

# Posibles mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva en trastornos afectivos: revisión de la evidencia disponible en investigación con seres humanos

MARCELO ARANCIBIA<sup>1</sup>, CAMILA VARGAS<sup>2</sup>,  
MAXIMILIANO ABARCA<sup>1</sup>, JAVIER FERNÁNDEZ<sup>2</sup>, DANIELA PEÑA<sup>1</sup>,  
ULISES RÍOS<sup>1</sup>, ÁLVARO CAVIERES<sup>1,3</sup>

## Putative mechanisms of action of electroconvulsive therapy in affective disorders, a review

*The mechanisms of action (MA) of electroconvulsive therapy (ECT) in affective disorders are poorly understood. We synthesized and discussed the evidence provided by primary studies and systematic reviews in humans. There are differences in the methylation of candidate genes involved in the response to ECT. Functioning of the hippocampal serotonin receptor 5-HT1B is associated with the response in patients with major depressive disorder (PMDD), while the striatal dopamine transporter would participate in the response of PMDD and in patients with bipolar disorders (BD). The only neurotrophic factor associated with ECT response was vascular endothelial growth factor. In BD, some oxidative stress metabolites had a clinical correlation, while tryptophan metabolism showed a clinical association in BD and PMDD. Furthermore, in PMDD, some neurodegeneration markers were implicated in the MA of ECT. There were no other biological dimensions associated with BD. In PMDD, multiple inflammatory mediators were associated with the clinical response (natural killer cells, tumor necrosis and growth factors, and interleukins 1, 4, 6, 10, 1β). Likewise, some structures and circuits consistently involved at the morphological and functional level are the default mode network, cognitive control networks, frontal, temporal, cingulate, occipital and temporal cortices, frontal, temporal, precentral, fusiform and left angular gyri, hippocampus, thalamus and amygdala. Investigations are mostly focused on PMDD, are observational, and their samples limited, but they show relatively consistent results with clinical significance.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 360-369)

**Key words:** Bipolar Disorder; Depressive Disorder, Major; Electroconvulsive Therapy; Mood Disorders; Psychiatry.

<sup>1</sup>Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Trastornos Psicóticos, Hospital Psiquiátrico del Salvador. Valparaíso, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de diciembre de 2021, aceptado el 5 de enero de 2023.

Correspondencia a:  
Marcelo Arancibia

Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile. Angamos 655, Edificio R2, Oficina 1124. Reñaca, Viña del Mar, Chile. marcelo.arancibiame@uv.cl

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento empleado en múltiples enfermedades psiquiátricas, tales como los trastornos afectivos y psicóticos resistentes al tratamiento médico, el síndrome neuroléptico maligno y la catatonía. Brevemente, se trata de la administración de corrientes eléctricas de baja intensidad al cerebro mediante electrodos posicionados en la cabeza del paciente, monitorizando diversos parámetros vitales y electroencefalográficos. Aunque es una intervención estigmatizada desde perspectivas sociohistóricas, se considera segura. Se realiza en unidades especializadas que involucran el trabajo conjunto de psiquiatras y anestesiólogos.

Originalmente, la hipótesis sobre su mecanismo de acción (MA) supuso un antagonismo neurobiológico entre psicosis y epilepsia<sup>1</sup>, pero diversos estudios han mostrado su efectividad en los trastornos afectivos<sup>2</sup>. La mayor parte de la investigación se ha concentrado en el trastorno depresivo mayor (TDM), mientras que su estudio en trastornos bipolares (TB) es incipiente<sup>2</sup>.

El objetivo de esta revisión es sintetizar y discutir los principales MA propuestos para la TEC en el tratamiento de trastornos afectivos (Tabla 1). Los resultados se presentan siguiendo las dimensiones biológicas de la iniciativa *Research Domain Criteria* (RDoC), que busca centrar la investigación en los distintos niveles de estudio neurobiológico más allá de las categorías diagnósticas.

**Tabla 1. Búsqueda e inclusión de estudios**

Se desarrolló una revisión narrativa mediante una búsqueda de la literatura disponible en PubMed/Medline, SciELO, PsycInfo y Cochrane Library. Se realizó una búsqueda amplia, utilizando como términos de búsqueda "electroconvulsive therapy", "mood disorders", "affective disorders" y "mechanism". Se incluyeron investigaciones observacionales y experimentales en seres humanos y revisiones sistemáticas de la literatura con intención metanalítica que en el título o en el resumen aludieron a MA de la TEC, publicadas entre enero de 2010 y noviembre de 2021. Se excluyeron investigaciones en modelos animales, revisiones narrativas, reportes y series de casos. No hubo restricción de idiomas. Se revisaron las referencias de los artículos incorporados como segundo método de inclusión. Se incorporaron 54 estudios: En Tabla 2 se mencionan los hallazgos que, además de tener significancia estadística, tuvieron una asociación clínica.

