



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Patró d'ús i aspectes clínics de la Teràpia
Electroconvulsiva aguda i de manteniment**

tesi presentada per

Èrika Martínez Amorós

Per obtenir el títol de doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona

Dirigida per:

Dr. Narcís Cardoner Álvarez

Dr. Mikel Urretavizcaya Sarachaga

Programa Doctorat de Psiquiatria

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal,

Universitat Autònoma de Barcelona

2021

“La clínica es soberana”

Prof. Julio Vallejo Ruiloba

Barcelona, 20 de maig de 2021

Els professors Narcís Cardoner i Mikel Urretavizcaya certifiquen que han guiat i supervisat la tesi doctoral titulada “**Patró d’ús i aspectes clínics de la Teràpia Electroconvulsiva aguda i de manteniment**”, presentada per Èrika Martínez Amorós. Els supervisors asseguren que dita tesi compleix els requeriments per a la seva defensa per a l'obtenció del títol de doctor.

Dr. Narcís Cardoner Alvarez

Psiquiatre, Cap de Salut Mental Comunitària
Servei de Salut Mental, Hospital Universitari Parc Taulí
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
Parc Taulí 1, 08208, Sabadell, Barcelona, Spain
Adreça electrònica: ncardoner@tauli.cat / Tel: +34937231010

Mikel Urretavizcaya Sarachaga

Psiquiatre, Coordinador de la Unitat de TEC
Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari de Bellvitge - ICS - IDIBELL
Universitat de Barcelona (UB)
Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
Adreça electrònica: murretavizcaya@bellvitgehospital.cat / Tel: +34 93 2607922

AGRAÏMENTS

Tasca difícil això dels agraïments! Aquella línia entre no sonar sec però tampoc quedar cursi, aquell neguit de no deixar-te a ningú pel camí, aquella preocupació sobre quin ordre segueixes i allò de no ser políticament incorrecte ... però seré informal ...

Al Mikel i al Narcís (Narcís i Mikel), gràcies per acompanyar-me en aquest llarg camí, per la confiança dipositada, per la vostra enorme paciència i, sobretot, per totes les vostres inestimables i inesgotables ensenyances, i aprofitar per demanar, des d'aquí, que això no sigui un final de camí, si no una estació més ...

Gràcies Gemma per confiar en mi i donar-me l'oportunitat de fer un canvi vital quan francament ho necessitava (gràcies Narcís per ajudar-me en la decisió, prenent el botó “d'enviar” el currículum). Gràcies Isa i Juanda per fer-me molt fàcil aquest canvi i fer, juntament amb l'Itziar, que mai, mai, mai, me n'hagi penedit ... Gràcies Isa i Itzi per totes les hores compartides ... Gràcies també a tots aquells i aquelles que m'acompanyeu en el dia a dia, i feu que venir al Taulí, malgrat tots els “malgrats” (C-58 inclosa), continuï sent estimulants, interessants, divertits i ple d'aprenentatges ...

Gràcies i mil gràcies al club de les *superR*, Laura, Ester i Marta, que tot i presumir de “ràncies” m'heu acompanyat tots aquests anys, ja sigui fent *coctelassus* (hauria de fer un agraïment a la noia del Velcro?), ja sigui gaudint de viatges i experiències mils, ja sigui planificant una jubilació “divina”... i que per molts i molts anys puguem seguir fent-ho. Cris, Mari Carmen i Cristina, gràcies per més de mitja vida plegades, fins i tot “sense ser-hi”, en aquests darrers anys en que la distància, en alguns casos, el dia a dia, i els camins de cadascuna no ho hagin posat fàcil ... Clara, gràcies per tots els “*smartclub*”, amb aquells moments de *critiqueo* (*sano*), de distensió, i de complicitats ... Gràcies Rosa per TOT, per ser-hi sempre, plogui, nevi, faci sol o el món s'aturi, per terra, mar i aire ... gràcies ...

I, finalment, gràcies i gràcies a la meva família, per ensenyar-me, guiar-me, acompanyar-me i, sobretot, per aguantar-me! I als petits, Xavito i Iva, per sumar un darrer repte, però no menys interessant i engrescador, que el de fer de *tieta* “*molona*” ...

Gràcies a tots

ÍNDEX GENERAL

	Pàgines
Preàmbul	12
Llista d'abreviacions	17
1. Introducció	19
1.1. Teràpia Electroconvulsiva	20
1.2. Patró d'ús de la TEC	21
1.3. Eficàcia de la TEC aguda en el TDM. Millora precoç com a predictor de resposta i remissió	25
1.4. TEC a llarg termini. TEC de continuació i/o manteniment (TEC-c/m)	27
1.5. Efectes adversos de la TEC	30
1.6. Evolució clínica al discontinuar o retirar la TEC-c/m	31
1.7. TEC durant la pandèmia COVID-19	33
1.8. Resum	34
2. Objectius i Hipòtesis	38
2.1. Objectius generals	39
2.2. Objectius específics i hipòtesis	39
3. Mètodes	44
3.1. Estudi 1	45
3.2. Estudi 2	46
3.3. Estudi 3	49
3.4. Estudi 4	54
3.5. Estudi 5	56

