5-ms and 1.0-ms pulse groups yielding similar results and their similarity to other brief pulse results described in the previous literature, there are some aspects of our 0.5-ms PW results regarding stimulus efficiency that resemble briefer PWs.

There are some possible limitations of our study that merit discussion.

The retrospective design and the lack of patients' randomization to each PW treatment group are the major limitations of the study. However, the analysis of consecutive patients when 0.5-ms PW began to be used as a standard protocol in the ECT unit compared with the previous routine protocol with 1-ms PW ECT is a design that could partially address this issue. In addition, there were no significant differences between groups at baseline.

Further investigations are warranted to elucidate possible differences between these two pulse widths in other variables of interest that could not be collected in the present study because of its retrospective nature, such as more profound study of cognitive effects. The MEC-35 used as cognitive screening is a commonly used tool in the ECT field, although it is not the most appropriate measure of global cognition functioning to detect some cognitive domains that are known to be altered by ECT. Studies with cognitive side effects as the main outcome, including serial cognitive evaluations through neuropsychological testing and autobiographical memory, should be performed to be able to recommend 0.5 ms in front of 1 ms in brief pulse ECT protocols.

The sample size of our study might have reduced the statistical power to detect small effect sizes. Thus, this study provides novel preliminary information comparing 1-ms and 0.5-ms PW efficacy, number of sessions, dosage needed, and cognitive tolerance that must be interpreted with caution until they can be replicated with randomized clinical trials, including trials with larger samples. Finally, as our study was exploratory in nature, we did not correct for multiple testing [61], and the hypotheses generated should be tested in future confirmatory studies.

Conclusions

In conclusion, our study provides some preliminary information on a relevant issue in ECT treatment protocols: the election of which PW is applied. Our data suggest that 1-ms and 0.5-ms PWs are similar in terms of efficacy and number of treatment sessions in bilateral ECT. Therefore, with the discussion of the continuum or boundary between a brief and ultra-brief pulse yet to be elucidated, our results may indicate that a 0.5-ms pulse would perform similarly to a standard brief pulse of 1 ms.

Until randomized controlled trials comparing 0.5- and 1-ms PW outcomes are available, these preliminary results showing no differences in efficacy regarding 1 ms are reassuring for the clinicians who are using a pulse amplitude of 0.5 ms in bilateral ECT in their clinical practice.

These results might be relevant to consider in the treatment of MDD patients undergoing bilateral ECT, especially

if in future research, the 0.5-ms PW shows some cognitive advantage over the 1-ms PW.

Acknowledgements We would like to thank all the patients and staff from the ECT Unit of Bellvitge University Hospital and the nurses and physicians who helped in the collection of the data. We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Funding This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G (2019) ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 139(3):214–226. <https://doi.org/10.1111/acps.12994>
- Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S, McCall WV (2018) When all else fails. *Psychiatr Clin North Am* 41:355–371. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.002>
- Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M (2017) The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol* 15:359–371. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>
- UK ECT Review Group (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361:799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)
- Giacobbe P, Rakita U, Penner-Goeke K, Feffer K, Flint AJ, Kennedy SH, Downar J (2018) Improvements in health-related quality of life with electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J ECT* 34:87–94. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000486>
- Fond G, Bennabi D, Haffen E, Brunel L, Micoulaud-Franchi J-A, Loundou A, Lançon C, Llorca PM, Auquier P, Boyer L (2016) A Bayesian framework systematic review and meta-analysis of anesthetic agents effectiveness/tolerability profile in electroconvulsive therapy for major depression. *Sci Rep* 25(6):19847. <https://doi.org/10.1038/srep19847>
- Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM (2018) Electroconvulsive therapy in depression. *Psychiatr Clin North Am* 41:341–353. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.001>
- Peterchev AV, Rosa MA, Deng ZD, Prudic J, Lisanby SH (2011) ECT stimulus parameters: rethinking dosage. *J ECT* 26:159–174. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181e48165>
- Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, Berman RM, Brakemeier EL, Perera T, Devanand DP (2008) Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 1:71–83. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.03.001>
- APA (2001) The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for treatment, training, and privileging (a task force report of the American Psychiatric Association). American Psychiatric Association, Washington, DC
- Sienaert P, Spaans HP, Kellner CH (2018) Pulse width in electroconvulsive therapy: how brief is brief? *J ECT* 34:73–74. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000490>
- Verwijk E, Comijs HC, Kok RM, Spaans HP, Stek ML, Scherder EJ (2012) Neurocognitive effects after brief pulse and ultrabrief pulse unilateral electroconvulsive therapy for major depression: a review. *J Affect Disord* 140:233–243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.024>
- Tor P-C, Bautovich A, Wang M-J, Martin D, Harvey SB, Loo C (2015) A systematic review and meta-analysis of brief versus ultrabrief right unilateral electroconvulsive therapy for depression. *J Clin Psychiatry* 76:e1092–e1098. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09145>
- Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J (2010) Randomized comparison of ultra-brief bifrontal and unilateral electroconvulsive therapy for major depression: cognitive side-effects. *J Affect Disord* 122:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.011>
- Niemantsverdriet L, Birkenhäger TK, Van Den Broek WW (2011) The efficacy of ultrabrief-pulse (0.25 millisecond) versus brief-pulse (0.50 millisecond) bilateral electroconvulsive therapy in major depression. *J ECT* 27:55–58. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181da8412>
- Loo C, Sheehan P, Pigot M, Lyndon W (2007) A report on mood and cognitive outcomes with right unilateral ultrabrief pulsewidth (0.3 ms) ECT and retrospective comparison with standard pulsewidth right unilateral ECT. *J Affect Disord* 103:277–281. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2007.06.012>
- Rosa MA, Bueno CR, Andrade MA, Abdo GL, Rosa MO (2013) Ultrabrief (0.3 ms) or brief (0.5 ms) pulses for right unilateral electroconvulsive therapy: is there a difference in seizure thresholds? *J ECT* 29(1):15–17. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31827134ba>
- Spaans H-P, Verwijk E, Comijs HC et al (2013) Efficacy and cognitive side effects after brief pulse and ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy for major depression. *J Clin Psychiatry* 74:e1029–e1036. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08538>
- Swartz CM, Manly DT (2000) Efficiency of the stimulus characteristics of ECT. *Am J Psychiatry* 157:1504–1506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1504>
- Sociedad Española de Psiquiatría (1999) Consenso español sobre la Terapia Electroconvulsiva TEC. Emisa, Madrid
- Petrides G, Fink M (1996) The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther* 12:138–146
- Krystal AD, Coffey CE, Weiner RD, Holsinger T (1998) Changes in seizure threshold over the course of electroconvulsive therapy affect therapeutic response and are detected by ictal EEG ratings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:178–186. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.2.178>
- Bobes J, Bulbena A, Luque A et al (2003) Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)* 120:693–700
- Ramos-Brieva JA, Cordero VA (1986) Validation of the castilian version of the hamilton rating scale for depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 14:324–334
- Guy W (1976) ECDEU assessment manual for psychopharmacology revised. National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Rockville
- Parker G, Hadzi-Pavlovic D (1996) Melancholia: a disorder of movement and mood. Cambridge University Press, New York
- Soria V, Vives M, Martínez-Amorós È et al (2016) The CORE system for sub-typing melancholic depression: adaptation and psychometric properties of the Spanish version. *Psychiatry Res* 239:179–183. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2016.03.024>

28. Lobo A, Ezquerro J, Gómez Burgada F et al (1979) El Mini-Examen Cognoscitivo (un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 3:189–202
29. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dña JL, de la Cámara C, Ventura T et al (1999) Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)* 112:767–774
30. American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R, 3rd edn. American Psychiatric Association, Washington, DC
31. Thase ME, Ninan PT (2002) New goals in the treatment of depression: moving toward recovery. *Psychopharmacol Bull* 36(Suppl 2):24–35
32. Riedel M, Möller H-J, Obermeier M et al (2010) Response and remission criteria in major depression: a validation of current practice. *J Psychiatr Res* 44:1063–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.03.006>
33. Martínez-Amorós E, Goldberg X, Gálvez V et al (2018) Early improvement as a predictor of final remission in major depressive disorder: new insights in electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 235:169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.03.014>
34. O'Connor MK, Knapp R, Husain M et al (2001) The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a CORE report. *Am J Geriatr Psychiatry* 9:382–390
35. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ (2015) Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 76:1374–1384. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09528>
36. van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, Birkenhäger TK (2018) Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 212:71–80. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.28>
37. Pinna M, Manchia M, Oppo R, Scano F, Pillai G, Loche AP, Salis P, Minnai GP (2018) Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. *Neurosci Lett* 16(669):32–42. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.047>
38. Dombrowski AY, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Begley AE, Sackeim HA (2005) Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 66:1043–1049
39. Kho KH, Zwiderman AH, Blansjaar BA (2005) Predictors for the efficacy of electroconvulsive therapy: chart review of a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 66:894–899
40. Kindler S, Shapira B, Hadzic J, Abramowitz M, Brom D, Lerer B (1991) Factors influencing response to bilateral electroconvulsive therapy in major depression. *Convuls Ther* 7:245–254
41. Perugi G, Medda P, Zanella S, Toni C, Cassano GB (2012) Episode length and mixed features as predictors of ECT nonresponse in patients with medication-resistant major depression. *Brain Stimul* 5:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.003>
42. Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackeim HA (2004) Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry* 55:301–312
43. Birkenhäger TK, Pluijms EM, Lucius SAP (2003) ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affect Disord* 74:191–195
44. Petrides G, Fink M, Husain MM et al (2001) ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 17:244–253
45. Hickie I, Mason C, Parker G, Brodaty H (1996) Prediction of ECT response: validation of a refined sign-based (CORE) system for defining melancholia. *Br J Psychiatry* 169:68–74
46. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B et al (1996) Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 153:985–992. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.985>
47. Kho KH, Blansjaar BA, Vothknecht S, Cornelissen NM, Koomen E, Zwiderman AH, Linszen DH (2004) A study into predictors for the speed of response to electroconvulsive therapy. *J ECT* 20:154–159
48. Veltman EM, de Boer A, Dols A, van Exel E, Stek ML, Sienaert P et al (2019) Melancholia as predictor of electroconvulsive therapy outcome in later life. *J ECT*. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000579>
49. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T et al (2004) Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 65:485–491
50. Loo CK, Garfield JBB, Katalinic N, Schweitzer I, Hadzi-Pavlovic D (2013) Speed of response in ultrabrief and brief pulse width right unilateral ECT. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:755–761. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000806>
51. Sanz-Fuentenebro FJ (2018) Stimulus characteristics in electroconvulsive therapy. A pragmatic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 11:36–47. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.06.003>
52. Bennett DM, Perrin JS, Currie J, Blacklaw L, Kuriakose J, Rao A, Reid IC (2012) A comparison of ECT dosing methods using a clinical sample. *J Affect Disord* 141:222–226. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.033>
53. Aten JJ, Oudega M, van Exel E, Stek ML, van Waarde JA (2015) Repeated dose titration versus age-based method in electroconvulsive therapy: a pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265:351–356. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0591-3>
54. Loo CK, Sainsbury K, Sheehan P, Lyndon B (2008) A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:883–890. <https://doi.org/10.1017/S146114570800929255>
55. Thase ME, Rush AJ (1997) When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 58(Suppl 13):23–29
56. Okazaki M, Tominaga K, Higuchi H, Utagawa I, Nakamura E, Noguchi M et al (2010) Predictors of response to electroconvulsive therapy obtained using the three-factor structure of the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale for treatment-resistant depressed patients. *J ECT* 26:87–90. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181b00f32>
57. Martin D, Katalinic N, Hadzi-Pavlovic D, Ingram A, Ingram N, Simpson B et al (2019) Cognitive effects of brief and ultrabrief pulse bitemporal electroconvulsive therapy: a randomised controlled proof-of-concept trial. *Psychol Med*. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000989>
58. Bailine SH, Rifkin A, Kayne E, Selzer JA, Vital-Herne J, Blika M et al (2000) Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. *Am J Psychiatry* 157(1):121–123
59. Kellner CH, Knapp R, Husain MM et al (2010) Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry* 196:226–234. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066183>
60. Swartz CM, Manly DT (2000) Efficiency of the stimulus characteristics of ECT. *Am J Psychiatry* 157:1504–1506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1504>
61. Bender R, Lange S (2001) Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol* 54:343–349

4.7. Estudio 7

Objetivo 3: Identificar y caracterizar las variables relacionadas con la calidad de la convulsión en cada sesión de tratamiento.

Estudio 7. *Factors predicting ictal quality in bilateral electroconvulsive therapy sessions*

ANTECEDENTES Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO

En la TEC, las características del EEG se asocian a los resultados obtenidos del tratamiento y pueden modificarse por cambios en el umbral convulsivo y en la técnica aplicada del procedimiento de las sesiones de TEC. La duración de las convulsiones fue el elemento del EEG que se usó inicialmente para determinar si una sesión había sido adecuada, pero esta medida por sí sola no ha demostrado ser fiable, y las guías actuales recomiendan considerar también otros aspectos como la amplitud y la forma del EEG ictal. Ha habido un interés creciente en los últimos años en encontrar marcadores de calidad de las convulsiones distintos de la duración que sean fácilmente evaluables en cada una de las sesiones de tratamiento con TEC y que se hayan relacionado con mejorías clínicas. Las características que se han mostrado más relevantes recientemente son la supresión postictal después de la convulsión y las escalas a partir de varias características del EEG combinadas. Sin embargo, no está claro qué factores de los que influyen en las escalas de calidad de las convulsiones y la supresión postictal son más relevantes y cuáles de ellos podrían modificarse para optimizar la calidad de la sesión y potencialmente mejorar los resultados del tratamiento con TEC.

OBJETIVO

El objetivo fue estudiar el impacto de las variables clínicas y las variables relacionadas con la técnica y el procedimiento de aplicación de la TEC que interactúan durante cada sesión y pueden influir en los resultados de las convulsiones obtenidas.

MÉTODO

Se incluyeron prospectivamente 250 sesiones de TEC bilateral de 47 sujetos, recogiendo las variables clínicas y del procedimiento para ver cuáles eran predictores de la calidad de la convulsión obtenida. Los resultados de las convulsiones se evaluaron mediante dos escalas diferentes de parámetros de la convulsión (índice de calidad de las convulsiones (SQI) y puntuaciones en la suma

de marcadores de adecuación de las convulsiones (SAMS)) y la supresión postictal (PSI). Se realizaron análisis de regresión de medidas repetidas para identificar predictores de las tres variables de resultado de cada sesión (SQI, SAMS y PSI).

RESULTADOS

Los modelos univariados identificaron la edad, el estado físico, la hiperventilación, la saturación basal de oxígeno, los días entre sesiones, las benzodiazepinas, el litio y los antidepresivos tricíclicos como predictores de la calidad de las convulsiones. En los modelos multivariados predictores significativos de una mejor calidad de las convulsiones en ambas escalas utilizadas fueron: más días entre sesiones; una mayor saturación de oxígeno y la aplicación de hiperventilación protocolizada. Además, una clasificación de riesgo anestésico ASA más baja influyó en las puntuaciones de SQI, y el uso de benzodiazepinas y las dosis diarias de litio fueron predictores de las puntuaciones de SAMS. En cuanto a los predictores de la supresión postictal, los factores que influyeron significativamente fueron las dosis más altas de relajantes musculares y las intensidades más bajas del estímulo aplicado.

CONCLUSIONES

El estudio encontró varios factores del procedimiento de las sesiones de TEC que son modificables y que afectaron a las características de las convulsiones obtenidas. Estos factores podrían ajustarse para optimizar los resultados de la sesión de TEC y potencialmente afectar los resultados del tratamiento.

Article

Factors Predicting Ictal Quality in Bilateral Electroconvulsive Therapy Sessions

Aida de Arriba-Arnau ^{1,2}, Antonia Dalmau Llitjos ^{3,4}, Virginia Soria ^{1,2,4}, Stelania Savino ³,
Neus Salvat-Pujol ^{1,2,5}, Jordi Curto ⁶, José Manuel Menchón ^{1,2,4} and Mikel Urretavizcaya ^{1,2,4,*}

- ¹ Neurosciences Group—Psychiatry and Mental Health, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Department of Psychiatry, Hospital Universitari de Bellvitge-ICS, 08907 Barcelona, Spain; adearriba@bellvitgehospital.cat (A.d.A.-A.); vsoria@bellvitgehospital.cat (V.S.); nsalvat@bellvitgehospital.cat (N.S.-P.); jmenchon@bellvitgehospital.cat (J.M.M.)
 - ² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, 28029 Madrid, Spain
 - ³ Department of Anesthesiology, Reanimation and Pain Clinic, Bellvitge University Hospital-ICS, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain; madalmai@bellvitgehospital.cat (A.D.L.); ssavino@bellvitgehospital.cat (S.S.)
 - ⁴ Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Campus Bellvitge, Universitat de Barcelona (UB), 08907 Barcelona, Spain
 - ⁵ Department of Mental Health, Corporació Sanitària Parc Taulí, 08208 Sabadell, Spain
 - ⁶ Department of Public Health, Mental Health and Perinatal Nursing, School of Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, Campus Bellvitge, Universitat de Barcelona (UB), 08907 Barcelona, Spain; jjcurto@googlemail.com
- * Correspondence: murretavizcaya@bellvitgehospital.cat; Tel.: +34-93-2607922



Citation: de Arriba-Arnau, A.; Dalmau Llitjos, A.; Soria, V.; Savino, S.; Salvat-Pujol, N.; Curto, J.; Menchón, J.M.; Urretavizcaya, M. Factors Predicting Ictal Quality in Bilateral Electroconvulsive Therapy Sessions. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 781. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060781>

Academic Editor: Jan Brogger

Received: 26 April 2021

Accepted: 10 June 2021

Published: 12 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: In electroconvulsive therapy (ECT), ictal characteristics predict treatment response and can be modified by changes in seizure threshold and in the ECT technique. We aimed to study the impact of ECT procedure-related variables that interact during each session and might influence the seizure results. Two hundred and fifty sessions of bilateral ECT in forty-seven subjects were included. Seizure results were evaluated by two different scales of combined ictal EEG parameters (seizure quality index (SQI) and seizure adequacy markers sum (SAMS) scores) and postictal suppression rating. Repeated measurement regression analyses were performed to identify predictors of each session's three outcome variables. Univariate models identified age, physical status, hyperventilation, basal oxygen saturation, days between sessions, benzodiazepines, lithium, and tricyclic antidepressants as predictors of seizure quality. Days elapsed between sessions, higher oxygen saturation and protocolized hyperventilation application were significant predictors of better seizure quality in both scales used in multivariate models. Additionally, lower ASA classification influenced SQI scores as well as benzodiazepine use and lithium daily doses were predictors of SAMS scores. Higher muscle relaxant doses and lower applied stimulus intensities significantly influenced the postictal suppression rating. The study found several modifiable procedural factors that impacted the obtained seizure characteristics; they could be adjusted to optimize ECT session results.

Keywords: electroconvulsive therapy (ECT); electroencephalography; seizure quality; ictal adequacy; postictal suppression; hyperventilation; oxygen; treatment outcome; regression analysis; bilateral ECT

1. Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) is a high-value treatment for psychiatric illnesses that provides great response rates [1–3] in a quick manner [4] and improves patient health-related quality of life [5].

An effective acute ECT treatment course consists of multiple, usually 6 to 12, adequate sessions [6]. The adequacy of the generalized seizure induced in ECT sessions was initially linked to the seizure duration, which was associated with therapeutic and cognitive outcomes [7]. However, the duration alone is not considered a reliable predictor of seizure

adequacy and outcomes [8,9]. ECT has proven to be equally clinically effective when using antiepileptic drugs [10], benzodiazepines [11,12], or propofol [13], which shorten seizure length. On the other hand, longer seizures do not directly influence the need for fewer ECT treatments. Moreover, it is known that seizure length increases when stimulus energy applied is too close to the seizure threshold, although it is a low-quality seizure [14], and right unilateral ECT can produce seizures with poor therapeutic potency despite being of sufficient ictal duration if the dosage is not adequately suprathreshold [15,16]. Thus, there is a growing interest in finding seizure quality markers other than ictal duration [8,9] that can be evaluable in each ECT treatment session and that are tied to clinical improvements [17] to assure session adequacy, to guide clinicians' decisions along the ECT course, and to optimize the sessions. Currently, seizure characteristics related to the amplitude and shape of the ictal electroencephalogram (EEG) are used along with the duration [6].

Several applications regarding EEG characteristics that could help apply individualized ECT treatment routinely have been proposed by Mayur et al. [17].

First, EEG characteristics can predict the response to ECT [17]. Postictal suppression [18,19], ictal amplitude measures [8,20], and seizure quality scales correlated with symptomatology improvements [21]. Some seizure quality scales combining different indexes were also useful as predictors of ECT response [22,23].

Second, changes in EEG across ECT sessions in the same patient indicate seizure threshold changes [17], given that seizure threshold can increase as treatment progresses [24,25]. Dose increases could be guided by these ictal changes [6,17] to maintain adequate suprathreshold dosing, which is important because it affects clinical outcomes [26].

Threshold increases over a treatment course were detected by percentage change in midictal amplitude and potentially by postictal suppression [27]. In addition, a stimulation strategy (Clinical and Seizure Based Stimulation) based on seizure quality instead of seizure threshold that adapts the stimulus intensity according to the clinical status of the patient and the quality of the prior seizure has been successfully used [28].

Third, EEG could discriminate between electrode positions and different stimulus doses [17,29]. EEG can also reflect and measure the impact of changes applied in the ECT technique, such as anesthetics [30], ventilation parameters [31], the time interval from the beginning of anesthesia administration until ECT stimulus application (ASTI) [32], or bispectral index (BIS) [33].

Last, it may be useful to incorporate EEG characteristics into clinical ECT algorithms [17]. As mentioned before, a stimulation strategy protocol based on seizure quality also showed good results with brief and ultrabrief pulses [28]. Additionally, seizure quality scale scores at an early stage of the treatment course (second ECT session [34] or fourth and sixth sessions [22]) predicted treatment response and would allow us to promptly apply changes in the technique to enhance outcomes [34].

Recent research has looked for modifiable factors related to seizure characteristics and found that ECT number and the frequency of the stimulus applied were predictors of ictal duration, and that pulse width, ketamine use, stimulus duration, number of ECT sessions, percentage of energy, and frequency were predictors of postictal suppression (PSI) [7]. PSI was also superior when BIS was used to determine the moment of seizure induction [35], and longer ASTI was associated with better seizure quality [36].

Controversies related to ictal characteristics have arisen in the previous literature that studied the implications of several EEG characteristics and found that they had limited potential as markers of treatment adequacy [29]. However, when taking some of the single EEG quality characteristics combined in a build-up scale as an aggregate of several of these characteristics, they became an easy-to-use measure that has been linked to outcomes such as ECT response [22,23,34].

With the modifications applied to modern ECT procedures, there are several variables that might influence treatment session results. To date, there is a lack of research exploring the relationship between all the ECT factors that interact during ECT sessions and the

seizure quality scales as aggregates of EEG characteristics. Thus, it is unclear which factors have more importance and thus could be modified to optimize seizure quality.

This study aimed to investigate which variables of the ECT session procedure impact the session's seizure quality as measured by previously used scales of combined ictal EEG automated estimation parameters provided by the ECT device and manual ratings of PSI.

2. Materials and Methods

2.1. Sample

Patients were consecutively recruited through the ECT Unit at the Psychiatry Department of Bellvitge University Hospital (Hospitalet de Llobregat, Barcelona) for 6 months.

The practice of ECT was applied according to the APA Task Force on ECT [6] and the Spanish Consensus on ECT [37,38]. Written informed consent was obtained from the patients themselves or from a parent and/or legal guardian. The research protocol was approved by the Bellvitge University Hospital Clinical Research Ethics Committee, and all procedures were carried out according to the Declaration of Helsinki.

The inclusion criteria for the study were patients ≥ 18 years of age referred to ECT by their treating psychiatrist, receiving thiopental or propofol alone as anesthetics (without adjunct anesthetic regimens such as flumazenil, ketamine, remifentanyl, or vasoactive drugs), and without past or current major neurological illness or injury. The initial sessions of the treatment courses were excluded for the analysis because multiple stimulations were performed to find the patient's seizure threshold. Concomitant psychotropic medications were not withdrawn, but benzodiazepines were maintained at the lowest dose tolerated during the treatment course.

2.2. ECT Protocol

The ECT was administered using a Thymatron System IV device (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA) and brief-pulse bitemporal electrode placement in all patients. The patient's seizure threshold was determined in the first session following the unit's titration method protocol. In the following sessions, the stimulus was administered at 1.5–2.5 times above the patient's seizure threshold and individually adjusted during the treatment course according to the patient's clinical evolution and seizure quality.

The length and characteristics of the seizure were determined by 2-channel electroencephalogram (EEG) with electrodes at the Fp1 and Fp2 sites. Motor seizure length was also recorded. Anesthesia was induced with intravenous thiopental (1.5–2.5 mg/kg) or propofol (1–2.5 mg/kg), and succinylcholine (0.5–1 mg/kg) was used for muscle relaxation. During treatment sessions, blood pressure, heart rate, and ventilation gases (oxygen and carbon dioxide) were recorded before, during, and after the seizure. The patients were preoxygenated with a face mask connected to a manual resuscitation device with high-flow oxygen administration and then manually hyperventilated before the stimulus application. The assisted ventilation was followed after the seizure ended until patient emergence from anesthesia.

2.3. Clinical and ECT Procedure-Related Variables

Sociodemographic and clinical variables such as age, gender, diagnosis according to DSM-IV-TR criteria, substance use, comorbid medical conditions [39], and the American Society of Anesthesiologists physical status classification system (ASA) [40] were collected from patient medical records. Concomitant medications were categorized using the World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical classification [41] and the defined daily dose (DDD).

During ECT sessions, the following parameters were routinely recorded: ECT parameters (pulse width, energy stimulus intensity, seizure characteristics), frequency of ECT sessions, ASTI (min) [42–46], anesthetic type, anesthetic and muscle relaxant doses, and physiologic variables before, during, and after the session (heart rate, EKG, oxygen saturation, carbon dioxide non-invasively monitored [47,48]).

2.4. Evaluation of Seizure Adequacy Parameters

The calculated indexes of quantitative and qualitative aspects of the seizure provided by the Thymatron device regarding amplitude (average seizure energy index, maximum sustained power, time to peak power, early ictal amplitude, midictal amplitude), inter-hemispheric coherence (maximum sustained coherence, time to peak coherence), degree of abrupt seizure ending and postictal EEG flattening (postictal suppression index), and power spectral analysis were also collected. As these indexes might be altered by artefacts during the recording, the motor and EEG seizure duration plus the postictal suppression rating (PSIr) were visually determined by a psychiatrist with expertise in ECT. The PSIr was analyzed by a single rater using a Likert scale (0–3), with examples and descriptors of the levels of quality [49] based on the Nobler et al. [50] approach.

Given that there is a lack of gold standard indexes or seizure quality scales for evaluating the adequacy of ECT seizures that are universally accepted, two different structured rating scales used in previous research were also assessed to numerically score seizure quality.

The seizure quality index (SQI) awards one point for each accomplished ictal characteristic considered (seizure duration, central inhibition, amplitude, synchronicity, and autonomic activation) according to age-dependent cut-off points. It also classifies the seizure between ideal (>2) and non-ideal [31]. This scoring was used to study the effects of different technical procedures during ECT sessions [11,30,31,33]. Additionally, the SQI has been associated with treatment outcomes, and it was validated in patients undergoing right unilateral brief pulse ECT [23,34].

The seizure adequacy markers sum score (SAMS) takes into account similar markers (seizure length > 25 s, PSI \geq 80%, wave amplitude \geq 180 μ V, tachycardia \geq 120 beats per minute, and adequate hemispheric brain wave synchronicity by observation), and based on the score of the fulfilled items, the seizure is considered poor (between 0 and 1.7), medium (1.8–3.4), or good (3.5–5). This scoring showed a significant association with decreases in relapse and depression in patients undergoing brief pulse bitemporal ECT [22].

2.5. Statistical Analysis

A multivariate repeated measures regression analysis was performed, as it explicitly takes into account the problem of repeated measurements within an individual [31].