## Genes

Un adecuado nivel de expresión génica contribuye significativamente al funcionamiento neurofisiológico. En este sentido, algunas líneas han propuesto el análisis de las modificaciones epigenéticas en regiones candidatas potencialmente involucradas en la respuesta a TEC. Moschny et al.<sup>4</sup> analizaron el patrón de metilación del ADN en células mononucleares de pacientes con TDM (PTDM). En relación con la respuesta a TEC, postularon la participación de diez genes, algunos de los cuales habían sido asociados al TDM. Coincidentemente, Sirignano et al.<sup>5</sup> buscaron identificar cambios en los niveles de metilación asociados con la respuesta a la TEC, encontrando diferencias en sitios CpG en los genes TNKS y FKBP5, los que se asociaron a una mejor respuesta.

## Moléculas

### Neurotransmisión

La fisiopatología del TDM podría estar asociada a un déficit de catecolaminas e indolaminas, supuesto evaluado por un ensayo clínico en nueve PTDM, concluyendo que los niveles de estas moléculas no influyen sobre la mantención de la respuesta clínica<sup>6</sup>. Masuoka et al.<sup>7</sup> evaluaron el efecto de la TEC en siete PTDM y uno con TB, encontrando una reducción de la afinidad del radioligando [18F]FE-PE2I por el transportador estriatal dopaminérgico. Otra investigación analizó la unión del radioligando [<sup>11</sup>C]FLB 457 con el receptor D2 en siete PTDM en TEC, sin encontrar diferencias con un grupo control<sup>8</sup>. A nivel metabólico, se ha estudiado la síntesis de quinurenina a partir del metabolismo del triptófano como un biomarcador de desregulación en la neurotransmisión en TDM. A propósito, Guloksuz et al.<sup>9</sup> estudiaron 19 pacientes con depresión bipolar y unipolar en TEC, notando un aumento de los niveles del ácido quinurénico, la razón quinurenina/triptófano y ácido quinurénico/quinurenina. Los niveles de quinurenina y la razón quinurenina/triptófano se correlacionaron negativamente con la gravedad depresiva.

Paralelamente, se han estudiado los niveles de GABA, cuya menor actividad se asocia con síntomas depresivos<sup>10</sup>. Esta hipótesis no pudo corroborarse en un estudio donde los niveles se

relacionaron con el funcionamiento cognitivo, pero no con la respuesta antidepressiva<sup>10</sup>. Dado que las interneuronas GABA modulan la actividad cortical mediante conexiones inhibitorias con neuronas piramidales, Voineskos et al.<sup>11</sup> evaluaron la relación entre la respuesta clínica y el proceso inhibitorio cortical, sin encontrar diferencias post-TEC.

En cuanto al sistema serotoninérgico, Lanzenberger et al.<sup>12</sup> realizaron mediciones mediante técnicas con radioligando en 12 PTDM resistente en TEC, observando reducciones generalizadas de la unión al receptor postsináptico serotoninérgico 1A (5-HT1A) en corteza cingulada anterior, orbitofrontal, amígdala, hipocampo e ínsula, sin variaciones en corteza occipital ni cerebelo; sin embargo, no hubo correlación clínica. Tiger et al.<sup>13</sup> reportaron un aumento significativo en la unión del radioligando al 5-HT1B hipocampal, lo que se correlacionó con la dimensión agitación de una escala de sintomatología depresiva. Asimismo, otro estudio en PTDM resistente evaluó la actividad de monoaminoxidasa A post-TEC, sin hallar resultados significativos<sup>14</sup>.

### **Factores neurotróficos**

Según la hipótesis neurotrófica, niveles bajos de factores neurotróficos se asocian con estados depresivos, al determinar un desmedro en la plasticidad sináptica que redundan en alteraciones morfofuncionales en corteza prefrontal, estriado, amígdala e hipocampo, regiones vinculadas con la regulación afectiva. Rapinesi et al.<sup>15</sup> midieron los niveles de factor neurotrófico derivado de cerebro o *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) pre y post-TEC en 21 PTDM resistente. Aunque la TEC disminuyó significativamente la sintomatología depresiva, no hubo correlación con los niveles de BDNF. Por otra parte, dos estudios encontraron un aumento en los niveles séricos del factor de crecimiento endotelial vascular en PTDM resistente en TEC<sup>16,17</sup>, pero solo uno exhibió una correlación clínica<sup>17</sup>, mientras que el incremento en el factor derivado del epitelio pigmentario, aunque significativo, tampoco se correlacionó clínicamente<sup>18</sup>. El factor Klotho, cuyo efecto antagónico al envejecimiento celular ha suscitado interés por su posible rol en pacientes mayores con TDM, aumentó su valor en líquido cefalorraquídeo post-TEC, pero sin asociación clínica<sup>19</sup>. Finalmente, una investigación con pa-

cientes con TB en fase maniaca, asignados a TEC, analizó los niveles plasmáticos de factor derivado del estroma 1 alfa (angiogénesis y desarrollo del sistema nervioso central) y de metaloproteinasas de matriz 9 (regeneración nerviosa), sin encontrar diferencias significativas<sup>20</sup>.