4. Resultats	59
4.1. Estudi 1	60
4.1.1. Publicació	60
4.1.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	60
<i>Paper 1</i>	62
4.2. Estudi 2	63
4.2.1. Publicació	63
4.2.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	63
<i>Paper 2</i>	65
4.3. Estudi 3	66
4.3.1. Publicació	66
4.3.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	66
<i>Paper 3</i>	69
4.4. Estudi 4	86
4.4.1. Publicació	86
4.4.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	86
<i>Paper 4</i>	88
4.5. Estudi 5	89
4.5.1. Publicació	89
4.5.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats	89
<i>Paper 5</i>	91
5. Discussió	108
6. Conclusions	126
7. Perspectives de futur	130
8. Annexos	135
9. Referències	143

PREÀMBUL

Aquesta tesi ha estat desenvolupada en el marc del Programa de Doctorat de Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Els treballs d'investigació que s'hi inclouen han estat realitzats dins del Grup de Recerca en *Cognitive Neuroscience & Affective Disorders* (CNAD) del Servei de Salut Mental de l'Hospital Universitari Parc Taulí, que es troba dins del Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT) i forma part dels Grups de Recerca Reconeixuts per la Generalitat de Catalunya (2017SGR1292), i del Grup de Recerca en Trastorns Afectius de l'Hospital Universitari de Bellvitge, que es troba dins del Grup d'Investigació en Psiquiatria i Salut Mental del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), que forma part, també, dels Grups de Recerca Reconeixuts per la Generalitat de Catalunya (2014SGR1672). Ambdós grups es troben dins del *Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental* (CIBERSAM) del Instituto de Salud Carlos III.

Únicament un dels treballs (tercer estudi; en revisió) que es presenten a continuació ha rebut finançament per part del Instituto de Salud Carlos III (PI EC08/00134).

Aquesta tesi inclou tres articles publicats (estudi 1, 2 i 4) i un article sotmès per a la seva revisió (estudi 3). Finalment, s'ha inclòs un cinquè treball, realitzat en context de la pandèmia COVID-19, i que ha estat sotmès per a la seva revisió (estudi 5). Després d'una introducció general i d'un apartat, també general, d'objectius i hipòtesis, es descriuen i presenten els mètodes i els resultats dels estudis realitzats, en el següent ordre:

1. **Electroconvulsive therapy practice in Catalonia: a survey study comparing data from 1993 and 2010.** Martínez-Amorós E, Gálvez V, Cardoner N, Palao D, Bernardo M, Urretavizcaya M. *J ECT*. 2015 Mar;31(1):43-9. doi: 10.1097/YCT.0000000000000150.
2. **Early improvement as a predictor of final remission in major depressive disorder: New insights in electroconvulsive therapy.** Martínez-Amorós E, Goldberg X, Gálvez V, de Arriba-Arnau A, Soria V, Menchón JM, Palao DJ, Urretavizcaya M, Cardoner N. *J Affect Disord*. 2018 Aug 1;235:169-175. doi: 10.1016/j.jad.2018.03.014.

3. **Can the addition of Maintenance Electroconvulsive Therapy to pharmacotherapy improve relapse prevention in severe Major Depressive Disorder? A randomized controlled trial.** Martínez-Amorós E, Cardoner N, Gálvez V, de Arriba-Arnau A, Soria V, Palao DJ, Menchón JM, Urretavizcaya M. (*Submitted*).
4. **Clinical outcome after discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy. A retrospective follow-up study.** Martínez-Amorós E, Serra P, Goldberg X, Urraca L, Palao DJ, Urretavizcaya M, Cardoner N. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2020 Jan-Mar;13(1):5-10. doi:10.1016/j.rpsm.2019.07.001. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31473181.
5. **Discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy: lessons learned from COVID-19 pandemic.** Martínez-Amorós E, Serra P, Bassa A, Palao DJ, Cardoner N. (*Submitted*).

Posteriorment, es desenvolupa una discussió general, amb les limitacions dels treballs, i es detallen les conclusions. Finalment, es mencionen les perspectives de futur i s'inclou un llistat amb les referències utilitzades (bibliografia).

Paral·lelament, l'activitat de recerca desenvolupada al llarg d'aquests anys de formació ha donat lloc a altres treballs científics relacionats indirectament amb el treball de tesi però no inclosos en aquesta, resultat de la col·laboració en diversos projectes de recerca:

1. **Clock gene polygenic risk score and seasonality in major depressive disorder and bipolar disorder.** Ferrer A, Costas J, Gratacos M, Martínez-Amorós È, Labad J, Soriano-Mas C, Palao D, Menchón JM, Crespo JM, Urretavizcaya M, Soria V.. Genes Brain Behav. 2020 Nov;19(8):e12683. doi:10.1111/gbb.12683. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32573093.
2. **The Clinical Alliance and Research in Electroconvulsive Therapy Network: An Australian Initiative for Improving Service Delivery of Electroconvulsive Therapy.** Martin DM, Gálvez V, Lauf S, Dong V, Baily SA, Cardoner N, Chan HN, Davidson D, Fam J, De Felice N, Martinez-Amoros E, Mohan T, Ramalingam J, Sarma SI, Tor PC, Waite S, Loo CK. J ECT. 2018 Mar;34(1):7-13. doi:10.1097/YCT.0000000000000435.
3. **Effectivity and Cost-effectivity of the Maintenance Electroconvulsive Therapy: A mirror naturalistic analysis.** Cosculluela A, Cobo J, Martínez-Amorós E, Paños M,