We used the function “lme”/package “nlme” in R package version 3.1-147 [51,52], which allowed us to adjust the effect of mixed linear models, to analyze longitudinal data with multiple measures per subject, and to resolve the non-independence of the measurements. Both the Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC) were used to perform model comparisons. First, we checked whether it was necessary to adjust the models by individual and number of sessions. In the initial model, we controlled the variability of the individual as a random effect, then we added the variability of the session number as a second random effect; subsequently, we also added session number as a fixed term. None of the models that included session number significantly improved the first model that included only the patient as a random effect and that was more parsimonious. Therefore, we used the model that included “Patient” as a random effect as a null model (Null model 0), and we used it as a reference when selecting which factors were regarded as variables of interest and were introduced as fixed terms. The following approach was computed for every dependent variable (SQI [31], SAMS [22], and PSIr [49,50]) to detect which independent factors (sociodemographic, clinical, and procedural variables) predicted each outcome; separately for each factor, we calculated a mixed model that included the factors as fixed terms adjusted by individual as a random effect (univariate analysis). Furthermore, a multivariate model including all the variables that were statistically significant in the univariate models (p -value < 0.05) was implemented. From the complete model (which included all significant variables), the model was reduced; the variable that had lowest weight in the model was excluded at each step until there was a final multivariate model where all the variables were significant (backward stepwise process assessed by AIC/BIC). Patient characteristics were described by either mean \pm SD

or as percentage proportions using IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2013. Version 22.0., Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Sample Characteristics

The sample included 250 ECT sessions conducted in 47 patients. A minimum of 1 and a maximum of 20 sessions were available per patient (mean 5.3 ± 4.3). The patient characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Demographic, clinical, treatment, and ECT characteristics of the sample.

Variables	Sample (N = 47)
Demographic characteristics	
Age, mean (SD)	68.9 (13.3)
<65, n (%)	15 (31.9%)
≥65, n (%)	32 (68.1%)
Female, n (%)	34 (72.3%)
Medical illnesses	
Number of non-psychiatric drugs, mean (SD)	3.6 (3.0)
ASA	
ASA II, n (%)	25 (54.3%)
ASA III, n (%)	21 (45.7%)
Clinical characteristics	
<i>Psychiatric diagnosis</i>	
Major depressive disorder, n (%)	29 (61.7%)
Bipolar disorder, n (%)	11 (23.4%)
Schizoaffective disorder, n (%)	5 (10.6%)
Schizophrenia, n (%)	2 (4.3%)
<i>Current episode</i>	
Psychotic symptoms, n (%)	25 (53.2%)
Melancholic symptoms, n (%)	38 (86.4%)
Catatonic symptoms, n (%)	3 (6.5%)
<i>Pharmacological treatment during ECT</i>	
Antidepressants, n (% yes)	93 (98.9%)
Antipsychotics, n (% yes)	66 (70.2%)
Mood stabilizers, n (% yes)	11 (11.7%)
Benzodiazepines/Z-drugs, n (% yes)	79 (84.0%)
Characteristics of ECT treatment parameters	
1-ms pulse width, n (%)	20 (42.6%)
0.5-ms pulse width, n (%)	27 (57.4%)
Average motor duration across treatments (s), mean (SD)	28.1 (11.3)
Average EEG duration across treatments (s), mean (SD)	43.1 (12.7)

ASA, American Society of Anesthesiologists physical status classification system; ASA II, patients with mild systemic disease; ASA III, patients with severe systemic disease [40]; ms, milliseconds; SD, standard deviation.

3.2. Outcome Variables

Table 2 shows the analyzed seizure characteristics of the ECT sessions.

Significant results from the univariate repeated measures regression analyses for each of the studied variables are shown in Table 3 and are shown in more detail in Table S1 in the Supplementary Materials (Table S1). Age, ASA classification, hyperventilation, basal oxygen saturation, days between sessions, benzodiazepines, lithium, and tricyclic antidepressants were significant in univariate models as predictors.

Table 2. ECT session seizure parameters.

Variables	Sessions Included (N = 250)
Device automated seizure quality indexes	
Motor seizure duration (s), mean (SD)	25.52 (10.43)
EEG seizure duration (s), mean (SD)	39.96 (11.94)
Average seizure energy index, mean (SD)	9035.20 (11879.7)
Maximum sustained power, mean (SD)	17,025.64 (21,576.28)
Time to peak power, mean (SD)	16.30 (7.96)
Early ictal amplitude, mean (SD)	110.85 (70.26)
Midictal amplitude, mean (SD)	155.61 (90.85)
Maximum sustained coherence, mean (SD)	87.43 (14.39)
Time to peak coherence, mean (SD)	20.83 (11.82)
Delta coherence, mean (SD)	70.76 (24.68)
Postictal suppression index (%), mean (SD)	69.05 (20.36)
Seizure quality ratings	
Mean seizure quality sum score (SQI), mean (SD)	2.25 (1.26)
Ideal, n (%)	145 (58%)
Non-ideal, n (%)	105 (42%)
Mean seizure adequacy markers sum score (SAMS), mean (SD)	2.54 (0.96)
Poor, n (%)	25 (10%)
Medium, n (%)	179 (71.6%)
Good, n (%)	46 (18.4%)
Postictal suppression rating (PSIr [†]), mean (SD)	1.95 (0.77)
0, n (%)	6 (2.4%)
1, n (%)	39 (15.6%)
2, n (%)	82 (32.8%)
3, n (%)	97 (38.8%)
ECT session parameters	
Mean ASTI (min), mean (SD)	2.84 (1.36)
Mean stimulus intensity (mC), mean (SD)	325.5 (216.37)
Thiopentone, n (%)	141 (96.4%)
Mean thiopentone dose (mg), mean (SD)	178.6 (43.7)
Propofol, n (%)	9 (3.6%)

ASTI, time interval from anesthesia induction to electrical stimulation; mC, millicoulombs; ms, milliseconds; SD, standard deviation. [†] [49,50].

All the other variables studied did not show statistically significant results in any of the three seizure quality measures assessed.

The main results of multivariate models, including all the variables that were significant in the univariate models for each of the studied outcomes, are shown in Table 4. The results with the explicative predictors of the final model produced by the backward stepwise regression of the multivariate model are also shown in Table 4 and are shown in more detail in Table S2 in the Supplementary Materials (Table S2).

In the final models, the application of protocolized hyperventilation, the higher oxygen saturation before starting the session, and the more days elapsed between sessions were significant predictors of better seizure quality in both scales used. Regarding the SQI, lower ASA classification was also a significant predictor of seizure quality. On the other hand, benzodiazepine use and lithium daily doses were also predictors of SAMS scores in the final models.

The prediction of the PSIr after the ECT seizure was only significant for the variables succinylcholine dose and stimulus intensity in the univariate and multivariate models. There was an association between higher muscle relaxant doses and lower stimulus intensity applied and the PSIr.

Table 3. Significant variables in univariate repeated measures regression analysis for the seizure quality index (SQI), the seizure adequacy markers sum (SAMS), and the postictal suppression rating (PSI).

Variables	Seizure Quality Index (SQI)		Seizure Adequacy Markers Sum (SAMS)		Postictal Suppression Rating (PSIr)	
	Estimated	p-Value	Estimated	p-Value	Estimated	p-Value
Protocolized hyperventilation (y/n)	0.362	0.009	0.368	<0.001	−0.126	0.216
Age (years)	−0.018	0.049	−0.019	0.006	−0.002	0.638
Basal oxygen saturation (%)	0.119	0.006	0.095	0.003	−0.041	0.175
ASA (II,III)	−0.471	0.048	−0.450	0.018	−0.188	0.156
Benzodiazepine use	0.175	0.572	0.262	0.028	0.096	0.264
Lithium dose (DDD)	19.676	0.004	13.766	0.012	0.324	0.430
Tricyclic antidepressant dose (DDD)	0.364	0.038	0.327	0.020	0.074	0.452
Succinylcholine dose (mg)	−0.004	0.738	−0.005	0.550	0.012	0.029
Stimulus intensity (mC)	−0.000	0.762	−0.000	0.641	−0.001	0.002
Days from last session	0.018	0.008	0.012	0.027	−0.002	0.560

AIC, Akaike information criterion; ASA, American Society of Anesthesiologists physical status classification system; ASA II, patients with mild systemic disease; ASA III, patients with severe systemic disease [40]; BIC, Bayesian information criterion; DDD, defined daily dose [41]; mC, millicoulombs; mg, milligrams. The table shows only significant variables. We calculated the mixed model that included the variable of interest as a fixed term adjusting per individual as a random effect. All other evaluated variables were non-significant in the analyses: gender, body mass index (BMI), diagnosis, comorbid medical conditions rated using the validated Spanish version of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [39] categories endorsed, severity and total CIRS score, number of drugs for patient somatic illnesses, psychiatric drug categories (antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, benzodiazepines/Z-drugs) and daily doses administered of each category, blood pressure, number of treatment sessions, anesthetic type and dosages, time interval from anesthesia induction to electrical stimulation (ASTI), stimulus characteristics (pulse width, stimulus duration, frequency), impedance, motor, and EEG seizure duration. Values in bold indicate statistically significant results.

Table 4. Results of multivariate linear mixed effects models of seizure quality associations with clinical and ECT variables.

Variables	Seizure Quality Index (SQI)		Seizure Adequacy Markers Sum (SAMS)		Postictal Suppression Rating (PSIr)	
	Estimated	p-Value	Estimated	p-Value	Estimated	p-Value
<i>Initial multivariate linear mixed effects model</i>	Mpm		Mpm		Mpm	
	AIC/BIC = 758.0/768.5		AIC/BIC = 590.2/600.4		AIC/BIC = 479.8/485.7	
	Multivariate model		Multivariate model		Multivariate model	
	AIC/BIC = 743.5/778.3, p < 0.001, Marg/R ² = 0.172/0.284		AIC/BIC = 566.6/600.4, p < 0.001, Marg/R ² = 0.251/0.383		AIC/BIC = 469/485.7, p < 0.001, Marg/R ² = 0.100/0.166	
Protocolized hyperventilation y/n	0.314	0.025	0.365	0.001	—	—
Age (years)	−0.005	0.592	−0.008	0.272	—	—
Basal oxygen saturation (%)	0.082	0.057	0.055	0.079	—	—
ASA III	−0.384	0.088	−0.331	0.076	—	—
Benzodiazepine use y/n	—	—	0.203	0.069	—	—
Lithium dose (DDD)	1.096	0.096	0.540	0.362	—	—
Tricyclic antidepressant dose (DDD)	0.118	0.446	−0.024	0.868	—	—
Succinylcholine dose (mg)	—	—	—	—	0.013	0.021
Stimulus intensity (mC)	—	—	—	—	−0.001	0.005
Days from last session	0.014	0.035	0.006	0.236	—	—

Table 4. Cont.

Variables	Seizure Quality Index (SQI)		Seizure Adequacy Markers Sum (SAMS)		Postictal Suppression Rating (PSIr)	
	Estimated	p-Value	Estimated	p-Value	Estimated	p-Value
<i>Final multivariate linear mixed effects model: backward stepwise process</i>	Mpm AIC/BIC = 758.0/768.5 Multivariate model		Mpm AIC/BIC = 635.6/646.1 Multivariate model		†	
	AIC/BIC = 742.3/766.6, <i>p</i> < 0.001, Marg/R ² = 0.143/0.272		AIC/BIC = 608.4/636.4, <i>p</i> < 0.001, Marg/R ² = 0.198/0.348			
	Protocolized hyperventilation y/n	0.308	0.029	0.351	0.001	
	Age (years)	–	–	–	–	
Basal oxygen saturation (%)	0.093	0.030	0.069	0.026		
ASA III	–0.507	0.018	–	–		
Benzodiazepine use y/n	–	–	0.322	0.002		
Lithium dose (DDD)	–	–	1.237	0.014		
Tricyclic antidepressant dose (DDD)	–	–	–	–		
Succinylcholine dose (mg)	–	–	–	–		
Stimulus intensity (mC)	–	–	–	–		
Days from last session	0.018	0.004	0.010	0.040		

AIC, Akaike information criterion; ASA, American Society of Anesthesiologists physical status classification system; ASA II, patients with mild systemic disease; ASA III, patients with severe systemic disease [40]; BIC, Bayesian information criterion; DDD, defined daily dose [41]; mC, millicoulombs; Mpm: most parsimonious model; mg, milligrams. † As both variables are significant in the initial multivariate model and this model improves the most parsimonious one, it is not necessary to further reduce this model. Values in bold indicate statistically significant results.

4. Discussion

The results of this study show that despite applying the ECT procedure following the clinical guidelines and with anesthetic and stimulus dosages adjusted to provide adequate treatment for each individual, some factors were still related to the obtained seizure quality in the ECT sessions.

Several variables were identified as predictors of seizure quality. Among the patient characteristics, age stood out as a predictor in univariate models, consistent with higher seizure thresholds and weaker seizure expression in elderly individuals [11,30,31,33] despite good clinical outcomes [34]. However, age did not remain significant when studied together with other treatment variables in the multivariate regression models.

ASA classification II more than III was also associated with better scores on both seizure quality scales in univariate analyses and remained a predictor of SQI scores in the final model. These findings suggest worse seizures in patients with medical issues than in healthier patients and with increasing age, although elderly pluripathological patients have good ECT results.

Furthermore, factors related to the procedure that were at least partially modifiable during the treatment were found significant in seizure quality analyses as well.

More days from the last session were associated with better seizure quality results (in all univariate and multivariate models). Similarly, previous research showed that a twice-weekly frequency of ECT was similarly effective as thrice-weekly ECT and may require fewer treatments in acute ECT treatment courses [53].

Ventilation parameters were also found to be associated with seizure quality parameters. Basal oxygen saturation and the application of protocolized hyperventilation were significant in the univariate repeated measures regression analyses, with both remaining significant in the final multivariate models as predictors of both the SQI and the SAMS scores. These findings are consistent with previous research pointing at oxygen, carbon

dioxide, and the ratio of concentrations (O_2/CO_2) as variables that enhance ECT efficiency through an improvement in seizure length and in other seizure quality parameters [54], such as improved average seizure energy index and time to peak power [55], ictal amplitude and postictal suppression index [56], and seizure quality [31].

Hyperoxygenation prolonged seizure duration [57–60], and patient basal oxygen saturation levels were correlated with seizure amplitude and postictal suppression [47]. Similarly, correlations were also found between hypocapnia induction (the level of CO_2 value achieved or the relative decrease below each patient's baseline values) and some seizure quality indexes [48], although other studies did not find an association between hyperventilation and manually rated seizure amplitude and postictal suppression [36].

Protocolized hyperventilation (asking the patient to voluntarily hyperventilate for a minute plus one minute of facial mask hyperventilation by the anesthesiologist after induction) was previously linked to lower CO_2 values throughout the entire ECT session and lengthened seizure durations [48,61].

Additionally, it has been described that moderately low $PaCO_2$ and high PaO_2 could act synergistically on seizure quality [31].

Proper ventilation is needed during ECT under anesthetics, and guidelines recommend oxygenation to maintain oxygen saturation near 100% and hyperventilation [61], but is not usually specified how to do it, and standardized ventilation maneuvers are lacking [54]. The ventilation procedures and measures have been poorly defined in studies, and there is heterogeneity among them. Further research is needed on ventilation parameters and their role in seizures [54]. Thus, these results show an easily modifiable factor that could optimize treatment sessions.

Benzodiazepines, lithium, and tricyclic antidepressants were associated with seizure quality indexes in this study, whereas antipsychotics and antiepileptics were not. While psychoactive medication has been considered to impact seizure thresholds, the influence that psychotropics have in ECT has shown inconsistent results, with some authors arguing that they have no effect on seizure adequacy markers, especially when directly compared with other confounders such as stimulation energy, age, and depth of narcosis [11].

Due to their anticonvulsant properties, benzodiazepines and antiepileptics have been the most discussed drugs in the context of ECT, despite their impact on clinical outcomes being less than what would be expected given their pharmacologic effects [62].

The literature regarding the influence of benzodiazepines is contradictory. It has shown the potential of benzodiazepines to shorten seizure duration and decrease treatment efficacy of unilateral ECT [62,63], to compromise the therapeutic effect [64,65], and to have greater effects with high dosages [62]; however in other studies, benzodiazepines had a low impact on seizure quality, only accounting for an influence at high doses [11]. In addition, in some bilateral ECT studies, no detrimental effects on efficacy were observed [12,66], and in another study, high-potency benzodiazepines decreased hemisphere synchronicity and tachycardia, and only the patients who did not receive benzodiazepines achieved good-quality seizures [22].

In the present study, benzodiazepine use had a positive association with seizure quality, agreeing with recent research that found that benzodiazepine use in bitemporal ECT can even improve antidepressant outcomes without occasioning differences in seizure duration or seizure threshold [12].

Antiepileptic treatments were not significant in this study, similar to the literature showing that antiepileptics do not affect EEG quality [22] and that improvements in ECT patients taking antiepileptics are comparable with those who are not taking antiepileptics [10,67].

Regarding the effects of other medications, some previous research did not find an effect of antipsychotics, antidepressants, and lithium on seizure quality [11], while other research found that first-generation antipsychotics improved the quality of hemispheric wave synchronicity, that tricyclic antidepressants improved tachycardia as a seizure quality marker [22], and that lithium potentially prolonged seizures during ECT [11] and reduced the seizure threshold [68].

The PSIr analyses revealed different predictor variables than the seizure quality scales' predictors. PSI has been used as a standalone adequacy marker correlated with therapeutic outcomes [18], and it was an outcome predictor when controlling for baseline depression rating scores and mode of stimulation [19].

Succinylcholine doses and lower stimulus intensities were associated with better PSIr in this study. We hypothesize that higher succinylcholine doses might diminish electromyography artefacts that may affect PSIr but that might also be associated with younger patients with more muscle mass.

In contrast with previous research that found that the number of ECT sessions, percentage of energy, pulse width, stimulus duration, and frequency were predictors for PSI [7], only the percentage of energy [7,11] among these variables was a predictor in the present study. In previous literature, stimulation energy along with age and high BIS negatively influenced seizure adequacy [11].

PSIr was not associated with ASTI, contrary to the literature that showed that longer ASTI impacted ictal EEG quality indexes, including PSI [36,44]; in addition, there was a study where longer ASTI was linked to superior PSI in the study condition using BIS to determine the moment of seizure induction [35]. However, the mean ASTI observed in this study was similar to the means of long ASTI groups of these studies, so the absence of shorter ASTI and the relative homogeneity of this measure in our sample might explain these differences.

There is a general interest in studying augmentation strategies for overcoming failed seizures during a course of ECT. The study found several modifiable procedural factors that impacted the seizure quality. By adjusting ECT modifiable factors such as ventilation, days elapsed between sessions, stimulus intensity, or muscle relaxant doses, outcomes could be potentially impacted. These factors could be fine-tuned to optimize ECT session results, either at restimulation or in the next session, especially if the obtained SQI score is in the "not ideal" range, if the SAMS score is in the "poor" range, or if there has been a worsening of the ictal EEG.

There are some possible limitations of this study. The population was ethnically homogenous and was based out of a single center. This may limit the generalizability of the findings to other locations and to ECT procedures other than bilateral brief pulses with thiopental or propofol.

Currently, there is no established gold standard for seizure quality evaluation that has been demonstrated to be valid for all ECT modalities. While the SQI—used in this study—has been validated in right-unilateral ECT, it has not been validated in bilateral ECT yet.

The exploratory design of the study involved multiple variables that act together to reflect daily clinical practice rather than involving experimentally controlled scenarios, and we did not correct for multiple testing. The hypotheses generated must be interpreted with caution until they are replicated in future research.

The study shows our daily standard clinical practice where the stimulus doses of ECT sessions were adjusted if needed to counteract the increase in seizure threshold over the treatment course. This fact could mask other possible variables associated with poor seizure adequacy, as practitioners increase the doses to overcome the decrease in seizure parameters. Nevertheless, we identified that, despite proceeding by following the clinical guidelines' standards and adapting the procedure to provide adequate seizures, several factors still impacted the obtained seizure characteristics, and some of them were modifiable procedural factors that can be optimized to improve ECT session results. Although we did not report outcomes of the complete ECT courses because the aim of the study was the seizure results in each individual session, seizure quality was linked to response [22,23,34] and to decreases in relapse and depression [22] in previous literature.

5. Conclusions

The study of seizure adequacy in real-world practice is of utmost relevance as seizure adequacy is prime factor in ECT. Parameters that assure each session's adequacy help clinicians guide treatment decisions. Therefore, identification of factors that can optimize session quality parameters is necessary for improving treatment.

This study examined the role of clinical and procedure-related variables that influence the results of each ECT session, some of which are modifiable factors. Applying changes to these factors, especially those that have greater influence on the session results, could have a significant impact. In terms of the seizure quality scales, lower age, less severe systemic disease, and concomitant medications (benzodiazepine use and lithium doses) were significant predictors. Higher oxygen saturation before the session, the application of protocolized hyperventilation, and more days elapsed between sessions positively influenced the two scales used. Regarding PSI_r, higher muscle relaxant doses and lower applied stimulus intensities were significant predictors. Thus, further studies of different ECT approaches that manipulate these factors during the sessions could identify additional ways of improving ECT.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/brainsci11060781/s1>, Table S1: Detailed results of significant variables in univariate repeated measures regression analysis for the SQI, the SAMS, and the PSI. Table S2: Detailed results of multivariate linear mixed effects models of seizure quality associations with clinical and ECT variables.

Author Contributions: Conceptualization, A.d.A.-A., A.D.L., J.C., N.S.-P., V.S. and M.U.; methodology, A.d.A.-A., A.D.L., S.S. and M.U.; software, J.C.; validation, A.d.A.-A.; formal analysis, J.C.; investigation, A.d.A.-A., A.D.L., S.S. and M.U.; resources, V.S., M.U. and J.M.M.; data curation, A.d.A.-A. and J.C.; writing—original draft preparation, A.d.A.-A.; writing—review and editing, all authors; visualization, A.d.A.-A. and M.U.; supervision, V.S., J.M.M. and M.U.; project administration, M.U. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Bellvitge University Hospital (protocol code PR311/14, 22 November 2014).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated during the current study are not publicly available because of conditions stipulated by the consent form. However, additional data or analyses are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: We thank the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Popiolek, K.; Bejerot, S.; Brus, O.; Hammar, Å.; Landén, M.; Lundberg, J.; Nordanskog, P.; Nordenskjöld, A. Electroconvulsive therapy in bipolar depression—effectiveness and prognostic factors. *Acta Psychiatr. Scand.* **2019**, *140*, 196–204. [CrossRef]
2. Geddes, J.; Carney, S.; Cowen, P.; Goodwin, G.; Rogers, R.; Dearness, K.; Tomlin, A.; Eastaugh, J.; Freemantle, N.; Lester, H.; et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2003**, *361*, 799–808. [CrossRef]
3. Fink, M. What was learned: Studies by the consortium for research in ECT (CORE) 1997–2011. *Acta Psychiatr. Scand.* **2014**, *129*, 417–426. [CrossRef]
4. Sienaert, P.; Kellner, C.H. Reliable, fast antidepressant treatment: Restating the case for electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* **2019**, *140*, 187–188. [CrossRef]
5. Giacobbe, P.; Rakita, U.; Penner-Goeke, K.; Feffer, K.; Flint, A.J.; Kennedy, S.H.; Downar, J. Improvements in Health-Related Quality of Life with Electroconvulsive Therapy: A Meta-Analysis. *J. ECT* **2018**, *34*, 87–94. [CrossRef] [PubMed]
6. American Psychiatric Association. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*, 2nd ed.; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2001.

7. Ingram, W.M.; Weston, C.; Dar Lu, W.; Hodge, C.; Poler, S.M.; Nahi, F.; Larson, S. Factors Affecting Electroconvulsive Therapy Ictal Outcomes: Duration and Postictal Suppression. *AMIA Jt. Summits Transl. Sci. Proc.* **2019**, 672–679. [CrossRef]
8. Folkerts, H. The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1996**, *246*, 155–164. [CrossRef] [PubMed]
9. Rasimas, J.J.; Stevens, S.R.; Rasmussen, K.G. Seizure length in electroconvulsive therapy as a function of age, sex, and treatment number. *J. ECT* **2007**, *23*, 14–16. [CrossRef] [PubMed]
10. Virupaksha, H.S.; Shashidhara, B.; Thirthalli, J.; Kumar, C.N.; Gangadhar, B.N. Comparison of electroconvulsive therapy (ECT) with or without anti-epileptic drugs in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2010**, *127*, 66–70. [CrossRef] [PubMed]
11. Bundy, B.D.; Hewer, W.; Andres, F.-J.; Gass, P.; Sartorius, A. Influence of Anesthetic Drugs and Concurrent Psychiatric Medication on Seizure Adequacy During Electroconvulsive Therapy. *J. Clin. Psychiatry* **2010**, *71*, 775–777. [CrossRef] [PubMed]
12. Delamarre, L.; Galvao, F.; Gohier, B.; Poulet, E.; Brunelin, J. How Much Do Benzodiazepines Matter for Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depression? *J. ECT* **2019**, *35*, 184–188. [CrossRef] [PubMed]
13. Rasmussen, K.G. Propofol for ECT Anesthesia a Review of the Literature. *J. ECT* **2014**, *30*, 210–215. [CrossRef]
14. Sackeim, H.A.; Devanand, D.P.; Prudic, J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: Impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr. Clin. North. Am.* **1991**, *14*, 803–843. [CrossRef]
15. Sackeim, H.A.; Decina, P.; Kanzler, M.; Kerr, B.; Malitz, S. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. *Am. J. Psychiatry* **1987**, *144*, 1449–1455. [CrossRef]
16. Sackeim, H.A.; Prudic, J.; Devanand, D.P.; Kiersky, J.E.; Fitzsimons, L.; Moody, B.J.; McElhiney, M.C.; Coleman, E.A.; Settembrino, J.M. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 839–846. [CrossRef] [PubMed]
17. Mayur, P. Ictal electroencephalographic characteristics during electroconvulsive therapy: A review of determination and clinical relevance. *J. ECT* **2006**, *22*, 213–217. [CrossRef] [PubMed]
18. Suppes, T.; Webb, A.; Carmody, T.; Gordon, E.; Gutierrez-Esteinou, R.; Hudson, J.I.; Pope, H.G. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J. Affect. Disord.* **1996**, *41*, 55–58. [CrossRef]
19. Azuma, H.; Fujita, A.; Sato, K.; Arahata, K.; Otsuki, K.; Hori, M.; Mochida, Y.; Uchida, M.; Yamada, T.; Akechi, T.; et al. Postictal suppression correlates with therapeutic efficacy for depression in bilateral sine and pulse wave electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2007**, *61*, 168–173. [CrossRef]
20. Krystal, A.D.; Weiner, R.D.; Coffey, C.E. The ictal EEG as a marker of adequate stimulus intensity with unilateral ECT. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **1995**, *7*, 295–303. [CrossRef]
21. Edwards, M.; Koopowitz, L.F.; Harvey, E.J. A Naturalistic Study of the Measurement of Seizure Adequacy in Electroconvulsive Therapy. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* **2003**, *37*, 312–318. [CrossRef] [PubMed]
22. Minelli, A.; Abate, M.; Zampieri, E.; Gainelli, G.; Trabucchi, L.; Segala, M.; Sartori, R.; Gennarelli, M.; Conca, A.; Bortolomasi, M. Seizure Adequacy Markers and the Prediction of Electroconvulsive Therapy Response. *J. ECT* **2016**, *32*, 88–92. [CrossRef] [PubMed]
23. Kranaster, L.; Jennen-Steinmetz, C.; Sartorius, A. A novel seizure quality index based on ictal parameters for optimizing clinical decision-making in electroconvulsive therapy. Part 2: Validation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2018**, *269*, 859–865. [CrossRef] [PubMed]
24. Sackeim, H.; Decina, P.; Prohovnik, I.; Malitz, S. Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy: Effects of Sex, Age, Electrode Placement, and Number of Treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* **1987**, *44*, 355–360. [CrossRef]
25. Van Waarde, J.A.; Van Oudheusden, L.J.B.; Verwey, B.; Giltay, E.J.; Van Der Mast, R.C. Clinical predictors of seizure threshold in electroconvulsive therapy: A prospective study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2013**, *263*, 167–175. [CrossRef] [PubMed]
26. Krystal, A.D.; Coffey, C.E.; Weiner, R.D.; Holsinger, T. Changes in Seizure Threshold Over the Course of Electroconvulsive Therapy Affect Therapeutic Response and Are Detected by Ictal EEG Ratings. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **1998**, *10*, 178–186. [CrossRef]
27. Gálvez, V.; Hadzi-Pavlovic, D.; Waite, S.; Loo, C.K. Seizure threshold increases can be predicted by EEG quality in right unilateral ultrabrief ECT. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2017**, *267*, 795–801. [CrossRef]
28. Brunner, I.; Grözinger, M. Brief vs. ultrabrief pulse ECT: Focus on seizure quality. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2018**, *268*, 831–838. [CrossRef]
29. Perera, T.D.; Luber, B.; Nobler, M.S.; Prudic, J.; Anderson, C.; Sackeim, H.A. Seizure expression during electroconvulsive therapy: Relationships with clinical outcome and cognitive side effects. *Neuropsychopharmacology* **2004**, *29*, 813–825. [CrossRef] [PubMed]
30. Hoyer, C.; Kranaster, L.; Janke, C.; Sartorius, A. Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: A retrospective study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2014**, *264*, 255–261. [CrossRef]
31. Aksay, S.S.; Bumb, J.M.; Janke, C.; Hoyer, C.; Kranaster, L.; Sartorius, A. New evidence for seizure quality improvement by hyperoxia and mild hypocapnia. *J. ECT* **2014**, *30*, 287–291. [CrossRef]
32. Gálvez, V.; Hadzi-Pavlovic, D.; Wark, H.; Harper, S.; Leyden, J.; Loo, C.K. The Anaesthetic-ECT Time Interval in Electroconvulsive Therapy Practice—Is It Time to Time? *Brain Stimul.* **2016**, *9*, 72–77. [CrossRef]
33. Kranaster, L.; Hoyer, C.; Janke, C.; Sartorius, A. Bispectral index monitoring and seizure quality optimization in electroconvulsive therapy. *Pharmacopsychiatry* **2013**, *46*, 147–150. [CrossRef]