### **Estrés oxidativo y metabolismo**

El estrés oxidativo ha sido materia de estudio en la fisiopatología de los trastornos afectivos, por asociarse a alteraciones en el metabolismo de nucleótidos, la función mitocondrial, el metabolismo de neurotransmisores y el funcionamiento celular general. Mayores niveles de estrés oxidativo determinarían una eventual mayor resistencia al tratamiento. Un estudio en pacientes con TB resistente en TEC (n = 28)<sup>21</sup> midió diversos marcadores de estrés oxidativo, observándose una disminución de superóxido dismutasa tanto en fase maniaca como depresiva y un aumento de malondialdehído que, en los respondedores a tratamiento, decreció seis semanas post-TEC. Específicamente, los niveles de catalasa se asociaron con una reducción de la sintomatología depresiva. Los investigadores afirman que los niveles de estrés oxidativo se asocian con la gravedad de la enfermedad. Una investigación en PTDM en TEC (n = 13) concluyó una disminución significativa en la razón N-acetil aspartato/creatina en corteza cingulada anterior post-TEC, indicando un aumento en el metabolismo energético. El aumento en la creatinina se correlacionó negativamente con la gravedad<sup>22</sup>.

Otro aspecto estudiado son los cambios en los niveles de A $\beta$ -amiloide y proteína  $\tau$ , marcadores de riesgo de Alzheimer en PTDM. En un estudio, el marcador A $\beta$ -amiloide1-42 aumentó únicamente en PTDM respondedores a TEC<sup>23</sup>. Otra investigación examinó muestras de líquido cefalorraquídeo de PTDM pre-TEC, observando una correlación entre la reducción de síntomas depresivos y los niveles de marcadores de neurodegeneración<sup>24</sup>.

Por su parte, Suwa et al.<sup>25</sup> analizaron los cambios en el metabolismo cerebral de glucosa de PTDM y con depresión bipolar asignados a TEC, corroborando una disminución en áreas corticales frontotemporales y un aumento en estructuras temporales y mediales, incluyendo amígdala y protuberancia.

En cuanto al rol hormonal, la cortisolemia no

se correlacionó con la gravedad depresiva post-TEC<sup>26</sup>.

### Aspectos inmunológicos

Los sistemas nervioso e inmune mantienen una íntima conexión. Moschny et al.<sup>27</sup> exploraron efectos agudos y crónicos de la TEC en células inmunes de 21 PTDM, confirmando diferencias entre respondedores y no respondedores respecto a la proporción relativa de células inmunoregulatoras y citotóxicas *natural killer*. La citotoxicidad aumentó después de una sesión única, asociándose con fluctuaciones en los puntajes depresivos. En torno al estudio de citoquinas en PTDM en TEC, Rotter et al.<sup>28</sup> hallaron cambios significativos en los niveles de eotaxina-3 e interleuquina-5 y una correlación significativa entre los niveles de proteína morfogenética ósea 6, factor de crecimiento transformante  $\beta$  y gravedad sintomática. Asimismo, otro estudio corroboró que, en PTDM, los niveles de interleuquina-6 y  $1\beta$  variaron durante el curso de la TEC<sup>29</sup>, mientras que otra investigación verificó que los niveles de interleuquina-1 y 10 aumentaron al tiempo que disminuyeron los de interleuquina-4, interferón- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ <sup>30</sup>. Sorri et al.<sup>31</sup> corroboraron una reducción similar del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , correlacionada con una aminoración sintomática. Belge et al.<sup>32</sup> sostienen que la TEC tendría un efecto predominantemente inmunomodulador, atribuido a la disminución de niveles de interleuquina-6, asociada a la alteración transitoria de la memoria episódica verbal. Otros marcadores inflamatorios que se han correlacionado negativamente con alteraciones de la memoria en PTDM en TEC son interleuquina-18 y el factor nuclear  $\kappa B$ <sup>33</sup>.

### Circuitos neuronales

La red neuronal por defecto, un circuito que integran áreas prefrontales, parietales y temporales y cuya actividad se relaciona con el estado de reposo mental, tendría un papel preponderante en el efecto de la TEC, hecho revelado por dos revisiones sistemáticas. La primera verificó que la TEC genera cambios significativos en la conectividad funcional en reposo<sup>34</sup>, mientras que la segunda concluyó que la respuesta a TEC en TDM puede predecirse por la conectividad previa de la red neuronal por defecto<sup>35</sup>. Paralelamente, Sambataro et

al.<sup>36</sup> confirmaron que la TEC en PTDM resistente aumentó la conectividad funcional de la corteza prefrontal medial, resultado consistente con la investigación de Dini et al.<sup>37</sup>, quienes informaron que los cambios en las redes de control cognitivo y neuronal por defecto son importantes en el MA de la TEC.

Otra investigación analizó la conectividad funcional en 122 PTDM post-TEC, concluyendo que las redes que mejor predijeron la respuesta se situaron en las cortezas prefrontal y temporal, giros frontal inferior, frontal superior, temporal superior y temporal inferior, núcleos basales y tálamo<sup>38</sup>, hecho consistente con los resultados de Wei et al.<sup>39</sup>, que indican que el aumento en la conectividad funcional en el giro angular izquierdo fue significativamente mayor tras la TEC, correlacionado con una mejoría anímica. Asimismo, Mo et al.<sup>40</sup> verificaron un refuerzo en la conectividad funcional entre el giro angular izquierdo y otras regiones.