- Santiago AM, Crivillés S, Camposo M, Oliva JC, Granero A, Palao DJ. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017 Nov;45(6):257-67. Epub 2017 Nov 1. PubMed PMID: 29199760.
4. **Pattern of electroconvulsive therapy use in Spain: Proposals for an optimal practice and equitable access.** Sanz-Fuentenebro J, Vera I, Verdura E, Urretavizcaya M, Martínez-Amorós E, Soria V, Bernardo M. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017 Apr - Jun;10(2):87-95. doi:10.1016/j.rpsm.2015.12.003.
 5. **The CORE system for sub-typing melancholic depression: Adaptation and psychometric properties of the Spanish version.** Soria V, Vives M, Martínez-Amorós E, Gálvez V, Monzón S, Crespo JM, Gili M, Menchón JM, Roca M, Parker G, Urretavizcaya M. *Psychiatry Res*. 2016 May 30;239:179-83. doi:10.1016/j.psychres.2016.03.024.
 6. **Electroconvulsive Therapy Practice in Spain: A National Survey.** Vera I, Sanz-Fuentenebro J, Urretavizcaya M, Verdura E, Soria V, Martínez-Amorós E, Bernardo M. *J ECT*. 2016 Mar;32(1):55-61. doi:10.1097/YCT.0000000000000270.
 7. **Acute bilateral ECT in a depressed patient with a hip-aztreonam-spacer and subsequent maintenance ECT after prosthesis collocation.** Gálvez V, de Arriba Arnau A, Martínez-Amorós E, Ribes C, Urretavizcaya M, Cardoner N. *Int Psychogeriatr*. 2014 Nov 10:1-4. PubMed PMID: 25381759.
 8. **Propofol and thiopental as anesthetic agents in electroconvulsive therapy: a retrospective study in major depression.** Martínez-Amorós E, Gálvez Ortiz V, Porter Moli M, Llorens Capdevila M, Cerrillo Albaigés E, Garcia-Parés G, Cardoner Álvarez N, Urretavizcaya Sarachaga M. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014 Jan-Mar;7(1):42-7. doi:10.1016/j.rpsm.2013.01.002.
 9. **Effectiveness and pattern of use of continuation and maintenance electroconvulsive therapy.** Martínez-Amorós E, Cardoner N, Gálvez V, Urretavizcaya M. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012 Oct-Dec;5(4):241-53. doi:10.1016/j.rpsm.2012.06.004.
 10. **Long-term treatment strategies in major depression: a 2-year prospective naturalistic follow-up after successful electroconvulsive therapy.** Martínez-Amorós E, Cardoner N, Soria V, Gálvez V, Menchón JM, Urretavizcaya M. *J ECT*. 2012 Jun;28(2):92-7. doi:10.1097/YCT.0b013e31823e2705.
 11. **Resequencing and association analysis of arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) gene and its contribution to major depression susceptibility.** Soria V,

Martínez-Amorós E, Escaramís G, Valero J, Crespo JM, Gutiérrez-Zotes A, Bayés M, Martorell L, Vilella E, Estivill X, Menchón JM, Gratacòs M, Urretavizcaya M. J Pineal Res. 2010 Aug;49(1):35-44. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00763.x.

12. **Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder.** Soria V, Martínez-Amorós E, Escaramís G, Valero J, Pérez-Egea R, García C, Gutiérrez-Zotes A, Puigdemont D, Bayés M, Crespo JM, Martorell L, Vilella E, Labad A, Vallejo J, Pérez V, Menchón JM, Estivill X, Gratacòs M, Urretavizcaya M. Neuropsychopharmacology. 2010 May;35(6):1279-89. doi:10.1038/npp.2009.230.