34. Kranaster, L.; Aksay, S.S.; Bumb, J.M.; Hoyer, C.; Jennen-Steinmetz, C.; Sartorius, A. A novel Seizure Quality Index based on ictal parameters for optimizing clinical decision making in electroconvulsive therapy. Part 1: Development. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2018**, *268*, 819–830. [CrossRef]
35. Kayser, S.; Bewernick, B.H.; Soehle, M.; Switala, C.; Gippert, S.M.; Dreimueller, N.; Schlaepfer, T.E. Degree of Postictal Suppression Depends on Seizure Induction Time in Magnetic Seizure Therapy and Electroconvulsive Therapy. *J. ECT* **2017**, *33*, 167–175. [CrossRef] [PubMed]
36. Taylor, R.; Wark, H.; Leyden, J.; Simpson, B.; McGoldrick, J.; Hadzi-Pavlovic, D.; Han, H.K.; Nikolin, S.; Martin, D.; Loo, C. Effects of the Anaesthetic-ECT time interval and ventilation rate on seizure quality in electroconvulsive therapy: A prospective randomised trial. *Brain Stimul.* **2020**, *13*, 450–456. [CrossRef]
37. Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso Español Sobre la Terapia Electroconvulsiva. Available online: http://www.sepb.es/administracion/secciones/publicaciones/otras_publicaciones/archivos/consentotec.pdf (accessed on 4 March 2020).
38. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Consenso Español Sobre Terapia Electroconvulsiva. Available online: <http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/SEPBB%20-%20Consenso%20Espa%C3%B1ol%20sobre%20la%20Terapia%20Electroconvulsiva.pdf> (accessed on 4 March 2020).
39. Bulbena, A.; Jaúregui, J.V.; Zabalo, M.J. Índice Acumulativo de Enfermedad. Adaptación castellana del Cumulative Illness Rating Scale en población psicogerítrica. *Rev. Gerontológica* **1996**, *6*, 313–318.
40. American Society of Anesthesiologists (ASA). ASA Physical Status Classification System. Available online: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (accessed on 4 March 2020).
41. World Health Organization Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. WHOCC—ATC/DDD Index. Available online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed on 4 March 2020).
42. Scott, A.I.F. Hyperventilation and Seizure Quality. *J. ECT* **2014**, *30*, e39. [CrossRef]
43. Jorgensen, A.; Christensen, S.J.; Jensen, A.E.K.; Olsen, N.V.; Jorgensen, M.B. The influence of the anesthesia-to-stimulation time interval on seizure quality parameters in electroconvulsive therapy. *J. Affect. Disord.* **2018**, *231*, 41–43. [CrossRef] [PubMed]
44. Gálvez, V.; Loo, C.K. Clinical applicability of monitoring the time interval between anesthesia and electroconvulsive therapy. *J. ECT* **2017**, *33*, 4–6. [CrossRef]
45. Sartorius, A.; Aksay, S.S.; Bumb, J.M.; Janke, C.; Hoyer, C.; Kranaster, L. Type of anesthetic agent, timing, and hyperventilation as covariates in electroconvulsive therapy. *J. ECT* **2014**, *30*, e39–e40. [CrossRef]
46. Taylor, R.; Hadzi-Pavlovic, D.; Nikolin, S.; Bull, M.; Wark, H.; Leyden, J.; Harper, S.; Martin, D.; Galvez, V.; Loo, C. The anaesthetic-ECT time interval with thiopentone—Impact on seizure quality. *J. Affect. Disord.* **2019**, *252*, 135–140. [CrossRef]
47. de Arriba-Arnau, A.; Dalmau, A.; Salvat-Pujol, N.; Soria, V.; Bocos, J.; Menchón, J.M.; Urretavizcaya, M. Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* **2017**, *10*, 21–27. [CrossRef] [PubMed]
48. de Arriba-Arnau, A.; Dalmau, A.; Soria, V.; Salvat-Pujol, N.; Ribes, C.; Sánchez-Allueva, A.; Menchón, J.M.; Urretavizcaya, M. Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy. *J. Affect. Disord.* **2017**, *217*, 225–232. [CrossRef] [PubMed]
49. Martin, D.M.; Gálvez, V.; Lauf, S.; Dong, V.; Baily, S.A.; Cardoner, N.; Chan, H.N.; Davidson, D.; Fam, J.; De Felice, N.; et al. The Clinical Alliance and Research in Electroconvulsive Therapy Network. *J. ECT* **2018**, *34*, 7–13. [CrossRef]
50. Nobler, M.S.; Sackeim, H.A.; Solomou, M.; Lubner, B.; Devanand, D.P.; Prudic, J. EEG manifestations during ECT: Effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol. Psychiatry* **1993**, *34*, 321–330. [CrossRef]
51. R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available online: <https://www.r-project.org/> (accessed on 4 March 2020).
52. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. Available online: <https://cran.r-project.org/package=nlme> (accessed on 4 March 2020).
53. Charlson, F.; Siskind, D.; Doi, S.A.R.; McCallum, E.; Broome, A.; Lie, D.C. ECT efficacy and treatment course: A systematic review and meta-analysis of twice vs. thrice weekly schedules. *J. Affect. Disord.* **2012**, *138*, 1–8. [CrossRef]
54. Gómez-Arnau, J.; de Arriba-Arnau, A.; Correas-Lauffer, J.; Urretavizcaya, M. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: A literature review. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2018**, *50*, 54–62. [CrossRef]
55. Haeck, M.; Gillmann, B.; Janouschek, H.; Grözinger, M. Electroconvulsive therapy can benefit from controlled hyperventilation using a laryngeal mask. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2011**, *261*, 172–177. [CrossRef]
56. Di Pauli, J.; Pfanner, G.; Groinger, M.; Penz, D.C. Controlled hyperventilation by laryngeal mask during electroconvulsive therapy and the impact on seizure quality. *Biol. Psychiatry* **2009**, *65*, 222S–223S.
57. Holmberg, G. The factor of hypoxemia in electroshock therapy. *Am. J. Psychiatry* **1953**, *110*, 115–118. [CrossRef]
58. Holmberg, G.; Hard, G.; Ramqvist, N. Experiments in the prolongation of convulsions induced by electric shock treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* **1956**, *37*, 61–70. [CrossRef]
59. Rasanen, J.; Martin, D.J.; Downs, J.B.; Hodges, M.R. Oxygen supplementation during electroconvulsive therapy. *Br. J. Anaesth* **1988**, *61*, 593–597. [CrossRef]
60. Weiner, R.D.; Volow, M.R.; Gianturco, D.T.; Cavenar, J.O. Seizures terminable and interminable with ECT. *Am. J. Psychiatry* **1980**, *137*, 1416–1418. [PubMed]
61. Kellner, C.H. ECT Technique. In *Handbook of ECT*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2018; pp. 49–86. [CrossRef]

62. Tang, V.M.; Pasricha, A.N.; Blumberger, D.M.; Voineskos, D.; Pasricha, S.; Mulsant, B.H.; Daskalakis, Z.J. Should Benzodiazepines and Anticonvulsants Be Used during Electroconvulsive Therapy?: A Case Study and Literature Review. *J. ECT* **2017**, *33*, 237–242. [CrossRef] [PubMed]
63. Greenberg, R.M.; Pettinati, H.M. Benzodiazepines and Electroconvulsive Therapy. *Convuls. Ther.* **1993**, *9*, 262–273.
64. Jha, A.; Stein, G. Decreased efficacy of combined benzodiazepines and unilateral ECT in treatment of depression. *Acta Psychiatr. Scand.* **1996**, *94*, 101–104. [CrossRef] [PubMed]
65. Pettinati, H.M.; Stephens, S.M.; Willis, K.M.; Robin, S.E. Evidence for less improvement in depression in patients taking benzodiazepines during unilateral ECT. *Am. J. Psychiatry* **1990**, *147*, 1029–1035. [CrossRef] [PubMed]
66. Gálvez, V.; Loo, C.K.; Alonzo, A.; Cerrillo, E.; Menchón, J.M.; Crespo, J.M.; Urretavizcaya, M. Do benzodiazepines moderate the effectiveness of bitemporal electroconvulsive therapy in major depression? *J. Affect. Disord.* **2013**, *150*, 686–690. [CrossRef] [PubMed]
67. Rubner, P.; Koppi, S.; Conca, A. Frequency of and rationales for the combined use of electroconvulsive therapy and antiepileptic drugs in Austria and the literature. *World J. Biol. Psychiatry* **2009**, *10*, 836–845. [CrossRef] [PubMed]
68. Zolezzi, M. Medication management during electroconvulsant therapy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2016**, *12*, 931–939. [CrossRef] [PubMed]

Table S1. Detailed results of significant variables in univariate repeated measures regression analysis for the SQI, the SAMS and the PSI.

Variables	Seizure quality index (SQI)				Seizure adequacy markers sum (SAMS)				Postictal suppression rating (PSIr)						
	Estimated	Standard error	Df	p-value	Marg./Cond. R ²	Estimated	Standard error	Df	p-value	Marg./Cond. R ²	Estimated	Standard error	Df	p-value	Marg./Cond. R ²
Protocolised hyperventilation (y/h)	0.362	0.137	216.382	0.009	0.021/0.266	0.368	0.098	214.512	< 0.001	0.038/0.342	-0.126	0.101	203.283	0.216	0.006/0.114
Age (years)	-0.018	0.009	46.264	0.049	0.033/0.24	-0.019	0.007	45.386	0.006	0.069/0.293	-0.002	0.005	43.068	0.638	0.002/0.1
Basal oxygen saturation (%)	0.119	0.043	241.573	0.006	0.029/0.25	0.095	0.032	238.915	0.003	0.031/0.304	-0.041	0.030	219.718	0.175	0.008/0.101
ASA (II,III)	-0.471	0.230	38.806	0.048	0.036/0.232	-0.450	0.183	40.233	0.018	0.056/0.286	-0.188	0.130	41.631	0.156	0.014/0.099
Benzodiazepine use	0.175	0.309	42.201	0.572	0.003/0.239	0.262	0.118	46.971	0.028	0.05/0.309	0.096	0.084	42.6331	0.264	0.009/0.104
Lithium dose (DDD)	19.676	0.664	61.703	0.004	0.056/0.234	13.766	0.529	57.746	0.012	0.048/0.284	0.324	0.407	63.911	0.430	0.004/0.107
Tricyclic antidepressant dose (DDD)	0.364	0.171	51.127	0.038	0.036/0.254	0.327	0.136	50.939	0.020	0.05/0.318	0.074	0.098	51.927	0.452	0.004/0.105
Succinylcholine dose (mg)	-0.004	0.010	48.977	0.738	0.001/0.238	-0.005	0.008	48.465	0.550	0.003/0.299	0.012	0.006	52.264	0.029	0.03/0.108
Stimulus intensity (mC)	-0.000	0.001	58.553	0.762	0.001/0.281	-0.000	-0.000	0.001	0.641	0.002/0.363	-0.001	0.001	51.361	0.002	0.067/0.163
Days from last session	0.018	0.007	65.974	0.008	0.047/0.237	0.012	0.012	0.005	0.027	0.036/0.291	-0.002	0.004	73.192	0.560	0.002/0.099

AIC, Akaike information criterion; ASA, American Society of Anesthesiologists physical status classification system; ASA II, patients with mild systemic disease; ASA III, patients with severe systemic disease [40]; BIC, Bayesian information criterion; DDD, defined daily dose [41]; df, degrees of freedom; mg, milligrams; mC, millicoulombs; SD, standard deviation. The table shows only significant variables. We calculated the mixed model that included the variable of interest as a fixed term adjusting per individual as a random effect. All other evaluated variables were non-significant in the analyses: gender, body mass index (BMI), diagnosis, comorbid medical conditions rated using the validated Spanish version of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [39] categories endorsed, severity and total CIRS score, number of drugs for patient somatic illnesses, psychiatric drug categories (antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, benzodiazepines/Z-drugs) and daily doses administered of each category, blood pressure, number of treatment sessions, anaesthetic type and dosages, time interval from anaesthesia induction to electrical stimulation (ASTI), stimulus characteristics (pulse width, stimulus duration, frequency), impedance, motor and EEG seizure duration.

Table S2. Detailed results of multivariate linear mixed effects models of seizure quality associations with clinical and ECT variables.

Variables	Seizure quality index (SQI)			Seizure adequacy markers sum (SAMS)			Postictal suppression rating (PSIr)			
	Estimated	Standard error	T value	Estimated	Standard error	T value	Estimated	Standard error	T value	p-value
Initial multivariate linear mixed effects model	Mpm AIC/BIC=758.0/768.5 Multivariate model AIC/BIC=743.5/778.3, p<0.001, Marg/R2=0.172/0.284			Mpm AIC/BIC=590.2/600.4 Multivariate model AIC/BIC=566.6/600.4, p<0.001, Marg/R2=0.251/0.383			Mpm AIC/BIC=479.8/485.7 Multivariate model AIC/BIC=469/485.7, p<0.001, Marg/R2=0.100/0.166			
Protocolised hyperventilation y/n	0.314	0.139	208.195	0.365	0.103	195.761	0.3561	0.103	3.561	0.001
Age (years)	-0.005	0.009	39.594	-0.008	0.007	37.537	-1.116	0.007	-1.116	0.272
Basal oxygen saturation (%)	0.082	0.043	237.169	0.055	0.031	223.342	1.767	0.031	1.767	0.079
ASA III	-0.384	0.219	39.879	-0.331	0.182	39.229	-1.823	0.182	-1.823	0.076
Benzodiazepine use y/n	-	-	-	0.203	0.108	35.997	1.874	0.108	1.874	0.069
Lithium dose (DDD)	1.096	0.648	54.399	0.540	0.586	48.941	0.921	0.586	0.921	0.362
Tricyclic antidepressant dose (DDD)	0.118	0.153	40.446	-0.024	0.141	32.117	-0.167	0.141	-0.167	0.868
Succinylcholine dose (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stimulus intensity (mC)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Days from last session	0.014	0.006	58.592	0.006	0.005	68.295	1.195	0.005	1.195	0.236
Final multivariate linear mixed effects model: backward step-wise process	Mpm AIC/BIC=758.0/768.5 Multivariate model AIC/BIC=742.3/766.6, p<0.001, Marg/R2=0.143/0.272			Mpm AIC/BIC=635.6/646.1 Multivariate model AIC/BIC=608.4/636.4, p<0.001, Marg/R2=0.198/0.348			Mpm AIC/BIC=479.8/485.7 Multivariate model AIC/BIC=469/485.7, p<0.001, Marg/R2=0.100/0.166			
Protocolised hyperventilation y/n	0.308	0.140	206.372	0.351	0.100	216.443	3.498	0.100	3.498	0.001
Age (years)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Basal oxygen saturation (%)	0.093	0.043	237.711	0.069	0.031	242.848	2.242	0.031	2.242	0.026
ASA III	-0.507	0.204	38.168	-	-	-	-	-	-	-
Benzodiazepine use y/n	-	-	-	0.322	0.100	46.615	3.229	0.100	3.229	0.002
Lithium dose (DDD)	-	-	-	1.237	0.489	63.974	2.520	0.489	2.520	0.014
Tricyclic antidepressant dose (DDD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Succinylcholine dose (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stimulus intensity (mC)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Days from last session	0.018	0.006	58.762	0.010	0.005	68.342	2.094	0.005	2.094	0.040

AIC, Akaike information criterion; ASA, American Society of Anesthesiologists physical status classification system; ASA II, patients with mild systemic disease; ASA III, patients with severe systemic disease [40]; BIC, Bayesian information criterion; DDD, defined daily dose [41]; df, degrees of freedom; mC, millicoulombs; Mpm: most parsimonious model; mg, milligrams; SD, standard deviation. † As both variables are significant in the initial multivariate model and this model improves the most parsimonious one, it is not necessary to further reduce this model.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Discusión general

Los hallazgos clave que se extraen de los artículos de esta tesis llevan a una propuesta fundamentada de “nuevos” métodos para modificar variables en la aplicación del procedimiento con alto potencial de optimización del tratamiento con TEC.

Algunos aspectos técnicos con poca evidencia práctica hasta la fecha tienen un efecto significativo en la reducción del umbral convulsivo, los dos estudiados en profundidad son la ventilación y la elección de la amplitud del pulso del estímulo. También se han identificado factores que influyen en la calidad de la convulsión.

La anestesia y el manejo ventilatorio durante las sesiones son esenciales en el procedimiento de la TEC. La hiperventilación realizada durante las sesiones de TEC es una variable del procedimiento modificable con efectos diferenciales respecto a las variables fisiológicas del paciente y la calidad de la convulsión obtenida en la sesión si se aplica de forma protocolizada.

Asimismo, la disminución del ancho de pulso es otra variable del procedimiento referente al estímulo eléctrico administrado que es modificable. Esta disminución de amplitud de pulso es una de las estrategias de ajuste de los parámetros del estímulo más preconizadas por su potencial capacidad de disminuir los efectos secundarios cognitivos manteniendo la eficacia; se ha estudiado mayoritariamente en localizaciones unilaterales con pulsos inferiores a 0,5 ms (ultrabreves). Los hallazgos de la tesis muestran resultados preliminares prometedores para su uso en la localización de electrodos bilateral y pulsos de 0,5 ms.

En el contexto de la importancia creciente de evaluar la eficacia de una sesión de TEC según la calidad de la convulsión obtenida, recogida en las guías clínicas, en esta tesis se han estudiado factores que influyen en la calidad de la convulsión. En esta línea, se están investigando escalas específicas de valoración de la calidad que incluyen varios aspectos de la convulsión y se han relacionado con la respuesta al curso de tratamiento. Los hallazgos de la tesis muestran varios factores fácilmente modificables del procedimiento de las sesiones, los cuales son predictores de la calidad de la convulsión y podrían constituir nuevas vías de mejora de los resultados de las sesiones individuales de TEC.

5.1.1 Efectos de las modificaciones en variables de aplicación del procedimiento de la TEC

La hiperventilación durante las sesiones y la disminución de la amplitud de pulso del estímulo eléctrico administrado son dos estrategias que producen un descenso del umbral convulsivo del individuo y se han propuesto como estrategias de optimización del tratamiento, por su acción proconvulsiva en la hiperventilación (139–141) y por la mayor eficiencia en la administración del estímulo con un pulso más corto (102). Ambos factores, tanto la hiperventilación -a pesar de estar recomendada en las guías clínicas (21)- como la amplitud de pulso de 0,5 ms, han sido muy poco estudiadas.

5.1.1.1 Hiperventilación

Los estudios 1 a 5 abordaron diferentes aspectos críticos de la hiperventilación en el ámbito de la TEC. En el estudio 7 los parámetros ventilatorios eran uno de los factores relacionados con el procedimiento y, por lo tanto, modificable, que resultó ser un predictor significativo de la calidad de la convulsión medida por dos escalas diferentes.

En todos los estudios se objetiva que realizar maniobras de hiperventilación sistemática, con un determinado protocolo, es una manera sencilla de lograr un nivel de **hipocapnia** o disminución del dióxido de carbono moderada antes de la aplicación del estímulo en la sesión de TEC. Estas maniobras pueden realizarse modificando la manera y los tiempos de hiperoxigenación e hiperventilación habituales de forma sencilla, sin precisar ajustes anestésicos ni mecanismos invasivos, sin distorsionar el procedimiento habitual de las sesiones, por lo que se pueden aplicar de forma rutinaria en la práctica clínica más allá de los protocolos de investigación

De hecho, en el estudio 3 se observa que, la maniobra más importante de todo el protocolo de hiperventilación propuesto sería, concretamente, la **hiperventilación voluntaria** (VHV) realizada por el propio paciente, cuando éste se encuentra aún despierto justo antes de la inducción anestésica. La hiperventilación voluntaria es la parte de todo el procedimiento de hiperventilación que produce mayor disminución de los valores de dióxido de carbono respecto al basal del paciente. Por lo tanto, las inspiraciones profundas realizadas por el paciente despierto son más efectivas que las ventilaciones de presión positiva realizadas por el anestesista posteriormente.

En el estudio 4 y 5 se propone aumentar la duración de este periodo de hiperventilación voluntaria al doble del inicialmente propuesto (de un minuto a dos minutos) con aporte de oxígeno a altos flujos, con el fin de amortiguar el efecto de evitar la hiperventilación tras la inducción anestésica para evitar la dispersión de aerosoles durante la pandemia covid-19. Los hallazgos de estos estudios corroboran la importancia de la hiperventilación voluntaria ya que los resultados de las sesiones siguen siendo óptimos. Asimismo, en el estudio 5 se objetiva que con las variaciones realizadas en el protocolo (evitando la hiperventilación tras la anestesia), la fase de hiperventilación voluntaria fue bien tolerada y era de nuevo la que producía una disminución de los valores de dióxido de carbono mayor; esta reducción conseguía mantener unos niveles de hipocapnia moderados en el momento de la aplicación del estímulo.

El incremento del tiempo de aplicación de la hiperventilación voluntaria a dos minutos parece una maniobra segura. En otros entornos médicos en los que se utiliza como maniobra de provocación de crisis como, por ejemplo, en los EEG de estudio o seguimiento de pacientes con epilepsia, la duración de la hiperventilación es mayor (182).

En un estudio con una muestra grande en la que se realizaba la hiperventilación voluntaria como técnica de provocación de crisis epilépticas con una duración de entre uno y siete minutos (con una media de 3 minutos en la mayoría de los casos) se concluyó que estas maniobras eran seguras y que los efectos adversos ocurrían de forma muy rara (solo 2/3475 pacientes tuvieron sintomatología, en uno de los casos un paciente asmático tuvo sibilancias y en el otro caso el paciente experimentó taquicardia durante una convulsión no epiléptica, ambos efectos adversos se autolimitaron al cesar la HV) (182). Las maniobras de hiperventilación voluntaria se siguen recomendando a pesar de la pandemia COVID-19 en los electroencefalogramas para pacientes con PCR negativa o cuando se sospechan crisis de ausencia (247).

Al comparar los resultados del estudio 5 con los del estudio 3 que utilizaban el registro transcutáneo como forma de medida no-invasiva del CO₂, sugieren que el aumento de la duración de la hiperventilación voluntaria es proporcional a la disminución de CO₂ alcanzado. En el estudio 3 con 1 minuto de hiperventilación voluntaria se disminuían 2.61 mmHg puntos de media el valor del CO₂ respecto al basal, mientras que en el estudio 5 con 2 minutos la duración de las maniobras de VHV se disminuía 4,05 mmHg el CO₂. Por tanto, se podría alargar más la duración

de la hiperventilación voluntaria con el objetivo de alcanzar valores de hipocapnia más intensos.

Hay controversia en la literatura sobre el valor óptimo de CO₂ para facilitar las convulsiones. En algunos estudios previos ya se consiguen resultados con valores de hipocapnia moderados (167, 173, 174, 176, 248); y, en otro, al comparar los grupos en que realizaban hipocapnia moderada con los de hipocapnia marcada no encontraban mayor efecto con esta última (190); lo que sugiere que no sería necesario alcanzar valores más bajos de 30 mmHg de EtCO₂, para lo que se precisarían de maniobras de ventilación más invasivas.

La variabilidad respecto a la disminución del CO₂ alcanzado podría deberse al grado de colaboración del paciente con las maniobras propuestas, aunque en nuestra experiencia esto no ha supuesto una dificultad ya que la mayoría de sujetos eran capaces de seguir las instrucciones dadas con diferencias según la edad y el grado de inhibición psicomotora. En el estudio 5 hubo siete sesiones de las setenta y cuatro (9,5%) en que los pacientes no fueron capaces de colaborar (todos ellos debido a la gravedad del episodio y escasa mejoría por el hecho de estar aún en las primeras sesiones del tratamiento con TEC). En comparación, en una muestra en que se realizaba hiperventilación voluntaria en EEG para estudio de epilepsia el porcentaje de personas que no colaboró fue del 12,86% (182).

Con independencia del grado de colaboración en la práctica clínica hay una cierta variabilidad entre los pacientes en los valores de CO₂ que presentan, tanto a nivel basal como tras la realización de las maniobras de hiperventilación. Los factores físicos y antecedentes médicos de los pacientes también se ha descrito que producen variabilidad de los valores de CO₂ (193).

Por todo ello, es posible que sea más adecuado recomendar un rango de disminución de CO₂ alcanzada respecto al basal de cada paciente, como se propone en los estudios 3 y 5, en lugar de marcar un punto de corte determinado en el valor del CO₂, independientemente de que se trate de un valor de hipocapnia moderada o severa. Esto es debido a que, según el basal del paciente, llegar a este valor podría suponer un cambio mucho más extremo en algunos sujetos.

De forma complementaria a la inducción de hipocapnia, en el estudio 3 y 5, la elevación de CO₂ o **hipercapnia** tras la convulsión al realizar las maniobras de hiperventilación era menor.

El protocolo de hiperventilación propuesto mostró en el estudio 5 tener un mejor perfil en cuanto a la ocurrencia de episodios de **desaturación**, que ocurrieron solo

en un 5.9% de las sesiones, respecto a otros abordajes en que se evitaba directamente la hiperventilación a expensas de alargar la preoxigenación 3-5 minutos (197). En el estudio de Luccarelli et al.(197) el 48.1% de los pacientes desaturaron y precisaron de ventilación manual. La desaturación en las sesiones de TEC es uno de los efectos secundarios que puede ocurrir especialmente en pacientes con factores de riesgo como obesidad, convulsiones de mucha duración (164) o compromiso respiratorio basal (197, 164, 249), y el manejo ventilatorio es elemental para prevenirlo.

La **monitorización** de los niveles de dióxido de carbono parece una medida adecuada para tener *feedback* de las maniobras de ventilación realizadas durante la sesión de TEC y las necesidades del paciente en cada momento.

Inicialmente la monitorización del CO₂ no estaba entre la monitorización médica estándar durante las sesiones de TEC como el ECG, la TA, la FC o la saturación de oxígeno, pero en los últimos años ya hay algunas guías clínicas que recomiendan el uso del capnógrafo en las sesiones de TEC (55, 59, 121). Además de esta información sobre la ventilación aplicada en la sesión así como el potencial de detectar complicaciones respiratorias de forma temprana aumentando así la seguridad del paciente, en algunos estudios previos se mostraba que el hecho de monitorizar el end-tidal se relacionaba con un mejor control de los parámetros hemodinámicos y valores más bajos de CO₂ (250).

De todas formas, el no disponer de capnografía en la sala de tratamiento no sería un impedimento para realizar el protocolo de hiperventilación propuesto; las maniobras descritas son fáciles de aplicar, fácilmente reproducibles sin necesidad del seguimiento capnográfico y el efecto de estas maniobras de hiperventilación protocolizada propuestas ya se ha objetivado en los estudios 2, 3 y 5.