En población geriátrica con TDM, el MA de la TEC podría relacionarse con cambios en la conectividad funcional en reposo en la corteza cingulada y los giros frontal medial bilateral, precentral izquierdo y frontal superior bilateral<sup>41</sup>. Una mayor actividad basal del área cingulada subgenual sería predictora de respuesta a TEC<sup>42</sup>.

La modulación de la hiperactividad de la corteza prefrontal medial durante la codificación de afectos negativos constituye un potencial MA en TDM. Así lo plantea un ensayo clínico (n=27) que indicó que, a continuación de una sesión de TEC, los PTDM disminuyeron la respuesta neural ante imágenes placenteras y displacenteras<sup>43</sup>. Otro ensayo clínico (n = 29)<sup>44</sup> evaluó el efecto de una sesión de TEC, encontrando cambios en la respuesta de la corteza prefrontal, reflejados en un procesamiento facilitado y temprano de información autorreferencial positiva. Desde otro punto de vista, el cambio en la conectividad funcional en corteza prefrontal dorsomedial, dorsolateral derecha, giro frontal medial y corteza orbitofrontal derecha, se correlacionó positivamente con menores niveles de anhedonia en 46 PTDM post-TEC<sup>45</sup>. Concomitantemente, una revisión sistemática encontró que en PTDM en TEC, el hallazgo más consistente fue un aumento en la conectividad funcional en los giros frontales superior y medial<sup>46</sup>.

Otro posible MA de la TEC en TDM se asocia a la coordinación funcional interhemisférica. Wei

et al.<sup>47</sup> estudiaron este fenómeno, hallando un aumento significativo en giro frontal superior, frontal medial y angular, pero sin correlación clínica.

## Morfología

En relación con cambios morfológicos, un estudio en 85 PTDM señaló un incremento en el volumen de sustancia gris en hipocampo/amígdala derecha post-TEC, áreas relacionadas con el procesamiento emocional y la memoria<sup>48</sup>. Otros análisis han confirmado aumentos volumétricos significativos en la sustancia gris cortical, hipocampo derecho, tálamo bilateral<sup>49</sup>, tronco encefálico, hipocampo bilateral, putamen derecho, tálamo izquierdo, regiones occipitales y temporales hemisféricas derechas<sup>50</sup> y mediales<sup>51</sup>, con cambios mínimos en sustancia blanca<sup>51</sup>; las modificaciones hipocampales y amigdalinas se han verificado en seguimientos de hasta seis meses. Asimismo, otro estudio desarrollado en PTDM resistente, evidenció que tras una semana de TEC hubo un engrosamiento hipocampal y del giro temporal superior, sin asociación clínica<sup>52</sup>. El aumento volumétrico hipocampal y amigdalino bilateral post-TEC se comprobó también en el estudio longitudinal de Tendolkar et al.<sup>53</sup> (n = 15) y en una revisión sistemática, pero que no encontró una correlación clínica<sup>54</sup>. Un estudio en TDM resistente (n = 24) comparó TEC unilateral versus bilateral, verificando engrosamientos unilaterales y bilaterales del sistema límbico, respectivamente<sup>55</sup>. Algunos autores proponen que, si este aumento se debe a neurogénesis, debería encontrarse exclusivamente en el giro dentado, ya que en otras zonas sería esperable encontrar angiogénesis y sinaptogénesis<sup>56</sup>. Efectivamente, un análisis de 31 PTDM resistente exhibió que en respondedores a TEC hubo un aumento volumétrico del giro dentado hipocampal asociado a disminución sintomática<sup>56</sup>. Gyger et al.<sup>57</sup> encontraron un aumento en la sustancia gris hipocampal anterior, con fuerte correlación clínica. Otras regiones que muestran cambios volumétricos en TDM son la ínsula y los giros fusiforme y temporal medio, con correlación en la sintomatología depresiva<sup>58</sup>.

Algunos trabajos proponen al BDNF como mediador de los cambios morfológicos relacionados con la respuesta antidepressiva. Un estudio observó un aumento en los niveles de BDNF y del

volumen hipocampal post-TEC, pero la correlación no se corroboró en el modelo de regresión estadística; en efecto, el volumen hipocampal regresó a su basal después de la cuarta sesión de TEC, concluyéndose que la fluctuación volumétrica hipocampal es independiente de BDNF<sup>59</sup> (Tabla 2).

## Discusión

Esta revisión incluyó estudios que muestran cambios significativos asociados a la TEC en diversos niveles biológicos propuestos por el RDoC, asociados diferencialmente con algunos desenlaces clínicos. Si bien la TEC ha mostrado ser una intervención efectiva, el conocimiento de sus MA es incipiente. Los resultados señalan cambios epigenéticos, modificaciones en el funcionamiento serotoninérgico y dopaminérgico y en el metabolismo del triptófano, así como modificaciones en la respuesta inmune. A nivel morfofuncional, se han hallado fluctuaciones en corteza frontal, temporal, hipocampo y amígdala, principalmente.

La investigación genética/epigenética es escasa. Los dos estudios incluidos son exploratorios. Sin embargo, el análisis de Sirignano et al.<sup>5</sup> encontró un cambio en la metilación en TNKS, gen involucrado con los trastornos afectivos unipolares y bipolares, y un efecto relevante de FKBP5, gen que codifica una proteína moduladora del funcionamiento del receptor glucocorticoide, extensamente vinculado al eje psiconeuroendocrinológico del estrés y con la teoría que releva el impacto ambiental en los trastornos afectivos<sup>60</sup>. Estas modificaciones epigenéticas deberían evaluarse en futuras investigaciones que incorporen modelos de mediación con un mayor tamaño muestral, gran limitación de este tipo de los estudios citados.