LLISTA D'ABREVIACIONS

APA: *American Psychiatric Association*

CORE: *The Consortium for Research in ECT*

DSM: *diagnostic and statistical manual of mental disorders*

ECT: *electroconvulsive therapy*

EEG: electroencefalograma

EI: *early improvement*

GAF: *Global Assessment of Function*

HAM-D: *Hamilton depression rating scale*

HDRS: *Hamilton depression rating scale*

HUB: Hospital Universitari de Bellvitge

IC (CI): *Intervals de confiança (Confidence Intervals)*

ISEN: *International Society for ECT and Neurostimulation*

MMSE: *Mini Mental State Examination*

NICE: *National Institute for Clinical Excellence*

NNT: *Number Needed to Treat* o nombre necessari de pacients a tractar

RUL: *Right unilateral*

SEP: *Sociedad Española de Psiquiatría*

SEPB: *Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*

SMAQ: *Simplified Medication Adherence Questionnaire*

TDM: trastorn depressiu major

TEC: teràpia electroconvulsiva

TEC-c/m: teràpia electroconvulsiva de continuació i/o manteniment

TEC-C: teràpia electroconvulsiva de continuació

TEC-M: teràpia electroconvulsiva de manteniment

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Teràpia Electroconvulsiva

Les convulsions terapèutiques per al tractament dels trastorns mentals han estat utilitzades, en diverses formes, des del segle XVI fins a l'actualitat (Leiknes i cols. 2012). La teràpia electroconvulsiva (TEC) es va aplicar per primera vegada, per Cerletti i Bini, a Roma, en 1938 (Cerletti i Bini, 1938). Amb l'aparició dels psicofàrmacs a la dècada dels 50-60, va haver un declivi en el seu ús, especialment als anys 70 i 80, passant a ser d'un tractament de primera línia, principalment en l'esquizofrènia, a ser administrada únicament com a tractament de darrer recurs o darrera opció terapèutica (Leiknes i cols., 2012; McCall, 2001). Posteriorment, però, hi va haver un nou ressorgiment del seu ús, considerant, fins i tot, que la TEC no hauria de reservar-se com a darrera opció de tractament (*American Psychiatric Association (APA)*, 2001).

Progressivament, la tècnica ha anat evolucionant, més enllà de la introducció de l'anestèsia (*TEC modificada*, 1951), amb l'objectiu de mantenir l'eficàcia, minimitzant els possibles efectes adversos. Actualment, la TEC és un procediment mèdic que consisteix en aplicar un estímul elèctric breu, mitjançant aparells d'ona de pols breu o ultrabreu, sota control anestèsic (amb miorelaxació o bloqueig neuromuscular i amb ventilació artificial), per tal d'induir una convulsió cerebral (SEPB, 2018). Tots els avenços tècnics han permès que la TEC continuï vigent en el tractament dels trastorns mentals greus, malgrat les aparicions de nous fàrmacs i també d'altres estratègies de neuroestimulació i neuromodulació. Malgrat tot, la TEC és i ha estat un dels tractaments en medicina més sotmesos a qualificatius i judicis de valor i encara, avui dia, estigmatitzada i estigmatitzant (Bernardo i Urretavizcaya, 2015).

Actualment disposem de guies clíniques que ens ajuden a administrar el tractament sota les condicions de bona pràctica clínica. En 1990, l'APA va elaborar i publicar "*The Practice of Electroconvulsive Therapy. Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association)*", amb una segona edició en 2001 (APA, 2001). També la NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) va publicar, en 2003, la "*Guidance on the Use of Electroconvulsive*

Therapy". Concretament a Espanya, en 1999 es va publicar el "*Consenso Español sobre la TEC*" de la *Sociedad Española de Psiquiatría* (SEP), que ha estat recentment actualitzat per la *Sociedad Española de Psiquiatría Biológica* (SEPB, 2018). A Catalunya, en el 2014, i en el marc del Pla director de Salut Mental i Addiccions, es va elaborar la "Guia de bona pràctica clínica sobre la TEC" (2014).

La TEC és un tractament altament eficaç en el trastorn depressiu major (TDM) (APA, 2010; UK ECT Review Group, 2003), i també en altres trastorns, com el trastorn bipolar (Perugi i cols., 2017; Versiani i cols., 2011) i l'esquizofrènia (Sanghani i cols., 2018). Tot i que inicialment s'utilitzava per al tractament de l'esquizofrènia, actualment, a la majoria de països, la indicació principal és el TDM (Leiknes i cols., 2012). La seva indicació ha de ser individualitzada, considerant els riscos i els beneficis de la TEC i també d'altres estratègies alternatives, i es basa en criteris clínics, com el diagnòstic, el tipus de símptomes i la gravetat d'aquests, la necessitat de resposta ràpida i/o urgent, la impossibilitat d'utilitzar una estratègia farmacològica, ja sigui per intolerància o per resistència, les comorbilitats mèdiques del pacient i situacions especials, així com els antecedents de bona resposta en un episodi previ, i finalment, la pròpia preferència del pacient (APA, 2001; SEPB, 2018).

1.2. Patró d'ús de la TEC

La TEC segueix sent, en l'actualitat, un tractament vigent i inqüestionable des de l'evidència científica (Abrams, 2002; APA, 2010; CANMAT Depression Work Group, 2016 ; UK ECT Review group, 2003) i disposa de l'aval de les societats científiques (APA, 2001; RCP, 2013; SEPB, 2018; WPA, 2004). Tot i l'aparició de nous fàrmacs i estratègies de neuroestimulació i neuromodulació, hi ha pacients greus que requereixen una resposta urgent, altres pacients als que no se'ls poden administrar fàrmacs, pacients amb trastorns resistents als fàrmacs, i pacients amb trastorns recurrents malgrat l'ús de correctes estratègies farmacològiques. Els avenços en la tècnica de la TEC han permès mantenir l'eficàcia i la rapidesa de resposta, minimitzant els possibles efectes adversos. Malgrat la seva eficàcia contrastada i la disponibilitat de guies clíniques (APA, 2001; NICE, 2003; SEPB, 2018), la TEC s'utilitza de forma heterogènia a nivell mundial i fins i tot a nivell regional, dins d'un mateix país (Bertolín-Guillén i cols., 2006; Leiknes

i cols., 2012; Sanz-Fuentenebro i cols., 2017), fet que comporta que l'accés al tractament, en igualtat de condicions, no estigui garantit per a tots els pacients.