Con independencia del método con el que se realice la hiperventilación y la monitorización de esta, los hallazgos son congruentes con los previos de la literatura según la revisión del estudio 1, en que se objetiva que la hiperventilación alarga la duración de las **convulsiones** obtenidas. En los estudios 2 y 3 se muestra este mismo aumento de la duración de la convulsión EEG (de media aproximadamente 5 y 9 segundos respectivamente) sin encontrarse cambios en los valores individuales de otros índices de calidad de la convulsión. Por lo tanto, el aumento de duración de la convulsión se producía sin empeoramiento de la crisis EEG como se puede dar en casos de crisis con cargas cercanas al umbral convulsivo, ya que una mayor duración no siempre indica una mejor calidad (251).

Sin embargo, también se correlacionaron determinados parámetros ventilatorios del oxígeno y el dióxido de carbono con algunos índices de calidad. En el estudio 7 en el que se utilizaron dos escalas que agrupan varias características de calidad de la convulsión en un valor numérico, la aplicación de la hiperventilación se halló como un factor predictor para obtener puntuaciones más elevadas en ambas escalas de calidad. Por tanto, en el contexto del estudio 7, podríamos argumentar que la hiperventilación no solo favorece un aumento de la duración de las crisis si no una mejor calidad de estas.

Este hecho apoyaría hallazgos de estudios previos que sugerían la relación de la hiperventilación no solo con la duración de la convulsión sino también con la calidad (178) y características del EEG ictal relacionadas con la calidad de la crisis como la intensidad (173), la amplitud y la supresión postictal (252).

5.1.1.2 Pulso

La disminución del ancho de pulso es una de las manipulaciones de los parámetros del estímulo que ha tenido más atención e investigación en los últimos tiempos, por aumentar la eficiencia en la administración de una determinada carga (102) y por la creencia general que los pulsos más estrechos (en el rango ultrabreve) proporcionan la misma efectividad clínica con menos efectos secundarios cognitivos en comparación con pulsos más anchos (en el rango de los pulsos breves) (48, 107, 253); sin embargo, hay una falta de consenso (106) y la mayoría de los estudios han sido con la modalidad de TEC unilateral.

El estudio 6 analizó el efecto de la disminución del pulso a 0,5 ms. La configuración predeterminada de fábrica para el dispositivo Thymatron® y la recomendación explícita de su manual para la TEC bilateral, es de una amplitud de pulso de 0,5 ms. El pulso de 0,5 ms es ampliamente utilizado en la actualidad (254), bajo la hipótesis de una eficacia equivalente con menores efectos secundarios cognitivos, pero a diferencia de lo que ocurre en otros pulsos, no hay metaanálisis ni revisiones sistemáticas que incluyan el pulso de 0,5 ms (212) y no había estudios previos que abordaran la comparación directa de los pulsos de 0,5 ms y 1 ms en la modalidad de TEC bifrontotemporal.

El pulso de 0,5 ms se ha utilizado tradicionalmente como el punto de corte entre el pulso ultrabreve y breve, pero algunos autores se han cuestionado si el efecto del 0,5 ms es similar a los pulsos utilizados habitualmente como ultra breves (0,25 o 0,3 ms) o bien se parece más a los pulsos breves estándar (1-1,5 ms) para

clasificarse como una categoría u otra. Otra posibilidad sería que este límite entre el ultrabreve y el breve sea arbitrario y que en realidad lo que ocurra sea una continuidad más dimensional con un cambio progresivo en cuanto a eficacia y efectos adversos (106). Esto último estaría respaldado por hallazgos como los de un estudio que encontraba tasas de remisión progresivamente crecientes entre los pulsos de 0,3 ms, 0,5 ms y finalmente 1 ms (254), como si hubiera una relación lineal entre el ancho de pulso y la eficacia.

Algunos estudios encontraban características del 0,5 ms similares al 0,3 ms (106, 119, 213, 214). Los dos únicos ensayos clínicos aleatorizados comparando pulsos ultrabreves (0,3ms) y breves en localizaciones bilaterales no son esclarecedores: en uno de ellos la efectividad con pulso ultrabreve fue menor con mínimos efectos cognitivos (48) y en el otro tanto la eficacia como los efectos cognitivos fueron similares entre los dos grupos de pulso (207).

En el estudio 6 se encontró una efectividad y tolerancia (en los cribajes cognitivos) comparable entre los dos grupos, por lo tanto, sugiriendo a priori que el pulso de 0,5 se asemejaba al de 1 ms en la TEC bifrontotemporal. De hecho las tasas de respuesta y remisión fueron más altas que en estudios previos que compararon diferentes pulsos en TEC bilateral (47, 255) y similares a los estudios de TEC bilateral de pulso breve (54, 124, 256) indicando un comportamiento similar al pulso de 1 ms en la eficacia clínica.

La calidad de la convulsión en cada grupo de amplitud de pulso no se evaluó ya que por el protocolo de la unidad las cargas administradas se ajustaban a lo largo del curso de TEC en función de la respuesta clínica y también las convulsiones obtenidas, para compensar el posible aumento del umbral convulsivo, y no se hubieran podido detectar diferencias. Para valorar el efecto del pulso en la calidad de la convulsión hubiera sido necesario un diseño diferente en el que la misma carga se administrara en ambos grupos y poder analizar entonces la calidad de la convulsión en cada uno.

En cambio, otro de los resultados obtenidos indica que el umbral convulsivo es menor en el grupo de 0,5 ms que en el de 1 ms, aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. La disminución del umbral convulsivo en el grupo de 0,5 ms no fue de tanta magnitud como se podría esperar en el caso de considerarlo cercano a los pulsos ultrabreves.

Analizando solamente la parte de la muestra del estudio en que se utilizó el método de titulación progresiva para determinar el umbral convulsivo (ver material

adicional en el Anexo 2, tabla S4), se vio que la carga umbral media del grupo de 0,5 ms fue de 92,78 mC, disminuyendo solamente un 18,617% respecto a la carga umbral del grupo de 1 ms (114 mC). Este hecho podría deberse a que la diferencia pulso en ms en esta muestra es menos pronunciada que en estudios previos que compararon pulsos más separados entre ellos según el ancho de pulso, por ejemplo, usando el ultrabreve de 0,3 ms frente al extremo del breve 1,5 ms (UC: 59 ± 49 en 0,3 ms frente a 162 ± 151 en 1,5 ms) (48) y que la edad media de nuestra población era más elevada.

En otro estudio que comparaba pulsos de 0,5 ms y 1 ms en TEC usando la localización de electrodos LART (211) describieron una mayor eficiencia con 0,5 ms para inducir convulsiones y una mayor frecuencia cardíaca máxima.

En cuanto a la carga alcanzada en la última sesión de TEC en el grupo de 0,5 ms era un 9,5% menor que la carga final en el grupo de 1 ms (ver material adicional en el Anexo 2, tabla S4).

Otra de las características que se habían visto en los pulsos ultrabreves, era que a pesar de tener un umbral convulsivo más bajo que los breves, el aumento de carga al final del tratamiento respecto al umbral era mayor que en los pulsos breves (206). En el estudio 6 se vio que efectivamente la carga final en el grupo de 0,5 ms era 2,93 veces mayor que la carga umbral, mientras que en grupo de 1 ms era 2,64 veces mayor que el umbral.

Así mismo se ha descrito que la mejoría con pulsos ultrabreves aparece tras más sesiones de tratamiento que en los breves (46, 48, 106, 214), sin embargo en el estudio 6, ni el número de sesiones necesarias que eran alrededor de 12 sesiones, ni el porcentaje de pacientes con mejoría temprana a la sexta sesión de TEC, no mostraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

En cambio en otro estudio retrospectivo que comparaba el pulsos de 0,5 ms con el 0,3 ms en TEC bilateral con cargas 1,5 veces el umbral convulsivo, la media de sesiones con 0,5 ms fue similar aunque algo superior (13.7 ± 4.7) a las de nuestro estudio y en el grupo de pulso ultrabreve con 0,25 ms el número de sesiones necesarias fue todavía más elevado (17.6 ± 4.1) (47). Aunque nuestro número medio de sesiones fue mayor que en otros estudios de TEC bilateral con pulso breve (entre $5,4$ y $7,8 \pm 3,3$) (48, 54, 256).

A nivel cognitivo, aunque en nuestro estudio en los dos grupos hubo una mejora en el estado cognitivo global evaluado por el mini-mental (MEC) y no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del MEC

entre cada pulso, sí que hubo una mejoría mayor en el MEC post-TEC en el pulso de 0,5 ms. Aunque este hallazgo pueda sugerir una posible ventaja cognitiva del pulso de 0,5 ms se debería estudiar con instrumentos más adecuados para poder detectar las alteraciones cognitivas específicas que se presentan en el curso del tratamiento con TEC.

De hecho, algunos autores han resaltado que la dosis o carga ideal a la que administrar el pulso de 0,5 ms no se ha caracterizado en términos de equilibrio entre eficacia y efectos cognitivos para ninguna de las modalidades de TEC, aunque Gill (212) con la escasa evidencia disponible sugería que probablemente en unilateral una carga adecuada sea 6 veces el umbral (un entremedio entre recomendaciones de las 6-8 veces para 0,3 ms y las 4-6 veces para 1ms), pero que probablemente para localizaciones bilaterales sea mayor de 1,5 veces el umbral debido a que la estimulación es menos intensa con 0,5 ms y sugiere 2 veces por encima del umbral en bitemporal y tres veces por encima del umbral en bifrontal alertando de que a mayores cargas se podría perder su supuesta ventaja cognitiva. En su opinión, el pulso de 0,5 ms podría tener un papel muy relevante especialmente con la localización de electrodos bitemporal, ya que podría ser la opción más breve posible a aplicar teniendo en cuenta los estudios antes mencionados en que los pulsos de 0,3 ms tenían escasa eficacia en bitemporal (257) y respuestas más lentas en bifrontal (205). En cambio en unilateral, hay mucha evidencia que respalda el pulso de 0,3 ms y el 0,5 ms sería como mucho una opción de segunda línea (212).

En resumen, el comportamiento y los resultados clínicos objetivados de la disminución del pulso a 0,5 ms es similar a los pulsos estándares de 1 ms en nuestro estudio con TEC bifrontotemporal en pacientes con depresión mayor, y también similar a los resultados de eficacia de pulsos breves descritos en la literatura anterior. Pero hay otros aspectos de nuestros resultados que muestran el efecto del 0,5 ms sobre el umbral convulsivo y con respecto a la eficiencia del estímulo que lo asemejan a pulsos más breves. La ventaja del pulso de 0,5 ms en pro de optimizar el tratamiento sería concretamente si se confirmara que aun teniendo la misma efectividad que el pulso de 1 ms, en la TEC bilateral el pulso de 0,5 ms demostrara que también tiene mejor perfil cognitivo.

5.1.2 Factores predictores de la calidad de la convulsión en las sesiones de TEC

En el estudio 7 se analizaron los factores tanto del paciente como los relacionados con el procedimiento de aplicación de la TEC que intervenían en la calidad de las convulsiones obtenidas; se objetivaron algunos factores modificables que podrían manipularse con el fin de obtener convulsiones de calidad alta.

Algunos de los factores que resultaron significativos en los modelos univariados no se mantuvieron en los modelos multivariados al estudiar el efecto conjuntamente de todos los factores predictores; sin embargo, sería recomendable estudiarlos en muestras mayores para determinar el alcance que éstos puedan tener.

Las variables coincidentes que se mantuvieron como predictores significativos en los modelos finales de las dos escalas de calidad de la convulsión estudiadas fueron dos parámetros ventilatorios (la saturación basal de oxígeno y el uso de la hiperventilación) y los días entre las sesiones de TEC. La cadencia de sesiones de TEC es una variable que se ha relacionado con la eficacia del tratamiento (41), y con el aumento del umbral convulsivo que producen las sesiones repetidas, pudiendo afectar a las convulsiones.

Tanto la saturación de oxígeno como la disminución del dióxido de carbono producida por las maniobras de hiperventilación se han asociado a las convulsiones obtenidas, no solo de forma individual sino que también se ha descrito que el balance entre ambas (oxígeno elevado con dióxido de carbono moderadamente bajo) pueden actuar de forma sinérgica en la calidad de la convulsión (178). Aunque en el estudio no se realizó el cociente entre estos dos valores por no disponer de medidas de presión parcial de oxígeno transcutáneas, el hecho de que ambas variables destaquen como significativas en los modelos reforzaría este concepto.

La hiperventilación se mantuvo como predictor significativo en las dos escalas de calidad estudiadas, complementando así los resultados de los estudios 1-3 en los que había indicios de su efecto no solo en la duración de la convulsión sino también en la calidad de ésta. Es interesante que al contrario del oxígeno en que es el valor de la medida el que resulta significativo al influir en la calidad, en el dióxido de carbono no sea el valor de la medida ni el cambio respecto a los valores basales, si no el hecho de realizar la hiperventilación protocolizada o no lo que predice la calidad de la convulsión. En estudios previos se había discutido el

tipo de asociación existente a nivel fisiológico entre los valores de dióxido de carbono y la duración de la convulsión, ya que, aunque toda la evidencia señala una asociación entre ambos el tipo de ésta no está clara. Cuando se realizaban correlaciones entre ambos valores, en ocasiones algunos estudios son significativas (estudio 2) y en otros no, por lo que se ha propuesto que quizá el tipo de relación entre ambos no sea lineal (190) o bien que la variabilidad individual en la duración de las convulsiones pueda ser la causa (176).

El valor de la saturación de oxígeno, que sobresale como variable predictora, es basal, posiblemente indicando características del paciente o su capacidad ventilatoria, ya que en todos los pacientes del estudio 7 se realizaba hiperoxigenación de forma estándar y tenían valores de 99-100% en el momento de aplicación del estímulo; por tanto, no se ha podido ver el efecto que tendrían valores bajos de oxígeno al no haber variabilidad en este momento de la sesión.

El pulso no fue un predictor significativo en los análisis de regresión del estudio 7; la causa podría ser que el ajuste de cargas, según el protocolo de la unidad, no permitían un análisis adecuado con el diseño utilizado en el estudio; a pesar de ello hay otras evidencias que apuntan a que los pulsos más breves serían más eficientes para inducir convulsiones.

Aunque ambas escalas valoran características del EEG similares, puede ser que alguno de los ítems de cada una sea más sensible al efecto de determinados factores del procedimiento que a otros.

Determinadas medicaciones del tratamiento psicofarmacológico de los pacientes resultaron significativas en una de las escalas de calidad utilizadas (SAMS) (34); estos autores que habían relacionado la calidad de la convulsión medida por esta escala con la mejoría clínica del curso de TEC ya habían descrito la influencia de las medicaciones en algunos de los ítems que medía la escala.

La puntuación en la clasificación anestésica ASA, sin embargo, solamente resultó significativa en los modelos finales en la otra escala de calidad utilizada (SQI) (178, 241), con los pacientes con patologías físicas mostrando peor calidad; esta circunstancia podría asociarse a los pacientes más mayores que pudieran tener más pluripatología, ya que la edad era un factor que también resultaba significativo en los modelos univariados pero que después no se mantenía en los modelos finales.

La edad, además, es uno de los factores conocidos de umbrales convulsivos más elevados y convulsiones menos intensas. En estudios previos en que se usaban

escalas similares la calidad de la convulsión encontrada en los pacientes de edad avanzada era menor (154, 156, 160, 178) y de hecho en algunas se tiene en cuenta la edad del paciente para puntuar cada ítem de la escala de calidad que tiene un punto de corte diferente para pacientes más jóvenes o más mayores (178, 241) .

El efecto de la edad en las características de la convulsión es un aspecto que estudiar con más detalle, ya que se desconoce a partir de qué edad sería recomendable utilizar criterios menos exigentes en las características de la calidad de las convulsiones o si bien las mismas van disminuyendo de forma progresiva conforme a edad va avanzando. Además, el hecho del empeoramiento de la convulsión con la edad en cambio convive con el hecho de que justamente los pacientes mayores son un subgrupo homogéneo en los que la TEC se utiliza más y en que la edad es un predictor de buena respuesta al tratamiento (241), lo cual sería contrario a lo esperable teniendo en cuenta solo las convulsiones. De todas formas, esta "paradoja" aparente se da también en otros casos, como por ejemplo las convulsiones en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos o benzodiazepinas a dosis elevadas, que a pesar de tener buena respuesta a la TEC (154, 233, 258, 259) pueden mostrar expresiones EEG ictales de menor calidad.

Finalmente, otro detalle aparentemente contradictorio, sería el resultado totalmente diferente en cuanto a los predictores significativos del índice de supresión postictal respecto a los de las escalas de calidad utilizadas, a pesar de que el PSI es una característica que contemplan como uno de sus ítems las mismas escalas. A diferencia de algunos estudios previos (252), en los cuales los parámetros ventilatorios habían sido significativos, en este estudio no se asociaron a la supresión postictal. Del mismo modo en otro estudio reciente tampoco encontró asociación entre el PSI y parámetros de la ventilación en las sesiones (223).

De las variables estudiadas, únicamente la carga coincidía como predictor del PSI con la literatura previa (154, 221). El hecho de no encontrar asociación de algunas variables que habían sido predictoras del PSI en estudios previos probablemente tenga que ver con las diferencias en la modalidad y técnica de aplicación de la TEC entre estos estudios y el actual, o la homogeneidad de los valores de algunas variables en nuestra muestra, como por ejemplo ocurría con el tiempo entre a administración de la anestesia y la aplicación del estímulo que era bastante constante, y que no haya permitido replicar dichos resultados de estudios previos.

5.2. Observaciones finales y aplicación clínica de los resultados

La TEC es un tratamiento médico muy eficaz para trastornos psiquiátricos graves que mejora la calidad de vida de los pacientes. Con las modificaciones introducidas desde sus inicios en la técnica de aplicación, la monitorización y la individualización del tratamiento en cada paciente, la TEC han mejorado notablemente su tolerabilidad, manteniendo su elevada efectividad y es un tratamiento seguro y respaldado por las guías de buena práctica clínica con estándares de aplicación. La TEC modificada, realizada bajo anestesia general, incorpora múltiples variables relativas a la inducción anestésica y la ventilación, que juntamente con los parámetros de aplicación del estímulo eléctrico más allá la carga administrada, juegan un papel importante en los resultados de las sesiones realizadas. La calidad de la convulsión obtenida es una variable resultado de las sesiones de tratamiento que es indicativo de si las condiciones de la sesión y la convulsión obtenida han sido adecuadas y puede servir de guía en las decisiones clínicas a lo largo del curso de tratamiento.

Diferentes variables relativas al proceso anestésico y la aplicación del estímulo eléctrico son modificables. Habitualmente, en entornos clínicos estos elementos no se consideran aspectos decisivos y sin unas pautas protocolizadas existe una gran variabilidad en la forma de aplicar la TEC en relación con estos factores. Sin embargo esto es relevante ya que tanto la eficacia como la tolerabilidad de la TEC se han relacionado con aspectos del procedimiento de aplicación en cada sesión, por lo que ajustar o modificar determinados parámetros del procedimiento para que interfieran lo mínimo en el umbral convulsivo y las convulsiones obtenidas puede ser un modo más, añadido a las estrategias disponibles hasta la fecha, para producir mejoras en la calidad de la convulsión obtenida en las sesiones de TEC y optimizar los resultados globales del tratamiento con TEC.

A su vez, existe un interés en estudiar diferentes estrategias de optimización del tratamiento tanto para las convulsiones fallidas durante el curso de TEC y aquellas situaciones en que los pacientes ya estén en cargas de estímulo máximas debido a umbrales elevados, como en general en todos los pacientes para administrar el tratamiento lo más eficientemente posible, para que todos los sujetos que lo precisen puedan beneficiarse de la TEC.

Esta tesis tiene una doble vertiente, una parte relativa a ampliar las líneas de investigación clínica de la TEC y otra en la aplicación en un futuro próximo de los hallazgos encontrados ya que tienen potencial uso en la práctica clínica habitual.

Permite ampliar conocimientos relativos a la técnica de aplicación de la TEC, aporta conocimiento acerca de factores del procedimiento hasta ahora poco estudiados que puedan ser útiles en la actualización de los protocolos de TEC recomendados por las guías para reducir la variabilidad en la práctica habitual, incrementar la seguridad y mejorar la calidad en la atención recibida por los pacientes que realizan el tratamiento, e identifica variables potencialmente modificables del procedimiento de las sesiones individuales de tratamiento con el objetivo de optimizarlo.

Las recomendaciones potenciales que considerar en la práctica clínica diaria de la TEC en base a los hallazgos de los estudios serían las tres siguientes.

Primero, dado que la literatura sugiere que la hiperventilación puede ser una técnica eficaz y segura para potenciar la TEC tanto por sí misma como en combinación con otras estrategias de optimización y está recomendada por las guías de práctica clínica, se recomienda implementar la hiperventilación de forma habitual en todas las sesiones excepto en los casos en los que hubiera alguna contraindicación. Hasta que se disponga de más estudios, el uso de la hiperventilación protocolizada propuesta es de fácil aplicación y sin costes añadidos por lo que podría incorporarse a la práctica diaria. Se recomendaría pues estimular a los pacientes para que realicen una adecuada hiperventilación voluntaria y coordinarse con los anestesistas para hiperventilar, ya que con una disminución alrededor a los dos puntos respecto a los valores basales de dióxido de carbono transcutáneo ya se obtenían mejorías en cuanto a la convulsión y los valores de los gases ventilatorios durante la sesión de TEC. La monitorización de forma incruenta de los valores de dióxido de carbono integrados en el uso de la hiperventilación protocolizada es una forma de aumentar la vigilancia y seguridad del paciente y permite tener información a tiempo real de la magnitud de los cambios obtenidos al realizar la hiperventilación, así como del seguimiento de las dinámicas respiratorias durante la sesión de TEC permitiendo optimizar la ventilación a las necesidades del paciente en cada fase de la sesión.

Segundo, hasta que se disponga de más estudios, la evidencia disponible sugiere que utilizar el pulso de 0,5 ms en la TEC bilateral para pacientes con depresión mayor es igualmente efectivo que el uso del pulso de 1 ms pero con algo de ventaja en cuanto a la evolución cognitiva y con menores cargas por el efecto moderado en el umbral convulsivo. Por lo tanto, sería interesante usar el pulso de 0,5 ms, especialmente en pacientes con más fragilidad cognitiva, con umbrales convulsivos elevados o en que queramos evitar cargas elevadas.

Tercero, incorporar en la práctica clínica el análisis sistemático de la calidad de las convulsiones es cada vez más necesario y sería una ayuda más de cara a tomar decisiones durante el curso de tratamiento. Ya sea en la reestimulación o en la siguiente sesión, especialmente si las puntuaciones de calidad de la convulsión no son adecuadas, estaría indicado ajustar factores modificables del procedimiento, como la ventilación, los días transcurridos entre las sesiones, la intensidad del estímulo o las dosis de relajantes musculares, ya que se ha observado que influyen en las características de la convulsión. Así mismo, estos factores deberían considerarse de rutina en el momento de decidir los parámetros de aplicación de la técnica, con el fin potencial de optimizar los resultados del tratamiento.

En resumen, la tesis presenta nuevos avances en relación con el abordaje de la técnica de aplicación de la TEC que proporcionan una base para futuras vías de investigación y tienen traducción en la práctica clínica, aportando información sobre factores modificables del procedimiento que pueden mejorar la calidad de la convulsión obtenida de cada sesión individual de TEC y los resultados del tratamiento.

5.3. Potenciales limitaciones y puntos fuertes

Los estudios incluidos en la tesis y los hallazgos derivados de los mismos se deben valorar teniendo en cuenta sus características metodológicas ya que pueden haber influido en los mismos. Por ello a continuación se detallan las posibles limitaciones generales en relación con todos los estudios derivados de algunos aspectos metodológicos comunes.

Cada vez más se intenta que la práctica clínica esté guiada por evidencia científica actualizada, pero en algunos campos como la TEC, la realización de ensayos clínicos aleatorizados con condiciones muy controladas y criterios muy estrictos de inclusión, es compleja en pacientes tratados con TEC y tiene dificultades relacionadas con las características del tratamiento que dificultan el control de las condiciones experimentales (por ejemplo, la necesidad muchas veces de individualizar el tratamiento a los pacientes, las múltiples decisiones sobre la técnica de aplicación de la anestesia y los estímulos en las sesiones, la premedicación, la asistencia post-TEC, etc.) así como el enmascaramiento de las intervenciones, o bien el uso de controles ya que por razones éticas no sería aceptable utilizar tratamiento simulado en pacientes con indicación de TEC (habitualmente graves y/o resistentes) siendo la TEC un tratamiento con eficacia ampliamente demostrada. Por lo tanto, muchas veces se necesitan diseños más

flexibles para la investigación en la TEC. El uso de otros diseños (naturalísticos, observacionales, retrospectivos) sin embargo tiene más riesgo de sesgos y suele ser difícil ajustar por todos los posibles factores de confusión, además de no permitir explorar causalidad si no asociaciones. Aun así, permiten obtener información relevante para aumentar los conocimientos sobre la TEC generados a partir del uso de la TEC en la práctica diaria y del análisis de la experiencia acumulada de los resultados de los diferentes procedimientos aplicados.

Las muestras empleadas son un aspecto común que considerar en todos los estudios incluidos. Todos los pacientes procedían de un único centro especializado y de referencia para la aplicación de la TEC perteneciente a un hospital de tercer nivel. Esto implicaría que contienen pacientes graves con una parte de ellos que ya habían presentado buena respuesta a TEC previamente, procedentes de una población con determinadas características (edad, escolaridad, etnia, etc.) que podrían ser diferentes de los de la comunidad. Además, por protocolo de la unidad, todos los pacientes realizaron TEC bifrontotemporal con pulsos breves aplicados siguiendo los programas del dispositivo Thymatron®, con tiopental o propofol como anestésicos principales y manteniendo su tratamiento farmacológico durante el curso de TEC. Las muestras eran homogéneas de pacientes graves y resistentes con características similares a otros estudios, pero en nuestro ámbito las edades de los pacientes y el porcentaje de episodios depresivos con síntomas psicóticos y melancólicos tendían a ser superiores que en otras publicaciones internacionales, y las tasas de respuesta y remisión eran muy superiores. Por lo tanto, el método de reclutamiento que refleja la práctica diaria en entornos clínicos y las características de las muestras podrían dificultar la generalización de los hallazgos a otros entornos y al uso de modalidades y procedimientos de aplicación de la TEC distintos, dificultando la extrapolación de los resultados.

El hecho de haber reclutado los pacientes de un único centro también dificulta el alcanzar tamaños de las muestras elevados, como también es habitual en los estudios de TEC. El tamaño de las muestras de los estudios podría disminuir el poder estadístico de los análisis para encontrar diferencias.

A nivel estadístico también se tiene que considerar que los resultados secundarios en los estudios clínicos incluidos, dado que eran de naturaleza exploratoria, no se han ajustado por comparaciones múltiples (260) y las hipótesis generadas deben probarse en futuros estudios confirmatorios.

Otra de las limitaciones generales de los estudios clínicos incluidos derivadas de que sean basados en la práctica clínica estándar de la unidad, es que la carga en las sesiones de tratamiento se ajustaba si era necesario durante el curso de TEC para contrarrestar el aumento del umbral y asegurar que las convulsiones eran adecuadas y que la respuesta clínica era óptima. Este hecho podría enmascarar posibles variables asociadas con una mala calidad de las convulsiones, ya que de rutina se aumentan las cargas para subsanar la disminución de los parámetros convulsivos. Incluso en los estudios con datos apareados y diseños cruzados en que los criterios de inclusión conllevaban que no hubiera diferencias en los parámetros de aplicación, también ya partíamos de situaciones en que previamente habían sido ajustadas las cargas a un nivel óptimo. Este hecho conlleva que las sesiones incluidas en los trabajos tiendan a ser adecuadas en su mayoría y presentar escasa variabilidad en cuanto a los niveles de calidad de la convulsión (moderadas y buenas), minimizando por tanto las posibilidades de encontrar cambios muy notables con las intervenciones de optimización de la técnica aplicadas. Sin embargo, a pesar de ello se ha podido objetivar como varios factores modificables del procedimiento aún impactaban las características de las convulsiones obtenidas.

En los estudios de hiperventilación la ventilación manual se realizó con mascarilla facial (sin mascarilla laríngea o intubación oro-traqueal) lo cual puede dificultar la asistencia ventilatoria manual a la hora de coaptar la mascarilla correctamente según la anatomía del paciente, sin embargo este problema potencial se minimizó al realizar la ventilación anestesiólogos expertos y además mediante la sujeción de la mascarilla con las dos manos asegurando una ventilación adecuada, además la mascarilla facial es la más utilizada en el procedimiento de TEC habitual de la mayoría de centros.