La TEC afectaría la unión de radioligandos serotoninérgicos en regiones corticales, hipocampales y amigdalinas, involucradas en la fisiopatología del TDM<sup>12,13</sup>. Estos cambios se han observado con el uso de antidepressivos serotoninérgicos<sup>61</sup>; contrariamente, no existen hallazgos significativos en la neurotransmisión GABA<sup>10,11</sup>. No obstante, las bases neurobiológicas de los trastornos afectivos han trascendido al funcionamiento monoaminérgico, con teorías más integradoras como la neurotrófica/neurogénica, donde moléculas como

**Tabla 2. Moléculas, circuitos y estructuras involucrados en los MA de la TEC en trastornos afectivos que han demostrado asociación clínica**

	TDM	TAB	
Moléculas	<b>Genes</b>	Metilación en genes candidatos de respuesta a TEC <sup>4,5</sup>	
	Neurotransmisión	Transportador de dopamina (estriado) <sup>7</sup> Receptor de serotonina 5-HT <sub>1B</sub> (hipocampo) <sup>13</sup>	Transportador de dopamina (estriado) <sup>7</sup>
	Factores neurotróficos	Factor de crecimiento endotelial vascular <sup>17</sup>	
	Estrés oxidativo y metabolismo	Razón N-acetil aspartato/creatina (corteza cingulada anterior) <sup>22</sup> Aβ-amiloide <sup>23,24</sup> Proteína β y neurogranina <sup>24</sup> Metabolismo del triptófano <sup>9</sup>	Marcadores de estrés oxidativo (superóxido dismutasa, malondialdehído, catalasa) <sup>21</sup> Metabolismo del triptófano <sup>9</sup>
	Aspectos inmunológicos	Células natural killer <sup>27</sup> Proteína morfogenética ósea 6, factor de crecimiento transformante β <sup>28</sup> Interleuquina-6, interleuquina-1β <sup>29</sup> Interleuquina-1, interleuquina-10, interleuquina-4, interferón-β <sup>30</sup> , factor de necrosis tumoral β <sup>30,31</sup>	
	Circuitos neuronales	Red neuronal por defecto <sup>35-37</sup> Redes de control cognitivo <sup>37</sup> Corteza frontal <sup>25,38,43-45</sup> Corteza temporal <sup>25,38</sup> Corteza cingulada <sup>41,42</sup>	
Morfología	Sustancia gris cortical global <sup>49</sup> Corteza occipital, corteza temporal <sup>50</sup> Ínsula <sup>58</sup> Giro fusiforme <sup>58</sup>		

el BDNF promoverían la plasticidad sináptica. La TEC produce incrementos en los niveles de BDNF<sup>62</sup>, pero este resultado no se asoció a desenlaces clínicamente relevantes<sup>15</sup>. Sin embargo, niveles más elevados del factor de crecimiento endotelial vascular previo a la TEC se correlacionaron significativamente con una mejor respuesta al tratamiento<sup>17</sup>, probablemente vinculado al rol neurotrófico de la molécula verificado en modelos animales<sup>63</sup>. En TB no se encontraron cambios significativos en los factores neurotróficos, pero se ha confirmado una disminución significativa de los marcadores de oxidación, tanto en fase maniaca como depresiva<sup>21</sup>.

Si bien durante los últimos años la investigación fisiopatológica en TDM se ha focalizado en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, los estudios incluidos en esta revisión no permiten concluir que este eje esté involucrado en el MA de la TEC<sup>26</sup>. Respecto del sistema inmune, se observa un cambio del patrón de interleuquinas<sup>28-33</sup>, favoreciendo un estado antiinflamatorio. No obstante, Desfossés et al.<sup>64</sup> describen que en PTDM en TEC, los hallazgos inmunológicos más consistentes fueron un aumento de interleuquinas-8 y 10 y una disminución del factor de necrosis tumoral-α e interleuquina-6, ambos con un rol predominantemente proinflamatorio, pero la correlación clínica es inconsistente.

El funcionamiento de la red neuronal por defecto ha exhibido cambios significativos posterior a la TEC, lo que se ha correlacionado con el efecto clínico<sup>35-37</sup>. Otras regiones mediadoras del efecto terapéutico serían tálamo, núcleos basales<sup>38</sup> e hipocampo<sup>42</sup>. Efectivamente, se propone que los circuitos talamocorticales controlarían la actividad de la red neuronal por defecto<sup>65</sup>. Por otra parte, la corteza prefrontal, mayormente medial, modificaría su actividad como resultado de la terapia, hecho sostenido por una revisión en torno a los hallazgos neurofuncionales en TDM y TEC<sup>4</sup>. La modulación del funcionamiento de esta red favorecería el procesamiento de afectos positivos y disminuiría el de afectos negativos, objetivos que también se observan en la terapia cognitiva de la depresión. Otras redes implicadas en la patología son los circuitos de recompensa y la red de control ejecutivo; así, Zhang et al.<sup>45</sup>, luego de corroborar una disminución de la anhedonia post-TEC, plantean que el efecto de la TEC estaría mediado por su acción sobre estructuras que participan en estas redes.