Històricament, la majoria de dades relatives a l'administració de la TEC provenien dels Estats Units (Hermann i cols., 1995; Prudic i cols., 2001; Rosenbach i cols., 1997), però en els darrers anys s'han publicat diversos treballs sobre el patró de l'ús de la TEC en diferents països, majoritàriament d'Europa (Andersson i Bolwig, 2002; Baudis, 1992; Benadhira i Teles, 2001; Dragasek, 2012; Gazdag i cols., 2002, 2004 i 2009; Golenkov i cols., 2010; Hranov i cols., 2012; Jarosch-von Schweder i cols., 2011 i 2011b; Kaliora i cols., 2013; Muller i cols., 1998; Nelson, 2005; Saatcioglu i Tomruk, 2008; Sienaert i cols., 2005 i 2006; van Waarde i cols., 2009), i també d'Àsia (Chanpattana i cols., 2010), Austràlia (Chanpattana, 2007; O'Dea i cols., 1991), i, en menor mesura, de l'Amèrica del Sud (Ribeiro i cols., 2012) i de l'Àfrica (Benson-Martin i Milligan, 2015). Tanmateix, en 2012, Leiknes i cols., van publicar una extensa revisió de la pràctica contemporània (a partir de 1990) de la TEC a nivell mundial (Leiknes i cols., 2012), respecte a la utilització de la TEC (taxa de pacients que havien rebut TEC segons la població, freqüència d'administració), els paràmetres de la TEC i diversos aspectes de les condicions d'aplicació (tipus de corrent, ús d'anestèsia, emplaçament dels elèctrodes), i de la pràctica de la TEC (diagnòstics o indicacions, consentiment informat, tractament ambulatori, i altres aspectes). En total es van incloure setanta estudis, majoritàriament (trenta-tres) europeus. S'estima que aproximadament 1 milió de persones a l'any son tractades amb TEC al mon (Prudic i cols., 2001), amb unes taxes anuals d'aplicació que oscil·len entre 0.11 i 5.10 per cada 10,000 habitants (Leiknes i cols., 2012). La TEC encara s'aplicava, en algunes zones del mon, i malgrat les recomanacions, mitjançant aparells d'ona sinusoïdal i sense anestèsia (*TEC no modificada*), i l'emplaçament dels elèctrodes més usat fou el bilateral, excepte en algunes zones d'Europa, així com Austràlia i Nova Zelanda. La majoria dels pacients tractats amb TEC, segons es reportava, eren dones grans amb depressió als països occidentals, en comparació amb un perfil diferent als països asiàtics (homes més joves amb esquizofrènia). Les dades aportades a la revisió mundial reflectien, malauradament, una gran variabilitat en la utilització, l'administració i la pràctica de la TEC, pel que els autors propulsaven la necessitat d'un intercanvi mundial del coneixement de la TEC, els aprenentatges i les experiències (Leiknes i cols., 2012).

La primera aplicació de la TEC a Espanya fou a *Palencia*, en 1940 i fou publicat a la *Gaceta Médica Española* (SEPB, 2018). Al 1942, els doctors Vela del Campo i Sarró, van realitzar una ponència sobre la TEC al *I Congreso de Psiquiatría Española*, realitzat a Barcelona. En 1978, Barcia i Martínez Pardo, van publicar els resultats d'una enquesta sobre l'actitud dels psiquiatres espanyols davant la TEC (Barcia i Martínez Pardo, 1978).

Les primeres dades sobre el patró d'ús de la TEC a Espanya es van publicar en 1996 (Bernardo i cols., 1996), i feien referència a les dades de la província de Barcelona en 1993. En aquell moment, el 60% dels vint centres avaluats utilitzaven la TEC i la indicació principal, en el 83% dels casos, fou la depressió, seguida de l'esquizofrènia. Respecte a les condicions d'aplicació, en tots els centres la TEC s'administrava combinada amb fàrmacs i mitjançant l'emplaçament bilateral; en la majoria usaven estimulació amb aparells d'ona sinusoidal i la inducció anestèsica es feia amb tiopental. En aquell moment, en deu centres es recollia un document d'autorització previ a la realització de la TEC, i, en general, no es registrava el temps de convulsió, i tampoc s'obtenia el registre electroencefalogràfic. Els autors conclouien que la TEC era un tractament vigent, essencialment als serveis de psiquiatria dels hospitals generals, amb un notable consens en les indicacions, però no en aspectes tècnics de les condicions d'aplicació (Bernardo i cols., 1996).