En la mayoría de los estudios (2, 3, 5 y 7), las sesiones del tratamiento son el objeto del estudio porque el objetivo eran los factores técnicos en resultados de cada sesión individual y esto supone la limitación de no poder generalizar los hallazgos a los resultados clínicos finales de los cursos de tratamiento completos ya que se ha trabajado con resultados que podrían considerarse intermedios a este resultado final (las sesiones, el conjunto de las cuales influiría en la eficacia del tratamiento general). Sin embargo, hay varios estudios previos que muestran que la calidad de las convulsiones medida en determinadas sesiones individuales del curso de TEC (en la segunda o bien la quinta-sexta) se ha vinculado con la respuesta clínica al curso de TEC completo (34, 35, 241). Por último, cabe resaltar la limitación que suponen las medidas de calidad de la convulsión disponibles hasta la fecha. La

duración de las crisis por si sola es cada vez menos aceptada como medida válida, precisándose de su combinación con el resto de las características de la convulsión, pero actualmente no existe una forma estándar aceptada en todos los ámbitos, que se utilice de forma rutinaria en entornos clínicos y de investigación de TEC. Por una parte, los índices de calidad calculados automáticamente por el propio dispositivo de TEC a partir de los datos del EEG, pueden verse alterados si hay artefactos en el registro. Por otra parte, hay varias las escalas de proporcionan un valor numérico de la calidad a partir de la combinación de varias características de calidad de la convulsión, pero no hay una aceptada como *gold standard* que haya demostrado ser válido para todas las modalidades de TEC y edades de los pacientes. Ya que debido a que habitualmente las personas de más edad tienen valores de calidad más bajos, es posible que el factor de la edad tenga que ser tenido en cuenta a la hora de poner puntos de corte en relación con las convulsiones que se consideren adecuadas o no. Este hecho plantea la necesidad de alcanzar un consenso en la evaluación de los indicadores clínicos de calidad de los registros EEG, más allá de los generados por los propios aparatos y las escalas disponibles hasta la fecha.

Además de estas potenciales limitaciones generales, se detallan a continuación aspectos específicos de algunos de los estudios en particular.

En el estudio 1, al revisar la literatura existente sobre la hiperventilación en la TEC, los estudios encontrados eran limitados en número, calidad, y diseño, y metodológicamente eran muy heterogéneos por lo que no se pudo realizar un metaanálisis. Sin embargo, se realizó una revisión detallada y descriptiva de los resultados para acotar el estado de la cuestión. Las limitaciones principales en cuanto a los estudios revisados fueron que la mayoría de los estudios se focalizaban en el efecto en la duración de las convulsiones y solo algunos miraron el efecto de la hiperventilación en la eficacia de la TEC (177) o sus efectos secundarios. Además, los tamaños muestrales eran pequeños, lo que podría haber influido en que no se pudieran encontrar resultados concluyentes en algunos estudios, los diseños eran no enmascarados y había la dificultad para comparar los resultados entre los diferentes estudios porque cada uno utilizaba técnicas de ventilación y medición de gases distintas, así como diferentes modalidades de TEC. Estas limitaciones revalorizan los estudios 2, 3 y 5.

Respecto al estudio 2, se utilizó el EtCO₂ para monitorizar la HV que es un método incruento que se ha utilizado en estudios previos en el ámbito de la TEC pero que puede ser susceptible de artefactos cuando se usa la mascarilla facial, aunque se

excluyeron las sesiones que no presentaron valores de EtCO₂ basales estables. Otra posible fuente de sesgo fue la falta de medida de los valores de EtCO₂ en las sesiones con hiperventilación según práctica clínica habitual que según el grado de hiperventilación alcanzado podría estar minimizando o maximizando las diferencias encontradas respecto a las sesiones de HV protocolizada. Estas limitaciones se subsanaron en el estudio 3.

En el estudio 3, más allá del tamaño de la muestra relativamente pequeño, aunque el análisis de datos apareados minimiza este aspecto y la variabilidad interindividual entre los pacientes; el orden de secuencia de aplicación del tipo de hiperventilación (protocolizada o según la práctica habitual) no se aleatorizó, pero se consideró que la aplicación de la HV en una sesión no influye en las siguientes sesiones. En los objetivos secundarios relativos a los efectos adversos, algunos de los estudiados que tienen una baja frecuencia de aparición (como el delirio o la agitación postictal) habrían requerido un tamaño de muestra mayor para detectar diferencias entre los dos grupos.

En el estudio 5, a parte del tamaño relativamente pequeño de la muestra, el diseño observacional con la falta de un grupo control en que no se aplicara el protocolo modificado (que no era posible debido a la situación pandémica) no permite ver la magnitud del efecto de las intervenciones, sin embargo, se han podido comparar con los resultados del estudio 3.

Respecto al estudio 6, la principal limitación es la falta de aleatorización y de pruebas neuropsicológicas para valorar los efectos cognitivos, ambas debidas al diseño retrospectivo. Además, el programa de pulso de 0,5 ms utilizado por el aparato Thymatron® difiere respecto al programa DGX (pulso de 1 ms) en los ajustes realizados en los parámetros del estímulo para administrar una carga determinada, que no es solo la amplitud de pulso, sino que también cambian la duración del estímulo y la frecuencia (ver el Anexo 1). Por lo tanto, las diferencias de duración y de frecuencia en el pulso de 0,5 ms podrían actuar como factores de confusión (108) y tener un peso relevante junto con la disminución del pulso que se pretendía estudiar en los efectos observados.

Finalmente, cabe destacar el enfoque en técnicas del procedimiento poco estudiadas y hacia la utilidad práctica de los estudios de la tesis. El hecho de que todos los artículos incluidos sean clínicos, excepto el primero que es una revisión sistemática de la literatura, realizados incluyendo sujetos consecutivos que realizan el tratamiento en el día a día por indicación de su psiquiatra, permite tener y generar información que sea válida en la realidad clínica asistencial. Este aspecto,

es a la vez una limitación como se ha comentado previamente y una riqueza ya que acerca clínica 'real' a la investigación, permite tener poblaciones con pacientes no tan seleccionados como en los ensayos clínicos (que en ocasiones pueden tener escasa validez externa), y aumentar el conocimiento con un menor coste generando hipótesis nuevas.

Asimismo, en los estudios se ha intentado subsanar algunas dificultades de la investigación en el ámbito de la TEC y se han tenido en cuenta algunas variables del tratamiento que otros estudios de la misma temática no habían incluido, como por ejemplo el tiempo entre la inducción anestésica y la aplicación del estímulo en todos los estudios que tenían como objetivo la sesión de tratamiento, el uso de varias medidas de calidad de la convulsión (tanto en forma de índices automatizados, como de escalas como mediante la asignación de puntuaciones manuales visualmente) para cuantificar que la crisis fuera adecuada, la monitorización de la presión parcial de dióxido de carbono de forma transcutánea y continua a lo largo de las sesiones, o bien el registro sistemático de posibles complicaciones y medición de los posibles efectos en el post-TEC inmediato de la hiperventilación (náuseas, cefalea, delirium, reorientación).

La dificultad añadida de las sesiones de TEC como foco de análisis se ha resuelto a nivel estadístico implementando modelos lineales mixtos, que son los más adecuados para este tipo de diseños ya que tienen en cuenta específicamente las observaciones longitudinales con múltiples medidas para cada sujeto, resolviendo la no-independencia de las determinaciones.

5.4. Perspectivas futuras

Se han propuesto dos grandes apartados fundamentales en la investigación en el área de la TEC, por una parte, la búsqueda de biomarcadores que ayuden a guiar las decisiones clínicas (predecir la respuesta, determinar adecuadamente el tipo y número de tratamientos para un paciente determinado o cómo individualizar los programas de TEC de continuación y mantenimiento) y el avance en los conocimientos sobre los mecanismos de acción de la TEC y la optimización de la técnica para refinarla manteniendo la eficacia y aumentando la tolerabilidad a nivel de efectos cognitivos (20, 261).

Con la aparición de nuevos psicofármacos, así como de técnicas de neuromodulación, sigue siendo indispensable generar nueva evidencia científica sólida y de calidad que ayude a posicionar adecuadamente la TEC en el lugar

oportuno dentro de las líneas de tratamiento disponibles, más aun teniendo en cuenta que las modalidades de TEC van cambiando y esto suma dificultad a la hora de comparar estudios a lo largo de las décadas. Pues no tiene sentido reservar un tratamiento altamente efectivo como último recurso, o tardar un tiempo excesivo en indicarlo, ya que la duración de los síntomas se ha visto que es un factor implicado en su efectividad.

Por otra parte, dado que es un tratamiento que sigue infrutilizado y en parte estigmatizado al contrario que otros tratamientos médicos que también usan electricidad pero en cambio son vistos como novedosos y sofisticados por el público general (como la estimulación cerebral profunda, la cardioversión, los marcapasos, la electroterapia en fisioterapia, etc.), será importante desarrollar intervenciones dirigidas a mejorar las actitudes generales de la población y proporcionar información veraz y precisa de las percepciones y grado de satisfacción de los pacientes que realizan este tratamiento, así como incorporar a las investigaciones no solamente resultados clínicos sino también de mejoría de la calidad de vida según la modalidad de TEC administrada o de coste-efectividad.

Más allá del objetivo básico de continuar la mejora del balance eficacia/tolerabilidad de la TEC, cada vez más se precisa evidencia que nos permita además de tener unos estándares de aplicación del tratamiento, y suficiente información para poder personalizar la modalidad y plan de tratamiento con TEC administrados a cada paciente de forma individualizada. Para ello, se necesitan todavía predictores que nos indiquen que pacientes pueden responder mejor a una determinada modalidad de TEC a corto y largo plazo, así como de la aparición de efectos secundarios cognitivos para mejorar el abordaje de los pacientes candidatos a TEC. Avanzar en el campo de los efectos cognitivos, a pesar de ser un área no exenta de dificultades, para instaurar una adecuada medición y monitorización de los efectos cognitivos objetivos y subjetivos de la TEC es un punto clave. Pero también es un área de investigación clave conocer con detalle la evolución cognitiva de los trastornos psiquiátricos para que nos permita diferenciar los efectos de los de la propia enfermedad descompensada y los de los fármacos concomitantes de los de la TEC y minimizarlos o tratarlos de forma efectiva. Así mismo, y a pesar de los avances en el conocimiento de la complejidad de los parámetros del estímulo en los últimos años, es necesario seguir desarrollando variaciones técnicas que permitan focalizar el tratamiento con mayor precisión en determinadas áreas cerebrales y llegar a conocer los valores óptimos de todas las variables posibles del estímulo, localización de electrodos y dosificación de cargas.

Los resultados comentados en la tesis se suman a la evidencia de que la técnica de aplicación de la TEC es relevante en los resultados de esta. Idealmente, los resultados de los estudios deberían replicarse en muestras más grandes, multicéntricas, prospectivas y con distintas modalidades de TEC, así como ensayar las modificaciones de los factores encontrados de interés en diseños con un adecuado grupo de comparación como ensayos clínicos aleatorizados. Pero de los hallazgos de los estudios que conforman esta tesis se dibujan varios caminos de futuras investigaciones para abordar las cuestiones en las que todavía hay incógnitas, aspectos controvertidos o con escasa evidencia y se precisa seguir investigando para poderlas dilucidar y conocer mejor sus implicaciones y funcionamiento en las sesiones de TEC.

En futuros estudios sería interesante valorar la magnitud de los efectos de la hiperventilación en la respuesta terapéutica y los efectos adversos del curso de tratamiento completo con TEC, teniendo en cuenta la carga eléctrica administrada que hipotéticamente sería más baja. En algunos estudios previos el efecto de la hiperventilación sobre la duración de la convulsión únicamente era significativo en la primera sesión de TEC (248, 262).

Igualmente profundizar en la seguridad y tolerabilidad del uso de la hiperventilación, para dilucidar por ejemplo los posibles efectos en el flujo cerebral y la confusión postictal (173, 177).

También sería de interés poder esclarecer el valor de hipocapnia óptimo que alcanzar en las sesiones, así como la duración recomendada de la misma. Del mismo modo, profundizar en el conocimiento de la hiperventilación voluntaria y posiblemente ensayar dispositivos que pudieran maximizar los efectos de ésta.

En la cuestión del pulso de 0,5 ms, indudablemente se necesitan ensayos controlados que lo comparen con otros pulsos en la TEC bilateral y en que se valoren de forma extensa los efectos cognitivos incluyendo la memoria autobiográfica, para posteriormente poder caracterizar sus indicaciones de uso respecto a otras modalidades de TEC. De forma complementaria también se deberían ensayar distintos niveles de carga supraumbral para saber cuál sería el indicado para tener el mejor balance entre efectividad y tolerancia con 0,5 ms, además de profundizar en el número de sesiones y la velocidad de respuesta. En posteriores estudios se debería intentar individualizar el efecto de la amplitud de pulso respecto a otros parámetros del estímulo que pudieran ejercer de confusores como la frecuencia o la duración del estímulo o bien controlar por estos.

Tanto para la adecuada valoración de los efectos cognitivos de la TEC como de la calidad de las convulsiones obtenidas, es preciso avanzar en instrumentos de medida de ambos que demuestren su validez y fiabilidad en diferentes modalidades de TEC y poblaciones con diferentes características de edad y diagnóstico, y que se puedan utilizar de forma rutinaria y estandarizada. Actualmente en los intentos para poder evaluar estos dos factores se han utilizado multitud de instrumentos diferentes, dificultando con ello las comparaciones de los resultados de los diferentes estudios.

El proseguir con la exploración de los factores que intervienen en la calidad de la convulsión obtenida en las sesiones y determinar el peso de cada uno y estudiar las posibles interacciones entre ellos ya que confluyen en un tiempo muy estrecho, podría ser la base para poder crear algoritmos informáticos que teniendo en cuenta las variables que se introdujeran de un determinado paciente y de la técnica de tratamiento utilizada pudieran ayudar a guiar en las decisiones clínicas más adecuadas en esa situación determinada.

Finalmente, aumentar los estudios acerca de la mejora de las características de las convulsiones inducidas e identificar cómo conseguir las mejores condiciones en todas las sesiones de TEC podría potencialmente aumentar la eficiencia de la misma.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La literatura referente a la hiperventilación en la TEC sugiere que es una técnica segura y eficaz para disminuir el umbral convulsivo. El resultado más replicado es su efecto de prolongar la duración de la convulsión en las sesiones de TEC. El manejo de la ventilación tiene efectos prometedores en términos de optimización de la técnica de la TEC.
2. El protocolo de hiperventilación propuesto disminuye significativamente los valores de CO_2 espirado de forma moderada, aumenta la saturación de oxígeno e incrementa la duración de la convulsión en la sesión de TEC.
3. La hiperventilación protocolizada, en comparación con la hiperventilación a criterio del anestesista, conlleva unos niveles de CO_2 menores durante toda la sesión de TEC, así como una hipocapnia (disminución del CO_2 respecto a los valores iniciales) moderada en el momento de la aplicación del estímulo y una mayor duración de la convulsión obtenida sin empeorar otros parámetros de calidad electroencefalográfica.
4. La fase de hiperventilación voluntaria realizada activamente por el paciente es la parte más importante del procedimiento de hiperventilación protocolizada para lograr la hipocapnia.
5. Los parámetros ventilatorios durante la sesión de TEC se correlacionan con índices de la calidad de la convulsión electroencefalográfica y de la reorientación de la confusión del post-TEC inmediato.
6. Durante la pandemia COVID-19, las autoridades han recomendado evitar los procedimientos generadores de aerosoles y dispersadores de microgotas. Para adaptarnos a este requerimiento se ha modificado el protocolo de hiperventilación, alargando la fase de hiperventilación voluntaria realizada por el paciente justo antes de la inducción anestésica, logrando valores de disminución del CO_2 y de duración de la convulsión similares a los obtenidos con el protocolo de hiperventilación propuesto originalmente.
7. El uso de protocolos de hiperventilación es generalizable, de fácil aplicación y puede mejorar el procedimiento de la TEC sin añadir costes. Por este motivo, podría ser de utilidad en la práctica clínica diaria y no solo una forma de optimización ante la existencia de crisis inadecuadas.

8. Monitorizar de forma continua los valores de CO₂ durante la sesión de TEC permite objetivar los cambios inducidos con las maniobras de ventilación aplicadas y permite realizar adaptaciones de forma precoz si es necesario. Podría ser aconsejable añadirlo como parte del protocolo en las sesiones de TEC de todos los pacientes.
9. La disminución de la amplitud del pulso del estímulo eléctrico a 0,5 ms, administrado a pacientes con depresión mayor tratados con un curso agudo de TEC bilateral, resulta en tasas de respuesta, remisión y un número de sesiones de TEC similares al pulso estándar de 1 ms. No obstante, los pacientes tratados con 0,5 ms tienen un umbral convulsivo inicial menor y un mejor perfil de efecto en la evaluación de la cognición global mediante el mini-mental.
10. Existen factores de la técnica de aplicación de la TEC que pueden modificarse durante el procedimiento y que influyen en el resultado y adecuación de la convulsión obtenida. Entre los factores modificables del procedimiento que son predictores de la calidad de la convulsión destacan la periodicidad de las sesiones, la saturación de oxígeno y la aplicación de hiperventilación protocolizada. Otros factores clínicos, como la clasificación de riesgo anestésico, el uso de benzodiazepinas y las dosis de litio, también son significativos en relación con la calidad de la convulsión. En cuanto a la supresión postictal, los factores que influyen significativamente son las dosis de relajante muscular y la carga del estímulo aplicado.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2019; 139(3):214–26.
2. Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S, McCall W V. When All Else Fails: The Use of Electroconvulsive Therapy for Conditions Other than Major Depressive Episode. *Psychiatr Clin North Am.* 2018; 41(3):355–71.
3. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15(3):359–71.
4. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361:799–808.
5. Popiolek K, Bejerot S, Brus O, Hammar Å, Landén M, Lundberg J, et al. Electroconvulsive therapy in bipolar depression – effectiveness and prognostic factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2019; acps.13075.
6. Fink M. What was learned: studies by the consortium for research in ECT (CORE) 1997-2011. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 129(6):417–26.
7. Sienaert P, Kellner CH. Reliable, fast antidepressant treatment: restating the case for electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2019; 140(3):187–8.
8. Bernardo M, Urretavizcaya M. Dignificando una terapia electroconvulsiva basada en la evidencia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015; 8(2):51–4.
9. Fink M, Kellner CH, McCall WV. The role of ECT in suicide prevention. *J ECT. J ECT;* 2014; 30(1):5–9.
10. Giacobbe P, Rakita U, Penner-Goeke K, Feffer K, Flint AJ, Kennedy SH, et al. Improvements in Health-Related Quality of Life With Electroconvulsive Therapy. *J ECT.* 2018; 34(2):87–94.
11. Goodman JA, Krahn LE, Smith GE, Rummans TA, Pileggi TS. Patient satisfaction with electroconvulsive therapy. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74(10):967–71.
12. Rajagopal R, Chakrabarti S, Grover S. Satisfaction with electroconvulsive therapy among patients and their relatives. *J ECT.* 2013; 29(4):283–90.

13. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. 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(9):1–156, iii–iv.
14. Leiknes KA, Schweder LJ von, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav*. 2012; 2(3):283–344.
15. Martin DM, Gálvez V, Lauf S, Dong V, Baily SA, Cardoner N, et al. The Clinical Alliance and Research in Electroconvulsive Therapy Network. *J ECT*. 2018; 34(1):7–13.
16. Vera I, Sanz-Fuentenebro J, Urretavizcaya M, Verdura E, Soria V, Martínez-Amorós E, et al. Electroconvulsive therapy practice in Spain: A national survey. *J ECT*. 2016; 32(1):55–61.
17. Sanz-Fuentenebro J, Vera I, Verdura E, Urretavizcaya M, Martínez-Amorós E, Soria V, et al. Patrón de uso de la terapia electroconvulsiva en España: propuestas para una práctica óptima y un acceso equitativo. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017; 10(2):87–95.
18. Chanpattana W, Kramer BA, Kunigiri G, Gangadhar BN, Kitphati R, Andrade C. A Survey of the Practice of Electroconvulsive Therapy in Asia. *J ECT*. 2010; 26(1):5–10.
19. Bertolín-Guillén JM, Peiró-Moreno S, Hernández-de-Pablo ME. Patterns of electroconvulsive therapy use in Spain. *Eur Psychiatry*. 2006; 21(7):463–70.
20. Bernardo Arroyo M, González-Pinto A, Urretavizcaya M. Consenso español sobre terapia electroconvulsiva. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Madrid; 2018.
21. Kellner CH. ECT Technique. In: *Handbook of ECT*. Cambridge University Press; 2018; p. 49–86.
22. Stripp TK, Jorgensen MB, Olsen NV. Anaesthesia for electroconvulsive therapy - New tricks for old drugs: A systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*. 2018.
23. Soehle M, Bochem J. Anesthesia for electroconvulsive therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31(5):501–5.
24. Bryson EO, Aloysi AS, Farber KG, Kellner CH. Individualized anesthetic management for patients undergoing electroconvulsive therapy: A review of current practice. *Anesth Analg*. 2017; 124(6):1943–56.
25. Saito S. *Anesthesia Management for Electroconvulsive Therapy*. Tokyo: Springer Japan; 2016.

26. Sundsted KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia Medical Evaluation for Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2014; 30(1):35–42.
27. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the Use of Electroconvulsive Therapy, Technology Appraisal 59*. London; 2003.
28. Viswanath B, Harihara SN, Nahar A, Phutane VH, Taksal A, Thirthalli J, et al. Battery for ECT Related Cognitive Deficits (B4ECT-ReCoDe): Development and validation. *Asian J Psychiatr*. 2013; 6(3):243–8.
29. Hermida AP, Goldstein FC, Loring DW, McClintock SM, Weiner RD, Reti IM, et al. ElectroConvulsive therapy Cognitive Assessment (ECCA) tool: A new instrument to monitor cognitive function in patients undergoing ECT. *J Affect Disord*. 2020; 269:36–42.
30. Nobler MS, Sackeim HA, Solomou M, Lubner B, Devanand DPP, Prudic J. EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol Psychiatry*. 1993; 34(5):321–30.
31. Krystal AD, Coffey CE, Weiner RD, Holsinger T. Changes in Seizure Threshold Over the Course of Electroconvulsive Therapy Affect Therapeutic Response and Are Detected by Ictal EEG Ratings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998; 10(2):178–86.
32. Folkerts H. The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996; 246(3):155–64.
33. Suppes T, Webb A, Carmody T, Gordon E, Gutierrez-Esteinou R, Hudson JI, et al. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J Affect Disord*. 1996; 41(1):55–8.
34. Minelli A, Abate M, Zampieri E, Gainelli G, Trabucchi L, Segala M, et al. Seizure Adequacy Markers and the Prediction of Electroconvulsive Therapy Response. *J ECT*. 2016; 32(2):88–92.
35. Kranaster L, Jennen-Steinmetz C, Sartorius A. A novel seizure quality index based on ictal parameters for optimizing clinical decision-making in electroconvulsive therapy. Part 2: Validation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 269(7):859–65.
36. Krystal AD, Weiner RD, Coffey CE. The ictal EEG as a marker of adequate stimulus intensity with unilateral ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7(3):295–303.
37. APA. *The Practice of Electroconvulsive Therapy. Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American*

- Psychiatric Association). Second Edi. American Psychiatric Association Publishing; 2001.
38. Mayur P. Ictal electroencephalographic characteristics during electroconvulsive therapy: a review of determination and clinical relevance. *J ECT*. 2006; 22(3):213–7.
 39. Sanz-Fuentenebro FJ. Características del estímulo en terapia electroconvulsiva. Una revisión pragmática. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. Elsevier; 2018; 11(1):36–47.
 40. Gangadhar BN, Thirthalli J. Frequency of electroconvulsive therapy sessions in a course. *J ECT*. 2010; 26:181–5.
 41. Charlson F, Siskind D, Doi SAR, McCallum E, Broome A, Lie DC. ECT efficacy and treatment course: A systematic review and meta-analysis of twice vs thrice weekly schedules. *J Affect Disord*. 2012; 138(1–2):1–8.
 42. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT*. 2001; 17(4):244–53.
 43. Bennett DM, Perrin JS, Currie J, Blacklaw L, Kuriakose J, Rao A, et al. A comparison of ECT dosing methods using a clinical sample. *J Affect Disord*. 2012; 141(2–3):222–6.
 44. Aten JJ, Oudega M, Exel E van, Stek ML, Waarde JA van. Repeated dose titration versus age-based method in electroconvulsive therapy: a pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 265(4):351–6.
 45. Loo CK, Garfield JBB, Katalinic N, Schweitzer I, Hadzi-Pavlovic D. Speed of response in ultrabrief and brief pulse width right unilateral ECT. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16(4):755–61.
 46. Loo CK, Sainsbury K, Sheehan P, Lyndon B. A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11(7):883–90.
 47. Niemantsverdriet L, Birkenhäger TK, Broek WW Van Den. The efficacy of ultrabrief-pulse (0.25 millisecond) versus brief-pulse (0.50 millisecond) bilateral electroconvulsive therapy in major depression. *J ECT*. 2011; 27(1):55–8.
 48. Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul*. 2008; 1(2):71–83.
 49. Kho KH, Blansjaar BA, Vothknecht S, Cornelissen NMP, Koomen E,

- Zwinderman AH, et al. A study into predictors for the speed of response to electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2004; 20(3):154–9.
50. Segman R, Shapira B, Gorfine M, Lerer B. Onset and time course of antidepressant action: psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacol*. 1995; 119(4):440–8.
51. Rodger CR, Scott AIF, Whalley LJ. Is there a delay in the onset of the antidepressant effect of electroconvulsive therapy? *Br J Psychiatry*. 1994; 164:106–9.
52. Lin C-H, Chen M-C, Yang W-C, Lane H-Y. Early improvement predicts outcome of major depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26(2):225–33.
53. Martínez-Amorós E, Goldberg X, Gálvez V, Arriba-Arnau A de, Soria V, Menchón JM, et al. Early improvement as a predictor of final remission in major depressive disorder: New insights in electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. Elsevier B.V.; 2018; 235:169–75.
54. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(4):485–91.
55. Pla director de salut mental i addiccions. Guia de bona pràctica clínica sobre la teràpia electroconvulsiva. Barcelona: Direcció General de Planificació i Recerca en Salut, Generalitat de Catalunya; 2014. Disponible en: <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Tem>. 2014.
56. Weiss A, Hussain S, Ng B, Sarma S, Tiller J, Waite S, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. SAGE Publications Inc.; 2019; 53(7):609–23.
57. ISEN International Society for ECT and Neurostimulation [Internet]. [cited 2021 Jun 19]. Available from: <https://www.isen-ect.org/>.
58. EFFECT European Forum For Electroconvulsive Therapy [Internet]. [cited 2021 Jun 19]. Available from: <http://www.theeffect.eu/>.
59. ECT Accreditation Service (ECTAS). Standards for the administration of ECT 15th Edition. Royal College of Psychiatrists. 2020.
60. Scottish ECT Accreditation Network. Annual Report 2019: A summary of ECT in Scotland for 2009-2018. NHS National Services Scotland [Internet]. 2019

- [cited 2021 Jun 19]. Available from: <https://www.sean.org.uk/AuditReport/docs/2019-11-26-SEAN-Report.pdf?2>.
61. Scottish ECT Audit Network [Internet]. [cited 2021 Jun 19]. Available from: <https://www.sean.org.uk/>.
 62. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ*. 2003; 326(7403):1363.
 63. Ferrier IN, Waite J, Sivasanker V. Recent advances in electroconvulsive therapy and physical treatments for depression. *BJPsych Adv*. 2021; (May):1–8.
 64. Murphy G, Doncaster E, Chaplin R, Cresswell J, Worrall A. Three decades of quality improvement in electroconvulsive therapy: Exploring the role of accreditation. *J ECT*. 2013; 29(4):312–7.
 65. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, Ramasubbu R, Lam RW, Parikh S V., et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009; 117:S44–53.
 66. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, et al. The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001; 9(4):382–90.
 67. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: A meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(10):1374–84.
 68. Diermen L van, Ameele S van den, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018; 212(2):71–80.
 69. Pinna M, Manchia M, Oppo R, Scano F, Pillai G, Loche AP, et al. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. *Neurosci Lett*. 2016.
 70. Dombrowski AY, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Begley AE, Sackeim HA. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(8):1043–9.
 71. Kho KH, Zwinderman AH, Blansjaar BA. Predictors for the efficacy of electroconvulsive therapy: chart review of a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(7):894–9.