Estructuralmente, la observación más frecuente es el aumento volumétrico hipocampal<sup>48-52,56,57</sup> y amigdalino<sup>48,53,54</sup>, correlacionados con una mejoría sintomática en estudios primarios pero no en una revisión sistemática<sup>54</sup>. Estos resultados plantean que la efectividad de la TEC se basaría en cambios en el sistema límbico<sup>57</sup>, cuya implicación en los trastornos afectivos ha sido extensamente estudiada.

Esta revisión incluyó a todos los estudios que cumplieron, con los criterios de elegibilidad, pero al no ser sistemática, es posible que algunas investigaciones pertinentes se hayan excluido. La gran mayoría de los estudios son observacionales y sus muestras pequeñas, probablemente debido a las características de la intervención. Por tanto, la verificación de hipótesis causales es limitada. Por otra parte, si bien se reportaron resultados estadísticamente significativos, no todos muestran una correlación con variables clínicas. No obstante, la evidencia exhibe que, algunos eventuales MA de la TEC en trastornos afectivos se relacionan con modificaciones en la red neuronal por defecto y los circuitos frontales, en la sustancia gris global y particularmente de hipocampo y amígdala, mientras que los hallazgos en neurotransmisión, metabolismo e inmunología son preliminares. En diseños futuros, es importante considerar

muestras mayores que profundicen los principales resultados hallados a la fecha, especialmente, en aspectos funcionales en corteza frontal y hallazgos estructurales en hipocampo y amígdala. Asimismo, es necesario conducir una mayor cantidad de estudios en pacientes con TB.

## Referencias

1. Krapf E. Über Kombinationen von Schizophrenie und Epilepsie. *Z Gesamte Neurol Psychiatie*. 1931; 135: 450-500.
2. Dierckx B, Heijnen W, van den Broek W, Birkenhäger T. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: A meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2012; 14(2): 146-50.
3. Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012; 14(1): 29-37.
4. Moschny N, Zindler T, Jahn K, Dorda M, Davenport CF, Wiehlmann L, et al. Novel candidate genes for ECT response prediction - A pilot study analyzing the DNA methylome of depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Clin Epigenetics*. 2020; 12(1): 114.
5. Sirignano L, Frank J, Kranaster L, Witt S, Streit F, Zillich L, et al. Methylome-wide change associated with response to electroconvulsive therapy in depressed patients. *Tranl Psychiatry*. 2021; 11(1): 347.
6. Cassidy F, Weiner RD, Cooper TB, Carroll BJ. Combined catecholamine and indoleamine depletion following response to ECT. *Br J Psychiatry*. 2010; 196(6): 493-4.
7. Masuoka T, Tateno A, Sakayori T, Tiger M, Kim WC, Moriya H, et al. Electroconvulsive therapy decreases striatal dopamine transporter binding in patients with depression: A positron emission tomography study with [<sup>18</sup>F]FE-PE2I. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020; 301: 111086.
8. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, et al. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: A controlled study using positron emission tomography with radioligand [<sup>11</sup>C]FLB 457. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(6): 793-9.
9. Guloksuz S, Arts B, Walter S, Drukker M, Rodriguez L, Myint AM, et al. The impact of electroconvulsive therapy on the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 48-52.
10. Erchinger VJ, Miller J, Jones T, Kessler U, Bustillo J, Haavik J, et al. Anterior cingulate gamma-aminobutyric acid concentrations and electroconvulsive therapy. *Bra-*