En l'any 2000 es van publicar dades sobre l'ús clínic de la TEC en un hospital de Guadalajara durant el període de 1993-1998 (Castel i cols., 2000), però l'anàlisi, retrospectiu, es va centrar, majoritàriament, en l'eficàcia de la TEC (taxes de remissió segons el diagnòstic). Posteriorment, en 2006, es van publicar les dades de l'estat espanyol, referents a l'any 2000-2001 i obtingudes a través d'un estudi transversal (Bertolín-Guillén i cols., 2006). Segons l'enquesta, realitzada a 233 centres de l'estat espanyol (hospitals amb unitat de Psiquiatria, inclosos al *Catálogo Nacional de Hospitales*), la TEC es prescrivia i s'aplicava en quasi el 50% d'aquests (46.4%), i un total de 2,435 pacients havien rebut TEC en un any, amb una taxa anual d'aplicació de 0.61 per cada 10,000 habitants. En aquell moment, Catalunya era una de les comunitats autònomes amb una major taxa de centres on es prescrivia i s'aplicava la TEC, concretament en el 67.7% dels centres, amb una taxa anual d'aplicació d'1.36 per cada 10,000 habitants. Els autors van concloure que hi havia una notable variabilitat entre les diferents regions d'Espanya, quant a la taxa d'aplicació de la TEC (0.03-1.66), similar a

les diferències regionals reportades en altres països (Leiknes i cols., 2012). Així mateix, tot i que als centres espanyols, la gran majoria de consideracions tècniques de la TEC seguien els estàndards nacionals i internacionals, destacava que en alguns casos encara s'aplicava la *TEC no modificada* (el 2.29% dels pacients no havien rebut relaxants musculars i el 0.6% no havien rebut anestèsia general) i en el 1.27% dels casos, els pacients no havien signat el consentiment informat.

El patró d'ús de la TEC a Espanya ha estat posteriorment revisat i actualitzat amb dades corresponents al 2012 i publicades en 2016-2017 (Sanz-Fuentenebro i cols., 2017; Vera i cols., 2016). Segons l'enquesta realitzada a 222 centres de l'estat espanyol, la TEC s'aplicava en el 55% de les unitats psiquiàtriques, amb una taxa d'aplicació, similar a la reportada en 2006, de 0.66 per cada 10,000 habitants (3,090 pacients van ser tractats amb TEC en 2012), mantenint-se, encara, grans diferències entre les províncies (0.0-3.9 per cada 10,000 habitants) i les comunitats autònomes (0.0-1.39 per cada 10,000 habitants) (Sanz-Fuentenebro i cols., 2017; Vera i cols., 2016). Les dades en relació a Catalunya, pel que fa a la taxa de centres que prescrivien i aplicaven la tècnica i a la taxa d'aplicació de la TEC, es mantenien similars a les reportades en 2006 (67.7% dels centres i 1.21 per 10,000 habitants, respectivament). A Espanya, en 2012, la principal indicació, en el 80.2% de les unitats, fou la depressió i l'emplaçament dels elèctrodes més usat, en el 85% dels casos, fou el bilateral (bifrontotemporal). L'ús de la titulació progressiva era residual (8.6% dels centres) i la formació en TEC únicament era obligatòria en el 56.5% dels centres. En conclusió, en els darrers anys la pràctica de la TEC havia millorat significativament, en relació a alguns aspectes i en les condicions d'aplicació: en totes les unitats s'aplicava la *TEC modificada*, en totes les unitats es recollia el consentiment informat, i en cap centre s'usaven dispositius d'ona sinusoidal, però s'identificaven aspectes encara amb possibilitat de millora (Vera i cols., 2016). Els autors conclouien també, que malgrat que Espanya era un dels països occidentals amb una taxa major de centres que disposaven de TEC, la taxa d'aplicació continuava sent de les més baixes (Sanz-Fuentenebro i cols., 2017). En aquesta línia, consideraven necessari implementar estratègies de planificació sanitària i de formació per tal de reduir l'heterogeneïtat observada en la prescripció i aplicació de la TEC (Sanz-Fuentenebro i cols., 2017).

1.3. Eficàcia de la TEC aguda en el TDM. Millora precoç com a predictor de resposta i remissió

L'eficàcia de la TEC per als pacients amb depressió es va establir en 1941 (Hemphill i Walter, 1941). De fet, s'ha demostrat, repetidament, que la TEC és un tractament extremadament eficaç per al TDM (Abrams, 2002; APA, 2010; CANMAT Depression Work Group, 2016; UK ECT Review group, 2003), amb taxes de resposta del 70-80% i de remissió de 40-50% (CANMAT Depression Work Group, 2016) o fins 80-95% (Navarro i cols., 2008; Petrides i cols., 2001), segons el tipus de depressió o grup de població tractat i el tipus d'estímul usat (CANMAT, 2016). Aquesta eficàcia contrastada avala la indicació de la TEC en el tractament del TDM recollit a les principals guies clíniques (APA, 2010; CANMAT, 2016; NICE, 2009; SEPBB, 2018).