72. Kindler S, Shapira B, Hadjez J, Abramowitz M, Brom D, Lerer B. Factors Influencing Response to Bilateral Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Convuls Ther.* 1991; 7(4):245–54.
73. Perugi G, Medda P, Zanella S, Toni C, Cassano GB. Episode length and mixed features as predictors of ECT nonresponse in patients with medication-resistant major depression. *Brain Stimul.* 2012; 5(1):18–24.
74. Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackeim HA. Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry.* 2004; 55(3):301–12.
75. Pinna M, Manchia M, Oppo R, Scano F, Pillai G, Loche AP, et al. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. *Neurosci Lett.* 2018; 669:32–42.
76. Birkenhäger TK, Pluijms EM, Lucius SAP. ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affect Disord.* 2003; 74(2):191–5.
77. Hickie I, Mason C, Parker G, Brodaty H. Prediction of ECT response: validation of a refined sign-based (CORE) system for defining melancholia. *Br J Psychiatry.* 1996; 169(1):68–74.
78. Veltman EM, Boer A de, Dols A, Exel E van, Stek ML, Sienaert P, et al. Melancholia as Predictor of Electroconvulsive Therapy Outcome in Later Life. *J ECT.* 2019; 35(4):231–7.
79. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry.* 1996; 153(8):985–92.
80. Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry.* 1994; 151(7):957–70.
81. Zachrisson OC, Balldin J, Ekman R, Naesh O, Rosengren L, Agren H, et al. No evident neuronal damage after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res.* 2000; 96(2):157–65.
82. Dwork AJ, Arango V, Underwood M, Ilievski B, Rosoklija G, Sackeim HA, et al. Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(3):576–8.
83. Scalia J, Lisanby SH, Dwork AJ, Johnson JE, Bernhardt ER, Arango V, et al. Neuropathologic examination after 91 ECT treatments in a 92-year-old woman with late-onset depression. *J ECT.* 2007; 23(2):96–8.
84. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol*

- Psychiatry. 2000; 47(12):1043–9.
85. Duman RS, Vaidya VA. Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J ECT*. 1998; 14(3):181–93.
86. Loo C. ECT in the 21st century: Optimizing treatment: State of the art in the 21st century. *J ECT*. 2010; 26(3):157.
87. Trevino K, McClintock SM, Husain MM. A review of continuation electroconvulsive therapy: Application, safety, and efficacy. *J ECT*. 2010; 26(3):186–95.
88. Elias A, Phutane VH, Clarke S, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Aust New Zeal J Psychiatry*. SAGE Publications Inc.; 2018; 52(5):415–24.
89. Martínez-Amorós E, Cardoner N, Gálvez V, Urretavizcaya M. Eficacia y patrón de uso de la terapia electroconvulsiva de continuación y mantenimiento en el trastorno depresivo mayor. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012; 5(4):241–53.
90. Lisanby SH, Sampson S, Husain MM, Petrides G, Knapp RG, McCall V, et al. Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: Piloting the symptom-titrated, algorithm-based longitudinal ECT (STABLE) intervention. *J ECT*. 2008; 24(3):179–82.
91. Rami L, Bernardo M, Boget T, Ferrer J, Portella MJ, Gil-Verona JA, et al. Cognitive status of psychiatric patients under maintenance electroconvulsive therapy: a one-year longitudinal study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004; 16(4):465–71.
92. Luccarelli J, McCoy TH, Seiner SJ, Henry ME. Maintenance ECT is associated with sustained improvement in depression symptoms without adverse cognitive effects in a retrospective cohort of 100 patients each receiving 50 or more ECT treatments. *J Affect Disord*. 2020; 271:109–14.
93. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. American Medical Association; 2001; 285(10):1299–307.
94. Brus O, Cao Y, Hammar Å, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, et al. Lithium for suicide and readmission prevention after electroconvulsive therapy for unipolar depression: population-based register study. *BJPsych open*. Royal College of Psychiatrists; 2019; 5(3):e46.
95. Fink M. Convulsive therapy: A review of the first 55 years. *J Affect Disord*.

- 2001; 63(1-3):1-15.
96. Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, McDonald J, Rasmussen LJ, Decker PA, et al. Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2004; 20(4):237-41.
 97. Watts B V, Groft A, Bagian JP, Mills PD. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. *J ECT*. 2011; 27(2):105-8.
 98. Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 135(5):388-97.
 99. Ostergaard SD, Bolwig TG, Petrides G. No causal association between electroconvulsive therapy and death: a summary of a report from the Danish Health and Medicines Authority covering 99,728 treatments. *J ECT*. 2014; 30(4):263-4.
 100. Blumberger DM, Seitz DP, Herrmann N, Kirkham JG, Ng R, Reimer C, et al. Low medical morbidity and mortality after acute courses of electroconvulsive therapy in a population-based sample. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 136(6):583-93.
 101. Sackeim HA, Long J, Luber B, Moeller JR, Prohovnik I, Devanand DP, et al. Physical properties and quantification of the ECT stimulus: I. Basic principles. *Convuls Ther*. 1994; 10(2):93-123.
 102. Peterchev A, Rosa M, Deng Z, Prudic J, Lisanby S. Electroconvulsive therapy stimulus parameters: rethinking dosage. *J ECT*. 2010; 26(3):159-74.
 103. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract*. 2009; 15(5):346-68.
 104. Peterchev A V., Rosa MA, Deng Z De, Prudic J, Lisanby SH. Electroconvulsive therapy stimulus parameters: Rethinking dosage. *J ECT*. 2010; 26(3):159-74.
 105. Swartz CM. A mechanism of seizure induction by electricity and its clinical implications. *J ECT*. 2014; 30(2):94-7.
 106. Sienaert P, Spaans HP, Kellner CH. Pulse Width in Electroconvulsive Therapy: How Brief Is Brief? *J ECT*. 2018; 34(2):73-4.
 107. Tor P-C, Bautovich A, Wang M-J, Martin D, Harvey SB, Loo C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Brief Versus Ultrabrief Right Unilateral Electroconvulsive Therapy for Depression. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(9):e1092-8.

108. Roepke S, Luborzewski A, Schindler F, Quante A, Anghelescu I, Heuser I, et al. Stimulus pulse-frequency-dependent efficacy and cognitive adverse effects of ultrabrief-pulse electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J ECT*. 2011; 27(2):109–13.
109. Kawashima H, Suwa T, Murai T, Yoshioka R. Elongation of pulse width as an augmentation strategy in electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10:2009–14.
110. Girish K, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Lalla RK. Seizure threshold in ECT: effect of stimulus pulse frequency. *J ECT*. 2003; 19(3):133–5.
111. Andrade C. Electrical Parameters and the Efficacy of ECT. *J ECT*. 2012; 28(2):142.
112. Rasmussen KG, Zorumski CF, Jarvis MR. Possible impact of stimulus duration on seizure threshold in ECT. *Convuls Ther*. 1994; 10(2):177–80.
113. Devanand DP, Lisanby SH, Nobler MS, Sackeim HA. The relative efficiency of altering pulse frequency or train duration when determining seizure threshold. *J ECT*. 1998; 14(4):227–35.
114. Swartz C, Larson G. ECT Stimulus Duration and Its Efficacy. *Ann Clin Psychiatry*. 1989; 1(3):147–52.
115. Spellman T, Peterchev A V., Lisanby SH. Focal electrically administered seizure therapy: A novel form of ECT illustrates the roles of current directionality, polarity, and electrode configuration in seizure induction. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(8):2002–10.
116. Kotresh S, Girish K, Janakiramaiah N, Rao GU, Gangadhar BN. Effect of ECT stimulus parameters on seizure physiology and outcome. *J ECT*. 2004; 20(1):10–2.
117. Chanpattana W, Uni S. Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy: Effect of Instrument Titration Schedule. *Ger J Psychiatry*. 1994; 4(1990):51–56.
118. Ramalingam J, Elias A, George K, Thangapandian S, Bhat R. Retrospective comparison of effectiveness of right unilateral ultra-brief pulse with brief pulse ECT in older adults (over 65) with depression. *Int psychogeriatrics*. 2016; 28(3):469–75.
119. Spaans H-P, Verwijk E, Comijs HC, Kok RM, Sienaert P, Bouckaert F, et al. Efficacy and Cognitive Side Effects After Brief Pulse and Ultrabrief Pulse Right Unilateral Electroconvulsive Therapy for Major Depression. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(11):e1029–36.
120. Spaans H-P, Kho K, Verwijk E, Kok RM, Stek ML. Efficacy of ultrabrief pulse

- electroconvulsive therapy for depression: A systematic review. *J Affect Disord.* 2013; 150(3):720–6.
121. The Royal College of Psychiatrists. *The ECT Handbook*. Third edit. RCPsych Publications; 2013.
 122. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev A V. Effect of anatomical variability on electric field characteristics of electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy: a parametric modeling study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2015; 23(1):22–31.
 123. Swartz CM, Nelson AI. Rational electroconvulsive therapy electrode placement. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005; 2(7):37–43.
 124. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: Randomised trial. *Br J Psychiatry. Royal College of Psychiatrists*; 2010; 196(3):226–34.
 125. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology. Neuropsychopharmacology*; 2007; 32(1):244–54.
 126. Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall W V, Rosenquist P, et al. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66(7):729–37.
 127. Delva NJ, Brunet D, Hawken ER, Kesteven RM, Lawson JS, Lywood DW, et al. Electrical dose and seizure threshold: relations to clinical outcome and cognitive effects in bifrontal, bitemporal, and right unilateral ECT. *J ECT.* 2000; 16(4):361–9.
 128. Dunne RA, McLoughlin DM. Systematic review and meta-analysis of bifrontal electroconvulsive therapy versus bilateral and unilateral electroconvulsive therapy in depression. *World J Biol Psychiatry.* 2012; 13:248–58.
 129. Lee WH, Lisanby SH, Laine AF, Peterchev AV. Comparison of electric field strength and spatial distribution of electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy in a realistic human head model. *Eur Psychiatry.* 2016; 36:55–64.
 130. Lee WH, Deng Z-D, Kim T-S, Laine AF, Lisanby SH, Peterchev A V. Regional electric field induced by electroconvulsive therapy in a realistic finite element head model: influence of white matter anisotropic conductivity. *Neuroimage.* 2012; 59(3):2110–23.

131. Swartz CM. *Electroconvulsive and Neuromodulation Therapies*. Cambridge University Press [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://books.google.es/books?id=SJJjgy0GCywC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>.
132. Boylan LS, Haskett RF, Mulsant BH, Greenberg RM, Prudic J, Spicknall K, et al. Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors. *J ECT*. 2000; 16(1):3–18.
133. Sackeim H, Decina P, Prohovnik I, Malitz S. Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy: Effects of Sex, Age, Electrode Placement, and Number of Treatments. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44(4):355–60.
134. Waarde JA Van, Oudheusden LJB Van, Verwey B, Giltay EJ, Mast RC Van Der. Clinical predictors of seizure threshold in electroconvulsive therapy: A prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013; 263(2):167–75.
135. Gálvez V, Hadzi-Pavlovic D, Waite S, Loo CK. Seizure threshold increases can be predicted by EEG quality in right unilateral ultrabrief ECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017; 267(8):795–801.
136. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. Effects of Stimulus Intensity and Electrode Placement on the Efficacy and Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy. *N Engl J Med*. 1993; 328(12):839–46.
137. Prudic J. Strategies to minimize cognitive side effects with ECT: aspects of ECT technique. *J ECT*. 2008; 24(1):46–51.
138. Peterchev A V, Moacyr A, Deng Z-D, Lisanby SH, Rosa MA, Deng Z-D, et al. ECT Stimulus Parameters: Rethinking dosage. *J ECT*. 2011; 26(3):159–74.
139. Datto C, Rai AK, Ilivicky HJ, Caroff SN. Augmentation of seizure induction in electroconvulsive therapy: A clinical reappraisal. *J ECT*. 2002; 18(3):118–25.
140. Loo CK, Kaill A, Paton P, Simpson B. The difficult-to-treat electroconvulsive therapy patient - Strategies for augmenting outcomes. *J Affect Disord*. 2010; 124(3):219–27.
141. Loo C, Simpson B, MacPherson R. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2010; 26(3):202–7.
142. Stern L, Dannon P, Hirschmann S, Schriber S, Amytal D, Dolberg O, et al. Aminophylline increases seizure length during electroconvulsive therapy. *J ECT*. 1999; 15(4):252–7.
143. Yi J, Torres J, Azner Y, Vaidya P, Schiavi A, Reti IM. Flumazenil pretreatment in benzodiazepine-free patients: A novel method for managing declining ECT

- seizure quality. *J ECT*. 2012; 28(3):185–9.
144. Fond G, Bennabi D, Haffen E, Brunel L, Micoulaud-Franchi J-A, Loundou A, et al. A Bayesian framework systematic review and meta-analysis of anesthetic agents effectiveness/tolerability profile in electroconvulsive therapy for major depression. *Sci Rep*. 2016; 6(1):19847.
 145. Ali S, Athar M, Ahmed SM. Basics of CPB. *Indian J Anaesth*. 2019; 49(4):257–62.
 146. Naguib M, Koorn R. Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. *CNS Drugs*. 2002; 16(4):229–47.
 147. Jindal S, Sidhu G, Kumari S, Kamboj P, Chauhan R. Etomidate versus propofol for motor seizure duration during modified electroconvulsive therapy. *Anesth Essays Res*. 2020; 14(1):62.
 148. Porter R, Booth D, Gray H, Frampton C. Effects of the Addition of Remifentanyl to Propofol Anesthesia on Seizure Length and Postictal Suppression Index in Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2008; 24(3):203–7.
 149. Trevithick L, Mcallister-williams RH, Blamire A, Branton T, Clark R, Downey D, et al. Study protocol for the randomised controlled trial: Ketamine augmentation of ECT to improve outcomes in depression (Ketamine-ECT study). *BMC Psychiatry*. 2015; 1–11.
 150. Alcoverro -Fortuny Ò, Alarcón BG, Usan FV, Ruíz DS, Oscoz-Irurozqui M, Señé GM. Etomidate improves seizure adequacy during electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*. 2019; 273:350–4.
 151. Gilabert E, Rojo E, Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J ECT*. 2004; 20(4):242–7.
 152. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2018; 41(3):341–53.
 153. Rozet I, Rozet M, Borisovskaya A. Anesthesia for Electroconvulsive Therapy: an Update. *Curr Anesthesiol Rep*. 2018; 8(3):290–7.
 154. Bundy BD, Hewer W, Andres F-J, Gass P, Sartorius A. Influence of Anesthetic Drugs and Concurrent Psychiatric Medication on Seizure Adequacy During Electroconvulsive Therapy. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(6):775–7.
 155. Guerrier G, Gianni M-A. The effectiveness of BIS monitoring during electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2019; 58:100–4.

156. Kranaster L, Hoyer C, Janke C, Sartorius A. Bispectral index monitoring and seizure quality optimization in electroconvulsive therapy. *Pharmacopsychiatry*. 2013; 46(4):147–50.
157. Sartorius A, Muñoz-Canales E, Krumm B, Krier A, Andres F, Bender H-J, et al. ECT Anesthesia: The Lighter the Better? *Pharmacopsychiatry*. 2006; 39(6):201–4.
158. Galvez V, Hadzi-Pavlovic D, Wark H, Harper S, Leyden J, Loo CK. The Anaesthetic-ECT Time Interval in Electroconvulsive Therapy Practice - Is It Time to Time? *Brain Stimul*. 2015; 9(1):72–7.
159. Gálvez V, Loo CK. Clinical Applicability of Monitoring the Time Interval Between Anesthesia and Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2017; 33(1):4–6.
160. Hoyer C, Kranaster L, Janke C, Sartorius A. Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 264(3):255–61.
161. Ren L, Deng J, Min S, Peng L, Chen Q. Ketamine in electroconvulsive therapy for depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018; 104:144–56.
162. Saito S. Anesthesia management for electroconvulsive therapy: hemodynamic and respiratory management. *J Anesth*. 2005; 19(2):142–9.
163. McCormick AS, Saunders DA. Oxygen saturation of patients recovering from electroconvulsive therapy. *Anaesthesia*. 1996; 51(7):702–4.
164. Surve R, Bansal S, Sriganesh K, Subbakrishna DK, Thirthalli J, Umamaheswara Rao GS. Incidence and risk factors for oxygen desaturation during recovery from modified electroconvulsive therapy: A prospective observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015; 31(1):99–103.
165. Lew JKL, Eastley RJ, Hanning CD. Oxygenation during electroconvulsive therapy. *Anaesthesia*. 1986; 41(11):1092–19097.
166. Swindells SR, Simpson KH. Oxygen saturation during electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry*. 1987; 150:695–7.
167. Rasanen J, Martin DJ, Downs JB, Hodges MR. Oxygen supplementation during electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth*. 1988; 61(5):593–7.
168. Holmberg G. The factor of hypoxemia in electroshock therapy. *Am J Psychiatry*. 1953; 110(2):115–8.
169. Holmberg G, Hard G, Ramqvist N. Experiments in the prolongation of

- convulsions induced by electric shock treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1956; 37:61–70.
170. Sakurazawa S, Saito S, Yamada M, Nishihara F, Goto F. Carbon dioxide exhalation temporarily increases during electroconvulsive therapy. *J Anesth.* 2006; 20(1):68–70.
171. Misal U, Joshi S, Shaikh M. Delayed recovery from anesthesia: A postgraduate educational review. *Anesth Essays Res.* 2016; 10(2):164–72.
172. Loo CK, Mahon M, Katalinic N, Lyndon B, Hadzi-Pavlovic D. Predictors of response to ultrabrief right unilateral electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2011; 130(1–2):192–7.
173. Haeck M, Gillmann B, Janouschek H, Grözinger M. Electroconvulsive therapy can benefit from controlled hyperventilation using a laryngeal mask. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011; 261(SUPPL. 2):172–7.
174. Nishikawa K, Yamakage M. Reconsideration of Augmentation Strategies in Electroconvulsive Therapy: Effects of the Concurrent Use of a Reduced Dose of Propofol with Divided Supplemental Remifentanyl and Moderate Hyperventilation on Electroconvulsive Therapy-Induced Seizure Producti. *Open J Anesthesiol.* 2015; 5(10):219–26.
175. Bergsholm P, Gran L, Bleie H. Seizure duration in unilateral electroconvulsive therapy. The effect of hypocapnia induced by hyperventilation and the effect of ventilation with oxygen. *Acta Psychiatr Scand.* 1984; 69(2):121–8.
176. Chater SN, Simpson KH. Effect of passive hyperventilation on seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth.* 1988; 60(1):70–3.
177. Mayur P, Bray A, Fernandes J, Bythe K, Gilbett D. Impact of hyperventilation on stimulus efficiency during the early phase of an electroconvulsive therapy course: a randomized double-blind study. *J ECT.* 2010; 26(2):91–4.
178. Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A. New evidence for seizure quality improvement by hyperoxia and mild hypocapnia. *J ECT.* 2014; 30(4):287–91.
179. Buj-Alvarez I, Pifarré J, Marco G, Sousa-Duso M de, Martínez M, López-Gómez J. ¿Puede tener un papel la mascarilla laríngea en la práctica de la terapia electroconvulsiva? Un estudio piloto. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016; 9(4):203–9.
180. Guaranha M, Garzon E, Buchpiguel C, Tazima S, Yacubian E, Sakamoto A. Hyperventilation Revisited: Physiological Effects and Efficacy on Focal

- Seizure Activation in the Era of Video-EEG Monitoring. *Epilepsia*. 2005; 46(1):69–75.
181. Crawford CD, Frpc PB. Arterial PaO₂ and PaCO₂ influence seizure duration in dogs receiving electro-convulsive therapy. 1987; 437–41.
182. Kane N, Grocott L, Kandler R, Lawrence S, Pang C. Hyperventilation during electroencephalography: Safety and efficacy. *Seizure*. 2014; 23(2):129–34.
183. Roberts I, Schierhout G. Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 1997; (4).
184. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. Springer; 2020; 32(3):647–66.
185. Reti IM, Krishnan A, Podlisky A, Sharp A, Walker M, Neufeld KJ, et al. Predictors of electroconvulsive therapy postictal delirium. *Psychosomatics*. 2014; 55(3):272–9.
186. Saito S, Yoshikawa D, Nishihara F, Morita T, Kitani Y, Amaya T, et al. The cerebral hemodynamic response to electrically induced seizures in man. *Brain Res*. 1995; 673(1):93–100.
187. Saito S, Miyoshi S, Yoshikawa D, Shimada H, Morita T, Kitani Y. Regional cerebral oxygen saturation during electroconvulsive therapy: monitoring by near-infrared spectrophotometry. *Anesth Analg*. 1996; 83(4):726–30.
188. Gaines 3rd GY, Rees DI. Anesthetic considerations for electroconvulsive therapy. *South Med J*. 1992/05/01. 1992; 85(5):469–82.
189. Bergsholm P, Larsen JL, Rosendahl K, Holsten F. Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography. A prospective study. *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 80(6):566–72.
190. Choukalas CG, Walter J, Glick D, O'Connor MF, Tung A, Dinwiddie SH, et al. Mask ventilation, hypocapnia, and seizure duration in electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth*. Elsevier B.V.; 2010; 22(6):415–9.
191. Sundsted KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia Medical Evaluation for Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2014; 30(1):35–42.
192. Saito S, Kadoi Y, Nishihara F, Aso C, Goto F. End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring Stabilized Hemodynamic Changes During ECT. 2003; 19(1):26–30.
193. Bertram L, Stiel S, Grözinger M. Transcutaneous carbon dioxide measurements. Dynamics during hyperventilation in healthy adults. *Anaesthesist*. 2012; 61(12):1027–35.

194. Martínez Amorós E, Urretavizcaya M. Recomendaciones generales de la SEPBB para adaptar la práctica de la terapia electroconvulsiva durante la pandemia de COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 10]. Available from: <https://sepb.es/webnew/wp-content/uploads/2020/05/TEC-COVID.pdf>.
195. Thiruvengkatarajan V, Dharmalingam A, Armstrong-Brown A, Weiss A, Waite S, Wijk R Van. Uninterrupted Anesthesia Support and Technique Adaptations for Patients Presenting for Electroconvulsive Therapy During the COVID-19 Era. *J ECT*. 2020; 36(3):156–7.
196. Flexman AM, Abcejo AS, Avitsian R, Sloovere V De, Highton D, Juul N, et al. Neuroanesthesia Practice During the COVID-19 Pandemic: Recommendations From Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (SNACC). *J Neurosurg Anesthesiol*. 2020; 32(3):202–9.
197. Luccarelli J, Fernandez-Robles C, Fernandez-Robles C, Horvath RJ, Berg S, McCoy TH, et al. Modified Anesthesia Protocol for Electroconvulsive Therapy Permits Reduction in Aerosol-Generating Bag-Mask Ventilation during the COVID-19 Pandemic. *Psychother Psychosom*. 2020; 1–6.
198. Lapid MI, Seiner S, Heintz H, Hermida AP, Nykamp L, Sanghani SN, et al. Electroconvulsive Therapy Practice Changes in Older Individuals Due to COVID-19: Expert Consensus Statement. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020; 28(11):1133–45.
199. Sienaert P, Lambrichts S, Popleu L, Gerven E Van, Buggenhout S, Bouckaert F. Electroconvulsive Therapy During COVID-19-Times: Our Patients Cannot Wait. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020; 28(7):772–5.
200. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2002.
201. Lapidus KAB, Kellner CH. When to Switch From Unilateral to Bilateral Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2011; 27(3):244–6.
202. Kawashima H, Kobayashi Y, Suwa T, Murai T, Yoshioka R. Successful switch from bilateral brief pulse to right unilateral ultrabrief pulse electroconvulsive therapy after failure to induce seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; Volume 14:607–10.
203. Eda M, Matsuki R. When to switch from bilateral to unilateral electroconvulsive therapy: A simple way to elicit seizures in high seizure threshold cases. *Neuropsychopharmacol Reports*. John Wiley & Sons, Ltd; 2019; 39(1):36–40.
204. Semkovska M, McLoughlin DM. Objective Cognitive Performance Associated with Electroconvulsive Therapy for Depression: A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. Elsevier; 2010; 68(6):568–77.
205. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Randomized comparison of ultra-brief bifrontal and unilateral electroconvulsive therapy for major depression: Clinical efficacy. *J Affect Disord*. 2009; 116(1–2):106–12.
206. Loo CK, Katalinic N, Smith DJ, Ingram A, Dowling N, Martin D, et al. A randomized controlled trial of brief and ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014/12/19. 2014; 18(1).
207. Martin D, Katalinic N, Hadzi-Pavlovic D, Ingram A, Ingram N, Simpson B, et al. Cognitive effects of brief and ultrabrief pulse bitemporal electroconvulsive therapy: A randomised controlled proof-of-concept trial. *Psychol Med*. Cambridge University Press; 2020; 50(7):1121–8.
208. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: Differences in speed of response. *Bipolar Disord*. 2009; 11(4):418–24.
209. Verwijk E, Comijs HC, Kok RM, Spaans HP, Stek ML, Scherder EJ. Neurocognitive effects after brief pulse and ultrabrief pulse unilateral electroconvulsive therapy for major depression: a review. *J Affect Disord*. 2012/05/19. 2012; 140(3):233–43.
210. Inomata H, Harima H, Itokawa M, Hirohiko, Itokawa, Masanari. A case of schizophrenia successfully treated by m-ECT using “long” brief pulse. *Int J Case Reports Images*. 2012; 3(7):30.
211. Swartz CM, Manly DT. Efficiency of the Stimulus Characteristics of ECT. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(9):1504–6.
212. Gill S. Brief or ultrabrief? That is the question! A review of the evidence for 0.5 msec pulse width ECT. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZP) - Section of Electroconvulsive Therapy and Neurostimulation 2018 Conference [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 20]. Available from: [https://www.ranzcp.org/RANZCP/media/Conference-presentations/Section of Electroconvulsive Therapy 2018/Shane-Gill.pdf](https://www.ranzcp.org/RANZCP/media/Conference-presentations/Section%20of%20Electroconvulsive%20Therapy%202018/Shane-Gill.pdf).
213. Rosa MA, Bueno CR, Andrade MA, Abdo GL, Rosa MO. Ultrabrief (0.3 ms) or brief (0.5 ms) pulses for right unilateral electroconvulsive therapy: Is there a difference in seizure thresholds? *J ECT*. 2013.
214. Loo C, Sheehan P, Pigot M, Lyndon W. A report on mood and cognitive outcomes with right unilateral ultrabrief pulsewidth (0.3 ms) ECT and retrospective comparison with standard pulsewidth right unilateral ECT. *J Affect Disord*. Elsevier; 2007; 103(1–3):277–81.

215. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Randomized comparison of ultra-brief bifrontal and unilateral electroconvulsive therapy for major depression: cognitive side-effects. *J Affect Disord. Elsevier B.V.*; 2010; 122(1–2):60–7.
216. Yasuda K, Kobayashi K, Yamaguchi M, Tanaka K, Fujii T, Kitahara Y, et al. Seizure threshold and the half-age method in bilateral electroconvulsive therapy in Japanese patients. *Psychiatry Clin Neurosci. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111)*; 2015; 69(1):49–54.
217. Ittasakul P, Likitnukul A, Pitidhrammahorn U, Waleeprakhon P, Goldman MB. Stimulus intensity determined by dose-titration versus age-based methods in electroconvulsive therapy in Thai patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15:429–34.
218. Waarde JA van, Verwey B, Mast RC van der. Meta-analysis of initial seizure thresholds in electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259(8):467–74.
219. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry.* 2000/05/12. 2000; 57(5):425–34.
220. Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Malitz S. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. *Am J Psychiatry.* 1987; 144(11):1449–55.
221. Ingram WM, Weston C, Dar Lu W, Hodge C, Poler SM, Nahi F, et al. Factors Affecting Electroconvulsive Therapy Ictal Outcomes: Duration and Postictal Suppression. *AMIA Jt Summits Transl Sci proceedings AMIA Jt Summits Transl Sci.* 2019; 2019:672–9.
222. Kayser S, Bewernick BH, Soehle M, Switala C, Gippert SM, Dreimueller N, et al. Degree of Postictal Suppression Depends on Seizure Induction Time in Magnetic Seizure Therapy and Electroconvulsive Therapy. *J ECT.* 2017; 33(3):167–75.
223. Taylor R, Wark H, Leyden J, Simpson B, McGoldrick J, Hadzi-Pavlovic D, et al. Effects of the Anaesthetic-ECT time interval and ventilation rate on seizure quality in electroconvulsive therapy: A prospective randomised trial. *Brain Stimul.* 2020; 13(2):450–6.
224. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(6):581–90.