- in Behav. 2020; 10(11): e01833.
11. Voineskos D, Levinson AJ, Sun Y, Barr MS, Farzan F, Rajji TK, et al. The relationship between cortical inhibition and electroconvulsive therapy in the treatment of major depressive disorder. *Sci Rep.* 2016; 6:37461.
  12. Lanzenberger R, Baldinger P, Hahn A, Ungersboeck J, Mitterhauser M, Winkler D, et al. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry.* 2013; 18(1): 93-100.
  13. Tiger M, Gärde M, Tateno A, Matheson G, Sakayori T, Nogami T, et al. A positron emission tomography study of the serotonin1B receptor effect of electroconvulsive therapy for severe major depressive episodes. *J Affect Disord.* 2021; 294: 645-51.
  14. Baldinger-Melich P, Gryglewski G, Philippe C, James GM, Vranka C, Silberbauer L, et al. The effect of electroconvulsive therapy on cerebral monoamine oxidase A expression in treatment-resistant depression investigated using positron emission tomography. *Brain Stimul.* 2019; 12(3): 714-23.
  15. Rapinesi C, Kotzalidis G, Curto M, Serata D, Ferri V, Scatena P, et al. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Res.* 2015; 227(2-3): 171-8.
  16. Sorri A, Järventausta K, Kampman O, Lehtimäki K, Björkqvist M, Tuohimaa K, et al. Electroconvulsive therapy increases temporarily plasma vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder. *Brain Behav.* 2021; 11(8): e02001.
  17. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 129(6): 461-6.
  18. Ryan K, Glaviano A, O'Donovan S, Kolshus E, Dunne R, Kavanagh A, et al. Electroconvulsive therapy modulates plasma pigment epithelium-derived factor in depression: a proteomics study. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(3): e1073.
  19. Hoyer C, Sartorius A, Aksay S, Bumb J, Janke C, Thiel M, et al. Electroconvulsive therapy enhances the anti-ageing hormone Klotho in the cerebrospinal fluid of geriatric patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28(3): 428-35.
  20. Kashefi B, Mohammadi M, Rezaei F, Ghadami N, Jalili K, Jalili A. The clinical effect of electroconvulsive therapy and its relationship with serum levels of MMP-9 and CXCL12 in patients with mania. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 909-14.
  21. Lv Q, Hu Q, Zhang W, Huang X, Zhu M, Geng R, et al. Disturbance of oxidative stress parameters in treatment-resistant bipolar disorder and their association with electroconvulsive therapy response. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020; 23(4): 207-16.
  22. Tosun Ş, Tosun M, Akansel G, Gökbakan A, Ünver H, Tural Ü. Proton magnetic resonance spectroscopic analysis of changes in brain metabolites following electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020; 24(1): 96-101.
  23. Kranaster L, Aksay S, Bumb J, Janke C, Alonso A, Hoyer C, et al. Electroconvulsive therapy selectively enhances amyloid  $\beta$  1-42 in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: A prospective pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(12): 1877-84.
  24. Kranaster L, Hoyer C, Aksay S, Bumb J, Müller N, Zill P, et al. Biomarkers for antidepressant efficacy of electroconvulsive therapy: An exploratory cerebrospinal fluid study. *Neuropsychobiology.* 2019; 77(1): 13-22.
  25. Suwa T, Namiki C, Takaya S, Oshita A, Ishizu K, Fukuyama H, et al. Corticolimbic balance shift of regional glucose metabolism in depressed patients treated with ECT. *J Affect Disord.* 2012; 136(3): 1039-46.
  26. Burgese DF, Bassitt DP. Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015; 37(1): 27-36.
  27. Moschny N, Jahn K, Maier HB, Khan AQ, Ballmaier M, Liepach K, et al. Electroconvulsive therapy, changes in immune cell ratios, and their association with seizure quality and clinical outcome in depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020; 36: 18-28.
  28. Rotter A, Biermann T, Stark C, Decker A, Demling J, Zimmermann R, et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J ECT.* 2013; 29(3): 162-9.
  29. Järventausta K, Sorri A, Kampman O, Björkqvist M, Tuohimaa K, Hämäläinen M, et al. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 135(1): 87-92.
  30. Zincir S, Öztürk P, Bilgen AE, Izci F, Yükselir C. Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:1389-96.
  31. Sorri A, Järventausta K, Kampman O, Lehtimäki K, Björkqvist M, Tuohimaa K, et al. Low tumor necrosis factor- $\alpha$  levels predict symptom reduction during electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Brain Behav.* 2018; 8(4): e00933.
  32. Belge J, van Diermen L, Sabbe B, Morrens M, Coppens V, de Timary P, et al. Inflammatory markers may in-