Una ràpida resposta antidepressiva és l'objectiu essencial a assolir en tots els pacients amb depressió, però especialment en aquells que pateixen formes greus, amb símptomes psicòtics, o amb alt risc de suïcidi. Per contra, un retard en la resposta antidepressiva augmenta la possibilitat d'un abandonament prematur del tractament i augmenta les càrregues personals, socials i econòmiques associades a la depressió (Fava i Davidson, 1996; Judd i cols., 2000). De fet, el diagnòstic i el tractament precoços del TDM són crucials, ja que la durada de la depressió no tractada s'ha relacionat amb un pitjor resultat (Kraus i cols., 2019). La manca de remissió de la clínica, a més d'incrementar el risc primerenc de recaigudes, suposa un gran impacte en el funcionament social i laboral del pacient (Judd i cols., 1998, Kennedy i Paykel, 2004, Paykel i cols., 1995). En aquest sentit, un dels principals reptes de la pràctica clínica és determinar quan cal modificar l'estratègia terapèutica en pacients amb una resposta dèbil o nul·la al tractament en les primeres setmanes d'aquest (Kok i cols., 2009).

En el TDM, la resposta i remissió al tractament sovint es mesuren a través de canvis en la puntuació de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS o HAM-D, Hamilton, 1960 i 1967) en moments específics del curs del tractament. La HDRS és una escala dissenyada per a l'avaluació de la simptomatologia depressiva (quant al perfil de símptomes i la gravetat; veure annex 2). S'han dut a terme estudis, principalment amb fàrmacs, per determinar si presentar una millora precoç o *early improvement* (EI) podria predir el resultat final del tractament. En aquests estudis, per a definir la EI, s'han utilitzat diverses reduccions de la puntuació de la HDRS (20%, 25%, 30% i 35%) en

diversos moments del tractament (Henkel i cols., 2009; Kok i cols., 2009; Lin i cols., 2016; Szegedi i cols., 2003; Vermeiden i cols., 2015). Els estudis conclouen que presentar una millora precoç o EI amb el tractament amb fàrmacs antidepressius en el TDM s'associa a resposta i remissió (Henkel i cols., 2009; Kok i cols., 2009; Szegedi i cols., 2003; Vermeiden i cols., 2015), però existeixen poques dades sobre aquesta qüestió pel que fa a la TEC.

La remissió del TDM amb la TEC habitualment s'assoleix després de dues a quatre setmanes de tractament (APA, 2001), sent possible observar una milloria clínica ja després del primer tractament (Rich i cols., 1984). L'estudi de Husain i cols. (n = 253) conclou que el temps mitjà fins a la primera resposta en el TDM és d'una setmana (tres sessions), i que es necessiten una mitjana de quatre sessions de TEC (1.3 setmanes) per aconseguir una resposta sostinguda i una mitjana de vuit sessions de TEC per a la remissió (2.5 setmanes aproximadament; Husain i cols., 2004). Aquestes dades eren coherents amb estudis previs, que també reportaven que la resposta a la TEC en el TDM era ràpida (Barton i cols., 1973; Rodger, 1994; Segman i cols., 1995), fet que reforça la consideració primerenca de la TEC en els algoritmes de tractament per a pacients greus amb TDM (Husain i cols., 2004). La reducció dels símptomes depressius després de les primeres sessions de tractament sembla major que la que es produeix durant les sessions restants del curs de TEC aguda (Husain i cols., 2004; Rich i cols., 1984; Rodger, 1994) i, per tant, aquesta reducció primerenca podria ser un bon indicador de milloria completa final (Husain i cols., 2004; Kho i cols., 2004; Lin i cols., 2016; Segman i cols., 1995). Alguns d'aquests estudis també han utilitzat diverses reduccions de les puntuacions de la HDRS, predeterminades, en varis punts de temps (Husain i cols., 2004; Kho i cols., 2004; Segman i cols., 1995), com a possibles predictors de resposta final. Segman i cols. (1995), en el seu estudi sobre l'inici i curs temporal de l'efecte antidepressiu de la TEC en el TDM, van definir la "millora simptomàtica" com la reducció del 30% de la HDRS després de sis sessions de TEC. Husain i cols. (2004), en el seu estudi de velocitat de resposta i remissió de la TEC en el TDM, van avaluar, també, la utilitat d'una reducció de la puntuació basal de la HDRS del 30% després de sis sessions com a llindar per a predir la resposta a la TEC, en aquells pacients que no havien assolit una primera resposta, definida com una reducció del 50% de HDRS, després d'aquestes sis sessions de TEC. Kho i cols. (2004), en el seu estudi de predictors de velocitat de resposta a la TEC, van definir resposta primerenca o precoç

com la reducció de almenys el 35% en la puntuació HDRS després de tres o quatre sessions de TEC. Però, únicament un estudi ha examinat directament el rendiment de diferents punts de tall de la puntuació de la HDRS (reduccions del 20%, 25%, 30% i 35%), en combinació amb varis punts de temps (després de tres i sis sessions de TEC), per tal de classificar la EI i la remissió a la TEC (Lin i cols., 2016). En aquests estudis, les taxes de remissió del TDM amb la TEC oscil·len del 67 al 75% (Husain i cols., 2004; Kho i cols., 2004; Lin i cols., 2016). Els estudis suggereixen que la reducció de la puntuació de la HDRS després de 3-6 sessions de TEC (és a dir, a la setmana 1-2 del tractament amb TEC aguda) podrien predir la resposta i/o la remissió (Husain i cols., 2004; Kho i cols., 2004; Lin i cols., 2016; Segman i cols., 1995). Alguns autors consideren que la velocitat de resposta a la TEC ens permetria identificar un llindar que ens podria ajudar a decidir si es continua o no amb el tractament amb la TEC aguda (Husain i cols., 2004).