225. Fujita A, Nakaaki S, Segawa K, Azuma H, Sato K, Arahata K, et al. Memory, attention, and executive functions before and after sine and pulse wave electroconvulsive therapies for treatment-resistant major depression. *J ECT*. 2006; 22(2):107–12.
226. Zervas IM, Calev A, Jandorf L, Schwartz J, Gaudino E, Tubi N, et al. Age-Dependent Effects of Electroconvulsive Therapy on Memory. *Convuls Ther*. 1993; 9(1):39–42.
227. McClintock S, Choi J, Deng Z, Appelbaum L, Krystal A, Lisanby S. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014; 30(2):165–76.
228. Martin DM, Gálvez V, Loo CK. Predicting retrograde autobiographical memory changes following electroconvulsive therapy: Relationships between individual, treatment, and early clinical factors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 18(12):1–8.
229. Fink M, Abrams R. EEG Monitoring in ECT: A Guide to Treatment Efficacy. *Psychiatr Times*. 1998; 15(5).
230. Scott AI. Monitoring electroconvulsive therapy by electroencephalogram: An update for ECT practitioners. *Adv Psychiatr Treat*. The Royal College of Psychiatrists; 2007; 13(4):298–304.
231. Rasimas JJ, Stevens SR, Rasmussen KG. Seizure length in electroconvulsive therapy as a function of age, sex, and treatment number. *J ECT*. 2007; 23(1):14–6.
232. Sackeim HA, Devanand DP, Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am*. 1991; 14(4):803–43.
233. Virupaksha HS, Shashidhara B, Thirthalli J, Kumar CN, Gangadhar BN. Comparison of electroconvulsive therapy (ECT) with or without anti-epileptic drugs in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010; 127(1–3):66–70.
234. Delamarre L, Galvao F, Gohier B, Poulet E, Brunelin J. How Much Do Benzodiazepines Matter for Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depression? *J ECT*. 2019; 35(3):184–8.
235. Sample D. Pragmatic guidance for EEG interpretation: Handbook Edition (Electroconvulsive therapy in practice). Second Edi. Great Britain; 2017.
236. Krystal AD, Holsinger T, Weiner RD, Coffey CE. Prediction of the utility of a switch from unilateral to bilateral ECT in the elderly using treatment 2 ictal EEG indices. *J ECT*. 2000; 16(4):327–37.

237. Azuma H, Fujita A, Sato K, Arahata K, Otsuki K, Hori M, et al. Postictal suppression correlates with therapeutic efficacy for depression in bilateral sine and pulse wave electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007; 61(2):168–73.
238. Edwards M, Koopowitz LF, Harvey EJ. A Naturalistic Study of the Measurement of Seizure Adequacy in Electroconvulsive Therapy. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2003; 37(3):312–8.
239. Perera TD, Lubner B, Nobler MS, Prudic J, Anderson C, Sackeim HA. Seizure expression during electroconvulsive therapy: Relationships with clinical outcome and cognitive side effects. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(4):813–25.
240. Francis-Taylor R, Ophel G, Martin D, Loo C. The ictal EEG in ECT: A systematic review of the relationships between ictal features, ECT technique, seizure threshold and outcomes. *Brain Stimul*. 2020; 13(6):1644–54.
241. Kranaster L, Aksay SS, Bumb JM, Hoyer C, Jennen-Steinmetz C, Sartorius A. A novel Seizure Quality Index based on ictal parameters for optimizing clinical decision making in electroconvulsive therapy. Part 1: development. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 268(8):819–30.
242. Brunner I, Grözinger M. Brief vs. ultrabrief pulse ECT: focus on seizure quality. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 268(8):831–8.
243. MacPherson RD, Lawford J, Simpson B, Mahon M, Scott D, Loo C. Low dose lignocaine added to propofol does not attenuate the response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2010/03/23. 2010; 126(1–2):330–3.
244. Semkovska M, Landau S, Dunne R, Kolshus E, Kavanagh A, Jelovac A, et al. Bitemporal versus high-dose unilateral twice-weekly electroconvulsive therapy for depression (EFFECT-Dep): A pragmatic, randomized, non-inferiority trial. *Am J Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2016; 173(4):408–17.
245. Kolshus E, Jelovac A, McLoughlin DM. Bitemporal v. high-dose right unilateral electroconvulsive therapy for depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med*. 2017; 47(3):518–30.
246. Quante A, Luborzewski A, Brakemeier E-L, Merkl A, Danker-Hopfe H, Bajbouj M. Effects of 3 different stimulus intensities of ultrabrief stimuli in right unilateral electroconvulsive therapy in major depression: a randomized, double-blind pilot study. *J Psychiatr Res*. 2011; 45(2):174–8.
247. Vidaurre J, Islam MP, Mytinger JR. Pediatric EEG and the COVID-19

- Pandemic: Can We Develop a Safe Transition Pathway to Reopen Our Laboratories? *J Pediatr Epilepsy*. 2020; 9(2):029–30.
248. Sawayama E, Takahashi M, Inoue A, Nakajima K, Kano A, Sawayama T, et al. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2008; 24(3):195–8.
249. Koyama Y, Tsuzaki K, Suzuki T, Ozaki M, Saito S. Prevention of Oxygen Desaturation in Morbidly Obese Patients During Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2020; 36(3):161–7.
250. Saito S, Kadoi Y, Nishihara F, Aso C, Goto F. End-tidal carbon dioxide monitoring stabilized hemodynamic changes during ECT. *J ECT*. 2003; 19(1):26–30.
251. Sackeim H, Devanand D, Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am*. 1991; 14(4):803–43.
252. Pauli J, Pfanner G, Groinger M, Penz D CA Di. Controlled hyperventilation by laryngeal mask during electroconvulsive therapy and the impact on seizure quality. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(8 Suppl 1):222S–223S.
253. Loo CK, Sainsbury K, Sheehan P, Lyndon B. A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11(7):883–90.
254. Brus O, Cao Y, Gustafsson E, Hultén M, Landen M, Lundberg J, et al. Self-assessed remission rates after electroconvulsive therapy of depressive disorders. *Eur Psychiatry*. 2017; 45:154–60.
255. Martin D, Katalinic N, Hadzi-Pavlovic D, Ingram A, Ingram N, Simpson B, et al. Cognitive effects of brief and ultrabrief pulse bitemporal electroconvulsive therapy: A randomised controlled proof-of-concept trial. *Psychol Med*. 2019; 1–8.
256. Bailine SH, Rifkin A, Kayne E, Selzer JA, Vital-Herne J, Blieka M, et al. Comparison of Bifrontal and Bitemporal ECT for Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(1):121–3.
257. Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul*. 2008; 1(2):71–83.
258. Rubner P, Koppi S, Conca A. Frequency of and rationales for the combined use of electroconvulsive therapy and antiepileptic drugs in Austria and the literature. *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10(4 Pt 3):836–45.

-
259. Tang VM, Pasricha AN, Blumberger DM, Voineskos D, Pasricha S, Mulsant BH, et al. Should Benzodiazepines and Anticonvulsants Be Used During Electroconvulsive Therapy? *J ECT*. 2017; 33(4):237–42.
260. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*. 2001; 54(4):343–9.
261. Kellner CH, Rasmussen KG. Contemporary ECT, Part 2: Mechanism of Action and Future Research Directions. *Psychiatric Times* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <https://www.psychiatrictimes.com/view/contemporary-ect-part-2-mechanism-action-and-future-research-directions>.
262. Pande, AC; Shea, J; Shettar, S; Grunhaus, LJ; Haskett R. Effect of hyperventilation on seizure length during electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 1990; 27(7):799–801.
263. Sociedad española de psiquiatría. Consenso Español Sobre La Terapia Electroconvulsiva TEC. Madrid: Emisa; 1999.
264. Petrides G, Fink M. The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther*. 1996; 12(3):138–46.
265. International Society for ECT and Neurostimulation (ISEN). COVID-19 and ECT [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://isen-ect.org/sites/default/files/ISEN.COVID19.letter.pdf>.
266. Lermuzeaux M, Meric H, Sauneuf B, Girard S, Normand H, Lofaso F, et al. Superiority of transcutaneous CO₂ over end-tidal CO₂ measurement for monitoring respiratory failure in nonintubated patients: A pilot study. *J Crit Care*. 2016; 31(1):150–6.
267. Benítez-Rosario MA, Castillo-Padrós M, Garrido-Bernet B, González-Guillermo T, Martínez-Castillo LP, González A. Appropriateness and reliability testing of the modified richmond agitation-sedation scale in spanish patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 45(6):1112–9.
268. Kikuchi A, Yasui-Furukori N, Fujii A, Katagai H, Kaneko S. Identification of predictors of post-ictal delirium after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 63(2):180–5.
269. Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Moody BJ, McElhiney MC. Predictors of retrograde amnesia following ECT. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(7):995–1001.
270. American Psychiatric Association A. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona; 2002.

271. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997.
272. Lobo A, Ezquerro J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El Mini-Examen Cognoscitivo (un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1979; 3:189–202.
273. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, la Cámara C de, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Psiquiatria.com*. 2001; 2(January):1–18.
274. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Ré R, Ballesteros J, Ibarra N. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120(18):693–700.
275. Ramos-Brieva JA, Cordero VA. Validation of the castilian version of the hamilton rating scale for depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986; 14:324–334.
276. Peralta V, Cuesta M. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANNS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. 1994; 22:171–7.
277. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994; 53(1):31–40.
278. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med Clin*. 2002; 119(10):366–71.
279. Guy W (ed). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Early clinical drug evaluation program assessment manual. 1976th ed. Rockville Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
280. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R. 3rd ed. re. Washington, DC; 1987.
281. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Melancholia: A Disorder of Movement and Mood. New York: Cambridge University Press; 1996.
282. Soria V, Vives M, Martínez-Amorós È, Gálvez V, Monzón S, Crespo JM, et al.

- The CORE system for sub-typing melancholic depression: Adaptation and psychometric properties of the Spanish version. *Psychiatry Res.* 2016; 239:179–83.
283. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48(9):851–5.
284. Thase ME, Ninan PT. New goals in the treatment of depression: moving toward recovery. *Psychopharmacol Bull.* 2002; 36 Suppl 2:24–35.
285. Riedel M, Möller H-J, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice. *J Psychiatr Res.* 2010; 44(15):1063–8.
286. The Journal of ECT. Instructions for Authors. *J ECT* [Internet]. [cited 2021 May 30]. Available from: <http://edmgr.ovid.com/ject/accounts/ifauth.htm>.
287. Okazaki M, Tominaga K, Higuchi H, Utagawa I, Nakamura E, Noguchi M, et al. Predictors of response to electroconvulsive therapy obtained using the three-factor structure of the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale for treatment-resistant depressed patients. *J ECT.* 2010; 26(2):87–90.
288. de Arriba-Arnau A, Soria V, Urretavizcaya M. Reply to the likeliness of 0.5 and 1.0 ms stimuli in bilateral electroconvulsive therapy (ECT). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021; 271(1):217–8.

ANEXO 1. MATERIAL Y MÉTODOS GENERALES

ANEXO 1. MATERIAL Y MÉTODOS GENERALES

En este apartado se detalla la metodología general de los trabajos incluidos en la tesis. En el apartado de material, métodos y resultados, se describe de forma particular el material y métodos específicos de cada estudio que compone la tesis.

A1.1. Lugar de recogida de la muestra

La muestra clínica consiste en pacientes reclutados de forma consecutiva en la unidad de TEC del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).

A1.2. Sujetos de estudio

Los **criterios de inclusión** fueron pacientes sucesivos derivados a la unidad para realizar tratamiento con TEC por indicación del especialista de referencia del paciente.

Los **criterios de exclusión** fueron tener una edad inferior a 18 años; no obtención del consentimiento informado por escrito; el embarazo o la lactancia; presentar un trastorno por uso de tóxicos distinto al consumo de nicotina o cafeína; déficits neurológicos mayores que afecten a la continuidad de la masa cerebral o bien a las capacidades cognitivas e intelectuales; demencia u otro trastorno cognoscitivo filiado o bien discapacidad intelectual; barrera idiomática con desconocimiento de la lengua catalana o castellana; e incapacidad para comunicarse o colaborar debido a su estado clínico o alteraciones severas del habla o la audición.

A1.3. Protocolo de las sesiones de TEC

En todos los trabajos incluidos en la tesis, el procedimiento global realizado en cuanto a la aplicación del tratamiento y las evaluaciones correspondientes se detallan a continuación. Contenía la recogida de información clínica y de variables del procedimiento y de evaluación de las sesiones de TEC de los participantes.

A1.3.1. Procedimiento de aplicación técnica de las sesiones de TEC

El tratamiento con TEC se administró a todos los sujetos siguiendo el protocolo de TEC de la unidad, el cual está basado en la guía de buena práctica clínica de TEC (55), el consenso español de TEC (20, 263) y las recomendaciones de la APA (37).

Se realizaba una valoración psiquiátrica y anestésica de la indicación de la TEC, así como estudio preoperatorio previo al inicio del tratamiento. Se informaba al paciente y familiares sobre el tratamiento y se recogía la aceptación de éste en un proceso de consentimiento informado por escrito.

Se administró el estímulo eléctrico de la TEC con el dispositivo Thymatron® System IV (Somatics, LLC, Lake Bluff, Ill) con emplazamiento de electrodos bilateral (bifrontotemporal) y bajo anestesia general (usualmente tiopental 1,5-2,5 mg/kg) y relajante muscular (succinilcolina 0,5 mg/kg) en todos los pacientes ajustando las dosis a las necesidades de los mismos. Se realizó monitorización de signos vitales y soporte ventilatorio por parte del anestesista durante toda la sesión.

De forma estándar, en la primera sesión se utilizó la técnica de titulación progresiva para determinar el umbral convulsivo del paciente, con un máximo de hasta tres reestimulaciones en el caso de no haber contraindicación. En las siguientes sesiones de TEC se administró una carga o intensidad del estímulo entre 1,5 y 2,5 veces superior al umbral convulsivo del paciente.

En algunas ocasiones, a criterio del psiquiatra de referencia del paciente, se utilizó el método de dosis prefijada (20, 264) para iniciar las sesiones de tratamiento (habitualmente por gravedad clínica, o bien por antecedentes de tratamiento previo reciente con TEC con esa dosis efectiva).

Los parámetros de estímulo administrados eran los correspondientes a cada una de las cargas seleccionadas según los programas preestablecidos del dispositivo. Se utilizaron los siguientes programas preestablecidos de pulso breve (0,5-1 ms) del Thymatron® System IV en la mayoría de sesiones:

- Programa DGX (programa con amplitud de pulso fija de 1 ms, varía la frecuencia y la duración que llega a un máximo de 4 segundos).
- Programa LOW 0,5 (programa con amplitud de pulso fija de 0,5 ms, ajusta automáticamente la frecuencia para proporcionar la duración de estímulo más larga disponible para una configuración de carga o porcentaje de energía dada, llegando a un máximo de 8 segundos de duración).
- Programa 2X (programa que alcanza el doble de dosis que los demás programas preestablecidos del dispositivo, permitiendo llegar al 200% que corresponde a 1008 mC (188.8 J)).

Tabla 5. Parámetros del estímulo de los programas DGX, L 0.5 y 2X del dispositivo Thymatron® System IV.

DGX				L0,5				2X			
Carga (%)	Frecuencia (Hz)	Pulso (ms)	Duración (s)	Carga (%)	Frecuencia (Hz)	Pulso (ms)	Duración (s)	Carga (%)	Frecuencia (Hz)	Pulso (ms)	Duración (s)
5	30	1,0	0,45	5	10	0,5	2,75	5	10	0,5	2,75
10	30	1,0	0,92	10	10	0,5	5,55	10	10	0,5	5,55
15	30	1,0	1,38	15	20	0,5	4,18	15	20	0,5	4,18
20	30	1,0	1,85	20	20	0,5	5,58	20	20	0,5	5,58
25	30	1,0	2,32	25	20	0,5	6,98	25	30	0,5	4,65
30	50	1,0	1,67	30	30	0,5	5,58	30	30	0,5	5,58
35	50	1,0	1,95	35	30	0,5	6,52	35	30	0,5	6,52
40	50	1,0	2,23	40	30	0,5	7,45	40	30	0,5	7,45
45	50	1,0	2,51	45	40	0,5	6,29	45	40	0,5	6,29
50	50	1,0	2,79	50	40	0,5	6,99	50	40	0,5	6,99
55	70	1,0	2,19	55	40	0,5	7,69	55	50	0,5	6,15
60	70	1,0	2,39	60	50	0,5	6,71	60	50	0,5	6,71
65	70	1,0	2,59	65	50	0,5	7,27	65	50	0,5	7,27
70	70	1,0	2,79	70	50	0,5	7,83	70	50	0,5	7,83
75	70	1,0	2,99	75	60	0,5	6,99	75	60	0,5	6,99
80	70	1,0	3,19	80	60	0,5	7,46	80	60	0,5	7,46
85	70	1,0	3,39	85	60	0,5	7,93	85	70	0,5	6,79
90	70	1,0	3,59	90	70	0,5	7,19	90	70	0,5	7,19
95	70	1,0	3,79	95	70	0,5	7,59	95	70	0,5	7,59
100	70	1,0	3,99	100	70	0,5	7,99	100	70	0,5	7,99
								110	60	0,75	6,83
								120	60	0,75	7,46
								130	70	0,75	6,83
								140	70	0,75	7,46
								150	70	0,75	7,99
								160	60	1,0	7,46
								170	60	1,0	7,93
								180	70	1,0	7,19
								190	70	1,0	7,59
								200	70	1,0	7,99

Durante las sesiones del curso de tratamiento la carga se ajustó individualmente según los aumentos en el umbral convulsivo, la calidad de las convulsiones (31), y la evolución clínica de los pacientes. En caso necesario, también se realizaron cambios de fármaco anestésico, amplitud de pulso, o uso de flumazenilo coadyuvante para optimizar las convulsiones.

La duración y la calidad de las convulsiones se determinaron mediante electroencefalograma de 2 canales con electrodos de registro posicionados en los sitios Fp1 y Fp2 del sistema internacional 10-20 para la localización de electrodos en el EEG. La duración de la convulsión motora evaluada visualmente también se registró.

La TEC se administró dos o tres veces por semana durante el curso agudo, aunque la frecuencia de las sesiones se ajustaba a las necesidades del paciente si se precisaba. Se realizaron sesiones de tratamiento hasta alcanzar la mejoría clínica o bien la meseta terapéutica, la decisión de finalizar las sesiones era a criterio del especialista referente del paciente.

De forma concomitante a las sesiones, se mantuvieron los psicofármacos que tomaba el paciente sin retirar los mismos durante el curso de la TEC. Las benzodiazepinas se mantuvieron en la dosis más baja que el paciente podía tolerar durante el curso del tratamiento y tratamientos como el litio, la lamotrigina o el valproato se suspendieron o se disminuyó la dosis administrada en la toma de la noche previa a la sesión de TEC.

A1.3.2. Protocolo de monitorización y recogida de datos de las sesiones de tratamiento en la unidad de TEC

VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO DE LA SESIÓN:

- Del estímulo:

Se registraban variables de la sesión de TEC como el número de sesión, el umbral convulsivo (mC), la frecuencia de las sesiones, los días desde la sesión previa y aspectos técnicos referentes a los parámetros de aplicación del estímulo: amplitud de pulso (ms), carga (mC), modo de aplicación de estímulo según los programas preestablecidos del dispositivo (L0.25, L0.5, DGX, 2X), impedancias (ohm), necesidad de reestimulación.

- Anestésicas:

También se recogieron las variables anestésicas, como los fármacos utilizados y su dosis/Kg, el tiempo entre la inducción anestésica y la aplicación del estímulo eléctrico (en relación con la profundidad anestésica), la hiperventilación, y la recuperación de la conciencia post-crisis.

- Incidencias:

Así mismo se anotaba cualquier incidencia durante el procedimiento (picos hipertensivos, taquiarritmias o bradiarritmias, episodios de desaturación, broncoespasmo, necesidad de aspiración de secreciones, ansiedad pre TEC, etc.).

- Monitorización fisiológica:

De cada sesión se monitorizaban variables fisiológicas hemodinámicas y ventilatorias. Los pacientes que realizaron el tratamiento con TEC fueron monitorizados durante todo el procedimiento con registro electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), saturación de oxígeno (SpO₂) (monitor Datex Engstrom AS / 3™) y dióxido de carbono. Se registraban los parámetros de interés.

Las medidas de la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, se recogían y anotaban en tres momentos de la sesión: en el momento basal, tras la convulsión y durante la recuperación de la crisis y la anestesia.



Figura 8. Detalle del pulsioxímetro para la monitorización saturación de oxígeno

También se monitorizó el dióxido de carbono durante las sesiones de tratamiento, y se anotaron los valores en al menos tres momentos de la sesión: en el momento basal, en el momento de la aplicación del estímulo eléctrico y durante la recuperación de la crisis y la anestesia.

- La medición del dióxido de carbono durante las sesiones de TEC:

Los métodos de medida del CO₂ que se consideran más exactos, como la gasometría arterial, no son aplicables en el ámbito de la TEC por ser invasivos y por la imposibilidad de tener los resultados en tiempo real y poder adaptar las maniobras ventilatorias en el momento según los valores obtenidos. En otros procedimientos cortos realizados bajo anestesia general, se usa la medida de

dióxido de carbono al final de la espiración o CO_2 espiratorio final (EtCO_2). Este método se encuentra algo limitado cuando la ventilación asistida se realiza con métodos que no permiten un adecuado sellado de la vía aérea. En nuestro caso, la TEC se realiza con ventilación con mascarilla facial, sin usar intubación orotraqueal o bien mascarilla laríngea que implican mayor manipulación de la vía aérea aunque permitan un mejor sellado. Éstas no se usan ampliamente en la práctica habitual en la TEC ya que pueden alargar el procedimiento e inducir náuseas y tos (265).

Un método que puede solucionar estas dificultades de la medida del CO_2 en la TEC es la presión parcial transcutánea de dióxido de carbono (TcPCO_2). El CO_2 es un gas que difunde fácilmente a través de los tejidos corporales y la piel, por lo que permite que se pueda medir mediante un sensor en la superficie cutánea. De esta manera, se puede estimar el valor de CO_2 de forma no invasiva, obtener resultados de forma continua y con una buena correlación con los valores obtenidos en la gasometría arterial (266).

Así, la medición del CO_2 de forma constante a lo largo del procedimiento para monitorizar el grado de hipocapnia aplicado y la eventual ocurrencia de hipercapnia en las sesiones de TEC se realizó de forma no-invasiva mediante capnografía. En unos estudios se realizó a través del ***CO₂ espirado*** por capnografía conectada a un dispositivo de reanimación manual (monitor Datex- Engstrom AS/3™) y una línea de CO_2 conectada a la mascarilla facial con alto flujo de oxígeno bien sellada realizando la ventilación a dos manos para minimizar fugas que alteraran los valores de EtCO_2 . En otros estudios se utilizó la medición de la ***presión parcial de CO₂ transcutánea*** determinada con el dispositivo Sentec® Digital Monitoring System (SenTec AG, Therwil, Switzerland).

Este dispositivo dispone de un sensor que calienta el tejido cutáneo situado bajo el sensor a una temperatura constante para aumentar el flujo sanguíneo capilar local, estabilizar el metabolismo y mejorar la difusión del CO_2 a través del tejido cutáneo. La TcPCO_2 se mide mediante una capa de electrólito en la superficie del sensor con una membrana hidrófoba y permeable al CO_2 . Debido a que las TcPCO_2 medidas en la piel suelen ser mayores que los valores de CO_2 arterial en pacientes de todas las edades, los valores que muestra el dispositivo ofrecen una estimación de los valores arteriales reales a 37 °C mediante un algoritmo.

El sensor se debe colocar en una zona limpia y seca, sin pelo y sin arrugar la piel, aplicando una gota de líquido de contacto y asegurando que no quedan huecos de aire entre la piel y el sensor. La zona de medida utilizada habitualmente en la unidad es la región de debajo de la clavícula, debido a que se encuentra más alejada de la zona de aplicación del estímulo eléctrico y del resto de electrodos de la máquina de TEC. Otras zonas posibles serían: lóbulo de la oreja, mejilla, frente, brazo, y escápula.

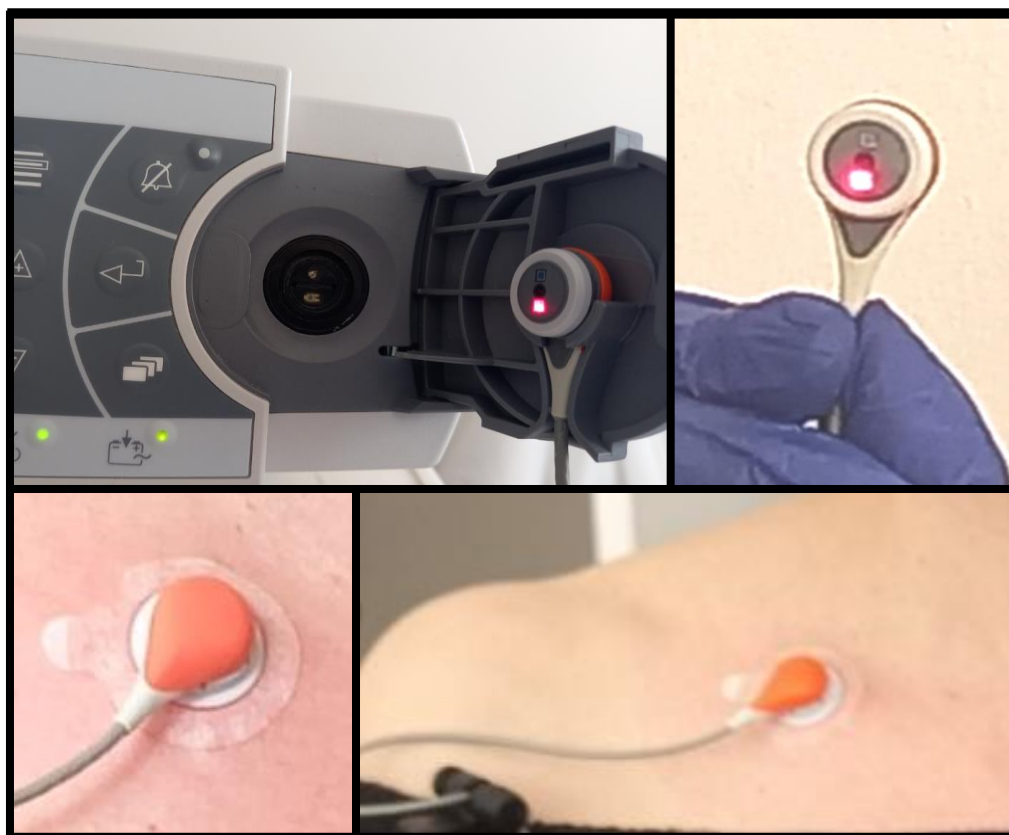


Figura 9. Detalle de la colocación del sensor de medida de la presión parcial de dióxido de carbono transcutánea.

A1.3.3. Medidas de los resultados de la sesión individual de TEC

VARIABLES DE LA CALIDAD DE LA CONVULSIÓN:

En todas las sesiones se recogieron las siguientes variables para evaluar la calidad de las convulsiones: duración de la convulsión motora, duración de la convulsión electroencefalográfica en segundos e índices de calidad de la convulsión determinados automáticamente por el dispositivo Thymatron® System IV:

- Medidas de coherencia interhemisférica:

- *Coherencia máxima sostenida*: el valor medio de los 5 segundos del segmento de EEG con la mayor coherencia media registrada durante la convulsión.
- *Tiempo hasta alcanzar la coherencia máxima sostenida*: tiempo transcurrido desde la terminación del estímulo hasta el punto de la máxima coherencia EEG.
- Medidas de amplitud:
 - *Índice de energía media de la convulsión*: integra la potencia total del EEG ictal en toda la convulsión y divide el resultado por la duración total de las crisis.
 - *Máxima potencia sostenida*: informa del valor medio de los 10 segundos del segmento de EEG con la mayor potencia media registrada durante la convulsión.
 - *Tiempo hasta alcanzar la potencia máxima sostenida*: tiempo transcurrido desde el final del estímulo hasta el punto de máxima potencia del EEG.
 - *Medidas de amplitud de la Universidad de Duke*: las amplitudes de los 3 segmentos ictales de la convulsión (*inicial, medio y postictal*), las cuales se correlacionan con la respuesta al tratamiento.
- *Índice de supresión postictal (PSI)*: mide el porcentaje de disminución de la amplitud del EEG ictal inmediatamente después de la finalización de la convulsión. Un valor más elevado de PSI indica una finalización más abrupta del EEG ictal.
- *Análisis espectral de potencia*: que muestra las frecuencias de las ondas EEG en varios anchos de banda (ritmos alfa, beta, gamma, delta, theta).