- form the effects of electroconvulsive therapy on cognition in patients with depression. *Neuropsychobiology*. 2021; 80(6): 493–501.
33. Tian H, Li G, Xu G, Liu J, Wan X, Zhang J, et al. Inflammatory cytokines derived from peripheral blood contribute to the modified electroconvulsive therapy-induced cognitive deficits in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021; 271(3): 475–85.
  34. Sinha P, Joshi H, Ithal D. Resting state functional connectivity of brain with electroconvulsive therapy in depression: Meta-analysis to understand its mechanisms. *Front Hum Neurosci*. 2021; 14: 616054.
  35. Long Z, Du L, Zhao J, Wu S, Zheng Q, Lei X. Prediction on treatment improvement in depression with resting state connectivity: A coordinate-based meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020; 276: 62–8.
  36. Sambataro F, Thomann PA, Nolte HM, Hasenkamp JH, Hirjak D, Kubera KM, et al. Transdiagnostic modulation of brain networks by electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019; 29(8): 925–35.
  37. Dini H, Sendi M, Sui J, Fu Z, Espinoza R, Narr K, et al. Dynamic functional connectivity predicts treatment response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*. 2021; 16: 689488.
  38. Sun H, Jiang R, Qi S, Narr KL, Wade BS, Upston J, et al. Preliminary prediction of individual response to electroconvulsive therapy using whole-brain functional magnetic resonance imaging data. *NeuroImage Clin*. 2020; 26: 102080.
  39. Wei Q, Bai T, Chen Y, Ji G, Hu X, Xie W, et al. The changes of functional connectivity strength in electroconvulsive therapy for depression: A longitudinal study. *Front Neurosci*. 2018; 12.
  40. Mo Y, Wei Q, Bai T, Zhang T, Lv H, Zhang L, et al. Bifrontal electroconvulsive therapy changed regional homogeneity and functional connectivity of left angular gyrus in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2020; 294: 113461.
  41. Kong X, Xu S, Sun Y, Wang K, Wang C, Zhang J, et al. Electroconvulsive therapy changes the regional resting state function measured by regional homogeneity (ReHo) and amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) in elderly major depressive disorder patients: An exploratory study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017; 264: 13–21.
  42. Argyelan M, Lencz T, Kaliora S, Sarpal DK, Weissman N, Kingsley PB, et al. Subgenual cingulate cortical activity predicts the efficacy of electroconvulsive therapy. *Transl Psychiatry*. 2016; 6(4): e789.
  43. Miskowiak K, Macoveanu J, Jørgensen MB, Ott C V., Støttrup MM, Jensen HM, et al. Effect of electroconvulsive therapy on neural response to affective pictures: A randomized, sham-controlled fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28(8): 915–24.
  44. Miskowiak K, Macoveanu J, Jørgensen MB, Støttrup MM, Ott C V., Jensen HM, et al. Neural response after a single ECT session during retrieval of emotional self-referent words in depression: A randomized, sham-controlled fMRI study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018; 21(3): 226–35.
  45. Zhang T, He K, Bai T, Lv H, Xie X, Nie J, et al. Altered neural activity in the reward-related circuit and executive control network associated with amelioration of anhedonia in major depressive disorder by electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 109: 110193.
  46. Porta-Casteràs D, Cano M, Camprodon JA, Loo C, Palao D, Soriano-Mas C, et al. A multimetric systematic review of fMRI findings in patients with MDD receiving ECT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;
  47. Wei Q, Tian Y, Yu Y, Zhang F, Hu X, Dong Y, et al. Modulation of interhemispheric functional coordination in electroconvulsive therapy for depression. *Transl Psychiatry*. 2014; 4(9).
  48. Camilleri JA, Hoffstaedter F, Zavorotny M, Zöllner R, Wolf RC, Thomann P, et al. Electroconvulsive therapy modulates grey matter increase in a hub of an affect processing network. *NeuroImage Clin*. 2020; 25.
  49. Jehna M, Wurm W, Pinter D, Vogel K, Holl A, Hofmann P, et al. Do increases in deep grey matter volumes after electroconvulsive therapy persist in patients with major depression? A longitudinal MRI-study. *J Affect Disord*. 2021; 281: 908–17.
  50. Brancati G, Brekke N, Bartsch H, Sørhaug O, Ousdal O, Hammar Å, et al. Short and long-term effects of single and multiple sessions of electroconvulsive therapy on brain gray matter volumes. *Brain Stimul*. 2021; 14(5): 1330–9.
  51. Takamiya A, Bouckaert F, Laroy M, Blommaert J, Radwan A, Khatoun A, et al. Biophysical mechanisms of electroconvulsive therapy-induced volume expansion in the medial temporal lobe: A longitudinal in vivo human imaging study. *Brain Stimul*. 2021; 14(4): 1038–47.
  52. Yroni A, Nemmi F, Billoux S, Giron A, Sporer M, Taib S, et al. Grey Matter changes in treatment-resistant depression during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2019; 258: 42–9.
  53. Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, Mulder M, Janzing J, Voshaar RO, et al. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy

- refractory depression: A longitudinal pilot study. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2013; 214(3): 197–203.
54. Wilkinson ST, Sanacora G, Bloch MH. Hippocampal volume changes following electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017; 2(4): 327–35.
  55. Cano M, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, et al. Brain volumetric correlates of right unilateral versus bitemporal electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019; 31(2): 152–8.
  56. Nuninga JO, Mandl RCW, Boks MP, Bakker S, Somers M, Heringa SM, et al. Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(7): 1559–68.
  57. Gyger L, Regen F, Ramponi C, Marquis R, Mall J, Swierkosz-Lenart K, et al. Gradient of electro-convulsive therapy's antidepressant effects along the longitudinal hippocampal axis. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1): 191.
  58. Xu J, Wang J, Bai T, Zhang X, Li T, Hu Q, et al. Electroconvulsive therapy induces cortical morphological alterations in major depressive disorder revealed with surface-based morphometry analysis. *Int J Neural Syst*. 2019; 29(7).
  59. Bouckaert F, Dols A, Emsell L, De Winter FL, Vans-teelandt K, Claes L, et al. Relationship between hippocampal volume, serum BDNF, and depression severity following electroconvulsive therapy in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(11): 2741–8.
  60. Zannas A, Wichmann T, Gassen N, Binder E. Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(1): 261–74.
  61. Spindelegger C, Lanzenberg R, Wadsak W, Mien L, Stein P, Mitterhauser M, et al. Influence of escitalopram treatment on 5-HT 1A receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(11): 1040–50.
  62. Li J, Ye F, Xiao W, Tang X, Sha W, Zhang X, et al. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2016; 36: 23–8.
  63. Yan H, Cao X, Gao T, Zhu X. Promoting adult hippocampal neurogenesis: a novel strategy for antidepressant drug screening. *Curr Med Chem*. 2011; 18(28): 4359–67.
  64. Desfossés C, Peredo R, Chabot A, Carmel J, Tremblay P, Mérette C, et al. The pattern of change in depressive symptoms and inflammatory markers after electroconvulsive therapy: A systematic review. *J ECT*. 2021;
  65. Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20(10): 593–608.