% Energy Set	50 %							
Charge Delivered	250.8 mC							
Current	0.90 A							
Frequency	40 Hz							
Pulse Width	0.50 mSec							
Static Impedance	820 Ohm							
Dynamic Impedance	210 Ohm							
Average Seizure Energy Index	13510.7 μV^2							
Postictal Suppression Index	85.9 %							
Maximum Sustained Power	25607.3 μV^2							
Time to Peak Power	17 Sec							
Maximum Sustained Coherence	86.4 %							
Time to Peak Coherence	15 Sec							
Early Ictal Amplitude	110.4 μV							
Midictal Amplitude	226.3 μV							
Post-Ictal Amplitude	14.1 μV							
Program Selected: LOW 0.5 CHARGE RATE								
Seizure Power Spectral Analysis for EEG1 and EEG2:								
Frequency Hz		Absolute μV^2		Relative %		Asym % Coh %		
		EEG1	EEG2	EEG1	EEG2			
Total	0.7-25.0	13510.7	44456.6	100.0	100.0	106.8	32.3	
Delta	0.7- 3.5	9882.8	31799.5	73.1	71.5	105.2	33.1	
Theta	3.5- 8.0	2502.6	7314.7	18.5	16.5	98.0	21.0	
Alpha	8.0-13.0	588.9	2503.1	4.4	5.6	123.8	9.2	
Beta	13.0-25.0	536.4	2839.4	4.0	6.4	136.4	9.1	
X Band	4.0- 7.5	1183.1	3723.2	8.8	8.4	103.5	21.3	
Y Band	8.5-12.0	540.1	2229.0	4.0	5.0	122.0	9.4	

Figura 10. Ejemplo del resumen de las características del estímulo aplicado e índices de calidad de la convulsión determinados automáticamente por el dispositivo Thymatron® System IV en un registro EEG de una sesión de tratamiento real.

LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA CONVULSIÓN OBTENIDA EN UNA SESIÓN DE TEC:

Con los datos obtenidos de la observación visual de la convulsión motora, la frecuencia cardíaca máxima durante la crisis, la duración y morfología del EEG ictal obtenido en el registro en papel y los índices de calidad calculados por el dispositivo Thymatron®, en algunos estudios incluidos se evaluó la calidad global de la convulsión de cada una de las sesiones de tratamiento mediante escalas que conjugan varias de estas características para proporcionar un valor numérico que resuma la calidad o idoneidad de la convulsión evaluada.

De entre las múltiples escalas existentes, y debido a que no hay un *gold standard* que sea aceptado universalmente en cuanto a índices o escalas de calidad para evaluar la idoneidad de las convulsiones, en los trabajos incluidos en la tesis se

seleccionaron dos de ellas entre las disponibles hasta la fecha de inicio de los estudios:

- El *índice de calidad de la convulsión* o SQI (por sus siglas en inglés, *seizure quality index*) (178). Este índice se utilizó porque determina valores diferentes para cada una de las características a puntuar en función de la edad de los pacientes, lo cual nos resultaba importante no solo por la influencia conocida entre la edad y la convulsión obtenida en algunos pacientes, sino porque la muestra de sujetos recogida de la unidad comprendía un amplio rango de edades y un porcentaje importante de pacientes tienen más de 65 años. Además, la misma escala se había utilizado en estudios previos que abordaban la relación entre los gases ventilatorios entre otros aspectos del procedimiento de las sesiones de TEC, y la calidad de la convulsión obtenida (178). Esta escala da un punto por cada uno de los cinco ítems de la calidad de la convulsión considerados (duración de la convulsión, inhibición central, amplitud, sincronización, activación autónoma) que se cumplen, los cuales tienen puntos de corte diferentes en función de la edad del paciente (≤ 70 años, >70 años y > 80 años). Los criterios de calificación en los parámetros de las convulsiones considerados fueron:
 1. Duración adecuada: en menores de 70 años si la duración motora fue ≥ 20 segundos o la duración de la crisis EEG fue de mínimo 30 segundos; para pacientes mayores de 70 años si la duración motora fue mayor de 15 segundos o la crisis EEG fue mayor de 25 segundos; y para pacientes mayores de 80 años si la duración motora fue mayor de 10 segundos o la actividad del EEG fue superior a 20 segundos.
 2. Inhibición central adecuada: si la concordancia $\geq 0,8$ o el PSI $\geq 80\%$.
 3. Amplitud adecuada: si la amplitud ictal media alcanzó al menos 180 μV en menores de 70 años, 150 μV en mayores de 70 años o 130 μV en mayores de 80 años.
 4. Sincronización adecuada: si la máxima coherencia interhemisférica sostenida alcanzó un 90% en menores de 70 años o un 85% en mayores de 70 años.
 5. Activación autónoma adecuada: si la frecuencia cardíaca máxima alcanza ≥ 130 latidos por minuto en menores de 70 años, o 110 latidos por minuto en mayores de 70 años o con β -antagonista concomitante.

6. Según la puntuación total alcanzada se clasifica la convulsión como 'ideal' (>2 puntos) o bien 'no ideal' (≤ 2 puntos) (178).

Una versión modificada de esta escala ha sido validada posteriormente en menores de 65 años, mostrando relación entre la puntuación obtenida en la escala con la puntuación obtenida en la segunda sesión de TEC y la respuesta al final del tratamiento (35, 241).

- La puntuación de la *suma de indicadores de la idoneidad de la convulsión* o SAMS (por sus siglas en inglés *seizure adequacy markers sum score*) (34), cuyo resultado en la cuarta y sexta sesión de tratamiento se ha correlacionado con la disminución de la sintomatología depresiva. Además, se observó que de aquellos pacientes que tenían convulsiones con puntuaciones bajas, había un mayor porcentaje de no respondedores al mes después de finalizar el curso de tratamiento con TEC que del grupo de pacientes con puntuaciones que indicaban una convulsión de calidad media o buena (34). Tiene en cuenta marcadores similares a la anterior escala, sumando también un punto por cada uno de los indicadores que se cumple en una determinada convulsión:
 1. Duración de la convulsión >25 segundos.
 2. PSI $\geq 80\%$.
 3. Amplitud de onda $\geq 180 \mu V$.
 4. Taquicardia ≥ 120 latidos por minuto.
 5. Sincronicidad de ondas cerebrales hemisféricas adecuada por observación.
 6. En función de la puntuación de los ítems cumplidos, la convulsión se considera 'mala' (puntuación entre 0 y 1,7), 'media' (1,8 - 3,4) o 'buena' (3,5 - 5) (34).

Así mismo, también se evaluó la calidad de la supresión postictal utilizando la clasificación visual del PSI (puntuándolo de 0 a 3) según ejemplos y descriptores de los niveles de calidad (15, 30), ya que es una medida que aunque el Thymatron® calcula automáticamente, algunas veces no se puede obtener por la presencia de artefactos en el registro.

A1.3.4. Aspectos de la tolerabilidad y recuperación post sesión

Se monitorizaba y recogía:

- El estado de conciencia (alerta, vigilia, obnubilación, confusión, estupor, etc.).
- La puntuación en la escala *Richmond Sedation-Agitation Scale* (RASS)(267) que comprende puntuaciones de -5 a +4. Las puntuaciones en positivo clasifican los diferentes grados de severidad de la agitación (+1: *Inquieto* - ansioso o aprensivo, pero sin movimientos vigorosos ni agresivos, movimientos frecuentes no agresivos, en un paciente que no está completamente alerta-; +2: *Agitado* -movimientos frecuentes sin propósito-; +3: *Muy agitado* -tirando y quitándose tubos o catéteres, agresivo-; +4: *Agresivo* -abiertamente combativo, violento, peligro inminente-). Las puntuaciones en negativo describen el grado de sedación (-1: *Somnoliento* -no está completamente alerta, pero se mantiene despierto con contacto visual durante más de 10 segundos a la estimulación auditiva-; -2: *Sedación ligera* -se despierta brevemente manteniendo el contacto visual menos de 10 segundos a la llamada-; -3: *Sedación moderada* -cualquier movimiento pero dirige la mirada ni mantiene contacto visual a la llamada-; -4: *Sedación profunda* -no respuesta a estímulos verbales pero realiza cualquier movimiento a la estimulación física-; -5: *Sedación muy profunda* -no responde a estímulos verbales ni físicos-). Y el 0 indica que el paciente se encuentra alerta o calmado.
- La presencia de delirium postictal y su grado (268). Se clasifica el grado de delirium postictal en cuatro grupos en función de la severidad de este (0: *sin delirium*; 1: *delirium leve* -se puede manejar con reconducción verbal-; 2: *delirium moderado* - se necesita sujetar manualmente al paciente que muestra agitación o da golpes-; 3: *delirium severo* -durante 2 o 3 minutos y sujeción manual necesaria en tres ocasiones, requiere administrar un sedante para contener el delirium-). Se consideró agitación postictal una puntuación mayor o igual a 2.
- El tiempo de reorientación (269). Tras la recuperación de la ventilación espontánea y la apertura ocular, se preguntaban 5 ítems al paciente. Se consideraba que había alcanzado la reorientación cuando contestaba correctamente cuatro de las cinco preguntas y se anotaba el tiempo en que esto sucedía. Se preguntaban los ítems de la orientación hasta un tiempo máximo post-TEC de 90 minutos.
- La presencia de cefalea, náuseas, mialgias y su puntuación usando una escala visual-analógica de 1 al 10.
- La necesidad de analgesia, el riesgo de caídas y el estado físico y cognitivo pre-alta de la unidad tras la sesión de tratamiento.

A1.4. Protocolo de monitorización y evaluación del curso del tratamiento con TEC

En todos los trabajos incluidos en la tesis, el procedimiento general realizado en cuanto a la monitorización y evaluación del curso global de tratamiento contenía recogida de información clínica y evaluación de la evolución clínica y cognitiva de los sujetos, tras la firma del correspondiente consentimiento informado.

A continuación, se detallan las variables recogidas en el proyecto siguiendo el protocolo de seguimiento del tratamiento con TEC.

A1.4.1. Recogida de variables clínicas del paciente

Al inicio del curso de TEC, se obtuvo información sociodemográfica, biográfica y clínica de interés a través de una entrevista personal semiestructurada y revisando la información médica disponible. Esta información se recogió con el fin de caracterizar la muestra de sujetos a estudio y definir eventuales covariables para el control de factores de confusión:

- Información sociodemográfica relativa a la edad, sexo, nivel educativo, situación laboral, convivencia, nivel socioeconómico.
- Información clínica relativa a antecedentes médicos, lateralidad, peso, talla, exploraciones complementarias y examen físico.
- Diagnóstico DSM-IV-TR (270), antecedentes familiares de trastorno psiquiátrico, tratamiento psicológico y psicofarmacológico previo y actual.
- Características del trastorno y de su curso longitudinal, como la edad de inicio, el número de episodios previos, tentativas autolíticas e ingresos hospitalarios.
- Características del episodio, especificadores del episodio, intensidad de la psicopatología, y estadiaje de la depresión basado en el nivel de resistencia al tratamiento previo (271).

A1.4.2. Evaluaciones de monitorización de la evolución clínica y cognitiva durante el curso de tratamiento con TEC

Seguimiento a lo largo del curso de tratamiento con TEC del estado cognitivo, gravedad, psicomotricidad, funcionalidad (al inicio y al final, así como en la 6ª sesión) y de la evolución sintomática (semanalmente).

- Mini examen Cognoscitivo (MEC-35) (272, 273), monitorización cognitiva mediante la versión española y adaptación del *Mini-Mental State Examination*.
- Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton de 21 ítems (HDRS-21) (274, 275), versión y adaptación española de la *Hamilton Depression Rating Scale* para monitorizar la gravedad psicopatológica e intensidad de la clínica depresiva en aquellos pacientes con episodios depresivos. La *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) validada al español (276, 277) en los episodios psicóticos y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (278) en los maníacos.
- CGI de gravedad de síntomas, *Clinical Global Impression– Improvement Scale* (279).
- Escala de evaluación de la actividad global (GAF) (280), para evaluar el impacto del trastorno en la funcionalidad mediante la versión española de la *Global Assessment of Function* (Jones SH et al 1995).
- CORE, versión española del *CORE system* (281, 282) para evaluar las alteraciones a nivel psicomotriz.

A1.4.3. Medidas de los resultados clínicos del curso de tratamiento con TEC

VARIABLES UTILIZADAS PARA VALORAR LOS RESULTADOS DEL CURSO DE TRATAMIENTO CON TEC:

- Número de sesiones de TEC necesarias para alcanzar la resolución del episodio o bien la meseta terapéutica.
- Porcentaje de disminución de la puntuación obtenida en la escala de Hamilton de depresión respecto a la puntuación al inicio del tratamiento.
- Respuesta, definida como una reducción de como mínimo un 50% respecto a la puntuación en el HDRS-21 basal.
- Remisión, definida como una puntuación en el HDRS-21 ≤ 7 en dos evaluaciones consecutivas (283–285).
- Mejoría temprana, definida como una reducción del 30% en la puntuación del HDRS-21 tras 6 sesiones de tratamiento respecto a la puntuación basal (53).

A1.5. Análisis de datos

Se realizaron los análisis estadísticos correspondientes en cada uno de los artículos (explicados detalladamente en los mismos) teniendo en cuenta las particularidades que suelen acontecer en los estudios de TEC, siguiendo las instrucciones y guías

para los autores recomendados por revistas específicas como *The Journal of ECT* (286).

Concretamente, muchas veces se deben usar métodos estadísticos que sean válidos para estudiar diseños que involucren medidas repetidas en los mismos sujetos incluidos (178) y cambios longitudinales, debido a que en la estimulación cerebral terapéutica con TEC los pacientes generalmente reciben múltiples sesiones de tratamiento repetidas durante un período específico de tiempo y las medidas obtenidas son de datos seriados dentro del mismo paciente (por ejemplo duración de las convulsiones en cada sesión, puntuaciones de depresión a lo largo del tratamiento, medidas de signos vitales, etc). Por lo tanto, son observaciones repetidas en el mismo sujeto que están intercorrelacionadas dentro de ese sujeto y violan los supuestos de independencia de las observaciones requeridas para la mayoría de las pruebas estadísticas que involucran comparaciones entre grupos (286).

Así mismo, la dificultad para obtener muestras de gran tamaño fuera de estudios colaborativos de varios centros, implica que frecuentemente no se lleguen a detectar resultados estadísticamente significativos (en resultados secundarios) por falta de potencia estadística y se cataloguen los hallazgos no concluyentes más que como negativos. Mientras que, si se encuentran diferencias estadísticamente significativas para el resultado primario, independientemente del poder estadístico, se considera confirmatorio (286).

A1.6. Aspectos éticos

Los proyectos de investigación de los que provienen los estudios presentados en esta tesis doctoral fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge. Así mismo, tras examinar la propuesta de los estudios integrantes del proyecto, emitió informe favorable a los mismos.

Los estudios se llevaron a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki y la vigente ley de protección de datos de carácter personal, y se obtuvo el consentimiento informado correspondiente de los sujetos.

ANEXO 2. INFORMACIÓN ADICIONAL - ESTUDIO 6

ANEXO 2. INFORMACIÓN ADICIONAL - ESTUDIO 6

A2.1. Información adicional del estudio 6

Table S1. Clinical variable comparisons before and after ECT by PW group.

Evaluations	Whole sample (n = 94)			1 ms pulse width (n=47)			0.5 ms pulse width (n=47)		
	Pre-ECT	Post-ECT	p-value	Pre-ECT	Post-ECT	p-value	Pre-ECT	Post-ECT	p-value
HDRS-21, mean (SD)	29.86(6.33)	4.88(4.41)	<0.001	29.00(5.32)	5.04(4.44)	<0.001	30.67(7.12)	4.72(4.42)	<0.001
CGI, mean (SD)	5.27(0.76)	1.78(0.94)	<0.001	5.26(0.79)	1.85(0.98)	<0.001	5.30(0.72)	1.70(0.13)	<0.001
CORE, mean (SD)	17.44(8.92)	1.84(2.39)	<0.001	17.26(9.04)	1.58(2.18)	<0.001	17.61(8.93)	2.09(2.59)	<0.001
MEC-35, mean (SD)	27.98(5.89)	30.10(4.65)	0.005	29.97(4.78)	29.33(5.18)	0.419	27.97(6.69)	30.86(3.83)	0.003
GAF, mean (SD)	36.61(9.39)	71.29(9.12)	<0.001	37.07(9.40)	70.09(8.62)	<0.001	36.17(9.45)	71.49(9.66)	<0.001

Abbreviations: CGI, Clinical global impression; HDRS-21, Hamilton Depression Rating Scale 21 items; SD, standard deviation; ECT, electroconvulsive therapy; GAF, Global Assessment of Function; MEC-35, Spanish version and adaptation of the Mini-Mental State Examination.

Table S2. Results of the multiple linear regression analyses of efficacy and their associations with clinical variables for all participants.

A. HDRS reduction						
Model	Variables	B	Std. Error	β	t	p-value
1	(Constant)	-1532	7889		-0.194	0.847
R²=0.742, R corrected=0.688	Age	0.061	0.069	0.082	0.888	0.379
F=13.839; p=0.000	Gender	0.784	1222	0.049	0.641	0.524
	Number of ECT sessions [#]	0.931	2025	0.038	0.460	0.648
	HDRS before ECT treatment	0.794	0.135	0.679	5894	0.000
	HDRS score at 6 th ECT session	0.026	0.090	0.032	0.289	0.773
	Age of onset (years)	0.019	0.041	0,04	0.447	0.657
	Episode duration [#]	-1.450	0.536	-0.232	-2704	0.009
	Psychomotor disturbance	0.041	0.080	0.049	0.511	0.612
	Psychotic features	1.197	1.455	0.081	0.823	0.414
	Resistant	0.283	1.398	0.017	0.202	0.840
	Previous ECT	-2.737	1.324	-0.186	2.067	0.044
2	(Constant)	-1084	7989		-1.136	0.893
R²=0.743, R corrected=0.684	Age	0.062	0.069	0.083	0.896	0.375
F=12.536; p=0.000	Gender	0.775	1.231	0,048	0.630	0.532
	Number of ECT sessions [#]	1003	2.044	0.041	0.491	0.625
	HDRS before ECT treatment	0.789	0.136	0.674	5798	0.000
	HDRS score at 6 th ECT session	0.023	0.091	0.028	0.256	0.799
	Age of onset (years)	0.016	0.042	0.034	0.376	0.709
	Episode duration [#]	-1463	0.541	-0.234	-2.707	0.009
	Psychomotor disturbance	0.042	0.080	0.051	0.521	0.604
	Psychotic features	1.222	1.466	0.082	0.834	0.408
	Resistant	0.182	1.421	0.011	0.128	0.898
	Previous ECT	-2.732	1.333	-0.185	-2.050	0.045
	ECT pulse width (ms)	-0.560	1.062	-0.038	-0.527	0.601

Abbreviations: β , standardized beta coefficient; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale 21 items; ECT, electroconvulsive therapy. Statistically significant results are highlighted in bold. All linear regressions adjusted by gender and age. Transformation of the variables were used in the analyses: [#] Ln transformation, ^{##} quadratic transformation. Patients were considered to be resistant if they reached Thase and Rush Stage 3 or higher (287).

Table S3. Results of the multiple linear regression analyses of the number of treatment sessions needed and their associations with clinical variables for all participants.

B. Number of ECT treatments						
Model	Variables	B	Std. Error	β	t	p-value
1	(Constant)	3.954	5,097		0.776	0.440
R²=0.378, R corrected=0.312	Age	-0.040	0.038	-0.110	-1.049	0.298
F=5.768; p=0.000	Gender	-0.186	0.811	-0.024	-0.230	0.819
	Titration	1.859	0.767	0.258	2.423	0.018
	Psychotic features	-1.155	0.874	-0.161	-1.322	0.190
	HDRS pre-ECT	-0.174	0.084	-0.307	-2.085	0.040
	Mean anaesthetic dose ^{##}	<0.001	0.000	0.161	1.510	0.135
	Dose last ECT treatment [#]	1.849	0.747	0.250	2.474	0.016
	HDRS score at 6th treatment	0.217	0.056	0.540	3.846	0.000
2	(Constant)	3.956	5.131		0.771	0.443
R²=0.378, R corrected=0.303	Age	-0.040	0.038	-0.110	-1.044	0.300
F=5.060; p=0.000	Gender	-0.186	0.816	-0.024	-0.228	0.820
	Titration	1.858	0.772	0.258	2.405	0.019
	Psychotic features	-1.154	0.880	-0.160	-1.312	0.193
	HDRS pre-ECT	-0.174	0.084	-0.308	-2.072	0.042
	Mean anaesthetic dose ^{##}	<0.001	0.000	0.161	1.494	0.139
	Dose last ECT treatment [#]	1.855	0.760	0.250	2.440	0.017
	HDRS score at 6th treatment	0.217	0.057	0.540	3.815	0.000
	ECT pulse width (ms)	-0.037	0.664	-0.005	-0.056	0.955

Abbreviations: β , standardized beta coefficient; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale 21 items; ECT, electroconvulsive therapy. Statistically significant results are highlighted in bold. All linear regressions adjusted by gender and age. Transformation of the variables were used in the analyses: [#] Ln transformation, ^{##} quadratic transformation. Patients were considered to be resistant if they reached Thase and Rush Stage 3 or higher (287).

A2.2. Análisis post-hoc sobre los datos del estudio 6

Comparación entre los pulsos de 0,5 ms y 1 ms en el grupo de titulación progresiva y de dosis preseleccionada (288).

Table S4. Patients' demographic, clinical and ECT characteristics and comparisons between 1 and 0.5 ms pulse width in titration and half-age method dosing groups.

Variables	Titration (N=43)				Half-age (N=51)			
	Titration sample	1 ms pulse width (n = 21/43)	0.5 ms pulse width (n =22/43)	p-value	Half-age sample	1 ms pulse width (n =26/51)	0.5 ms pulse width (n =25/51)	p-value
Demographic characteristics								
Age, mean (SD), years	65.21(9.77)	65.67(9.85)	64.77(9.90)	0.967 ^a	69.14(9.86)	68.77(9.75)	69.52(10.14)	0.789 ^a
Female, n (%)	26(60.5%)	12(46.15%)	14(53.85%)	0.451 ^b	40(78%)	21(80.76%)	19(76%)	0.743 ^b
Clinical characteristics								
<i>Psychiatric diagnosis and illness course</i>								
Age at onset, mean (SD), years	48.21(14.93)	50.00(15.11)	46.43(14.91)	0.445 ^a	46.18(16.84)	42.46(16.43)	50.04(16.72)	0.109 ^a
Number of previous depressive episodes, mean (SD)	3.17(2.54)	3.19(2.69)	3.14(2.44)	0.952 ^a	3.88(2.33)	4.19(2.48)	3.56(1.94)	0.317 ^a
Previous ECT, (% yes)	23(54.8%)	13(56.52%)	10(43.48%)	0.536 ^b	23(45.1%)	11(42.30%)	12(48.00%)	0.781 ^b
<i>Current episode</i>								
Total episode duration, median (min-max), weeks	16(2-364)	14(2-364)	22(2-104)	0.333 ^a	12(2-156)	12(4-156)	20(2-104)	0.462 ^a
Psychotic symptoms, n (%)	16(37.21%)	8(36.4%)	8(38.1%)	1.000 ^b	26(50.98%)	13(50%)	13(52%)	1.000 ^b
Melancholic symptoms, n (%)	41(95.3%)	19(90.5%)	22(100%)	0.233 ^b	51(100%)	26(100%)	25(100%)	- ^b
Treatment-resistant depression ¹ , n (%)	35(81.4%)	16(76.2%)	19(86.4%)	0.457 ^b	33(64.7%)	16(61.54%)	17(68%)	0.771 ^b
<i>Evaluations pre-ECT</i>								
HDRS-21 at baseline, mean (SD)	30.07(5.40)	28.85(5.09)	31.18(5.54)	0.165 ^a	29.90(7.07)	29.77(5.85)	30.04(8.27)	0.893 ^a
MEC-35 at baseline, mean (SD)	30.27(3.79)	29.92(3.42)	30.48(4.06)	0.690 ^a	25.70(6.72)	26.59(5.20)	24.75(8.11)	0.441 ^a
Characteristics of ECT treatment parameters								
Dose first session (%), mean (SD)	20.47(8.44)	22.62(9.30)	18.41(71.14)	0.103 ^a	39.22(10.60)	41.35(11.88)	37.00(8.78)	0.145 ^a
Dose last session (%), mean (SD)	56.16(30.02)	58.33(32.76)	54.09(27.76)	0.649 ^a	55.00(22.56)	59.62(23.11)	50.20(21.38)	0.138 ^a
Stimulus intensity first session (mC), mean (SD)	103.14(42.53)	114(46.89)	92.78(35.96)	0.103 ^a	197.64(53.40)	208.36(59.82)	186.48(44.25)	0.145 ^a
Stimulus intensity last ECT session (mC), mean (SD)	286.74(163.27)	301.54(187.03)	272.62(139.90)	0.568 ^a	277.19(113.70)	300.44(116.44)	253.01(107.77)	0.138 ^a
Post-ECT evaluations								
HDRS-21 at 6 th ECT, mean (SD)	20.43(7.01)	18.89(7.27)	21.89(6.62)	0.197 ^a	25.31(9.74)	25.32(8.93)	25.30(10.76)	0.996 ^a
% HDRS decrease at 6 th ECT, mean (SD)	32.05%(20.83)	34.31%(21.52)	29.90%(20.50)	0.527 ^a	15.78%(20.34)	15.9%(20.95)	15.78(20.11)	0.984 ^a
HDRS-21 post-ECT, mean (SD)	6.07(5.73)	6.20(5.89)	5.95(5.71)	0.892 ^a	3.90(2.58)	4.15(2.68)	3.64(2.50)	0.482 ^a
% HDRS decrease, mean (SD)	79.77%(18.12)	78.37%(20.34)	81.05%(16.22)	0.638 ^a	86.34%(10.28)	85.5%(10.14)	87.2%(10.57)	0.560 ^a
MEC-35 after ECT, mean (SD)	31.68(2.56)	31.45(2.73)	31.80(2.53)	0.726 ^c	28.52(5.68)	27.27(6.38)	29.69(4.85)	0.243 ^a
Clinical efficacy measures								
Response criteria, n (%)	40(93%)	20(95.2%)	20(90.9%)	1.000 ^b	51(100%)	26(100%)	25(100%)	- ^b
Early improvement criteria at 6 th ECT, n (%)	19(51.4%)	10(55.6%)	9(47.4%)	0.746 ^b	7(14.6%)	4(16%)	3(13.01%)	1.000 ^b
Remission criteria by HDRS <7, n (%)	32(74.4%)	15(71.4%)	17(77.3%)	0.736 ^b	47(92.2%)	23(88.46%)	24(96%)	0.610 ^b
ECT outcomes								
Number of ECT sessions, mean (SD)	12.02(4.02)	11.19(2.99)	12.82(4.74)	0.188 ^a	10.71(3.11)	11.46(3.69)	9.92(2.16)	0.076 ^a
Patients with > 12 sessions (yes%), n (%)	23(53.5%)	11(52.4%)	12(54.5%)	1.000 ^b	20(39.21%)	14(53.85%)	6(24%)	0.045^{b*}

Abbreviations: MDD, major depressive disorder; HDRS-21, Hamilton Depression Rating Scale 21 items; SD, standard deviation; ECT, electroconvulsive therapy; mC, millicoulombs; MEC-35, Spanish version and adaptation of the Mini-Mental State Examination; ms, milliseconds.

^a Student's T-test; ^b χ^2 test; ^c Mann-Whitney U. ¹ Patients were considered to be resistant if they reached Thase and Rush (271) Stage 3 or higher (287).