Fins a la data no hi ha consens sobre quin seria la millor definició de millora precoç o EI en el tractament amb TEC (Kho i cols., 2004). Una definició acurada i precisa seria clínicament rellevant per a avaluar, en una fase precoç, el curs del tractament amb TEC aguda en pacients amb TDM. Aquest fet ens podria permetre valorar realitzar, en cas que es consideri, modificacions en les condicions d'aplicació de la TEC que s'han associat, de forma consistent, amb un augment de l'eficàcia, com l'emplaçament dels elèctrodes, el calendari de sessions, així com altres aspectes tècnics del procediment (Abrams i cols., 1983; Cronholm i Ottosson, 1960; Kho i cols., 2004), o considerar abans o precoçment, fins i tot, altres estratègies de potenciació de la TEC.

1.4. TEC a llarg termini. TEC de continuació i/o manteniment (TEC-c/m)

El tractament a llarg termini després de la recuperació d'un episodi –depressiu, psicòtic o altres-, tenint en compte la naturalesa primordialment recurrent dels trastorns mentals, és la pràctica clínica habitual en el cas, per exemple, del tractament farmacològic (APA, 2001). Aquesta consideració, però, no es manté, majoritàriament, en el cas de la TEC. De fet, entre l.1-35% dels pacients que han rebut TEC aguda per a la recuperació de l'episodi, continuen amb la TEC com estratègia terapèutica a llarg termini (Bertolín-Guillén i cols., 2006; Gazdag i cols., 2009; Hranov i cols., 2012; Jarosch-von Schweder

i cols., 2011 i 2011b; Petrides i cols., 1994; Prudic i cols., 2001). Així mateix, únicament el 25-60% dels psiquiatres enquestats contempnen la TEC com una opció terapèutica amb aquesta finalitat (Agarwal i Andrade, 1997; Kramer, 1986).

És conegut que la taxa de recidives (recaigudes i/o recurrències) després de respondre a un curs de TEC aguda és elevada malgrat l'ús d'una correcta estratègia farmacològica de continuació i de manteniment (Itagaki i cols., 2017; Jelovac i cols., 2013; Suzuki i cols., 2004). De fet, fins un 84% dels pacients tractats amb TEC aguda recauen als 6 mesos en cas de rebre placebo com a tractament de continuació (Sackeim i cols., 2001), i gairebé el 40% en els primers 6 mesos i aproximadament el 50% a finals del primer any, malgrat rebre una correcta estratègia terapèutica de continuació i manteniment (Jelovac i cols., 2013).

La TEC a llarg termini podria ser una opció de tractament per a mantenir la remissió en el TDM i altres trastorns, com l'esquizofrènia i el trastorn bipolar (APA, 2001; Brown i cols., 2014; Gill i Kellner, 2019; Petrides i cols., 2011; Vaidya i cols., 2003; Ward i cols., 2018; Zervas i cols., 2012). En aquest sentit, des del inici de la TEC, s'ha suggerit la possibilitat de continuar amb l'aplicació de la TEC després de la recuperació de l'episodi, amb l'objectiu de perllongar la millora després d'un tractament agut: *maintenance ECT* (Kalinowsky, 1943; Karliner i Wehrheim, 1965; Moore, 1943), *prophylactic electroshock* (Geoghegan i Stevenson, 1949; Kerman, 1957) o *convulsion dependence* (Bourne, 1954).

Tot i que majoritàriament usem el terme TEC de manteniment (TEC-M), el terme TEC de continuació (TEC-C) fa referència al tractament amb TEC realitzat durant els primers 6 mesos posteriors a la remissió de l'episodi, amb la finalitat de prevenir la recaiguda del mateix episodi, i es considera TEC-M al tractament realitzat més enllà dels 6 mesos, amb l'objectiu d'evitar un nou episodi (APA, 2001).

L'eficàcia de la TEC com a tractament a llarg termini ha estat contrastada en estudis de diversa metodologia, incloent estudis retrospectius i naturalístics (Elias i cols., 2014; Gagné i cols., 2000; Gupta i cols., 2008; Martínez-Amorós i cols., 2012; O'Connor i cols., 2010; Odeberg i cols., 2008; Rapinesi i cols., 2013; Russell i cols., 2003; Swoboda i cols., 2001), estudis aleatoritzats (Navarro i cols., 2008; Nordenskjöld i cols., 2013; Kellner i cols., 2006 i 2016), revisions i meta-anàlisis (Andrade i Kurinji, 2002;

Brown i cols., 2014; Elias i cols., 2018; Frederikse i cols., 2006; Martínez-Amorós i cols., 2012; Petrides i cols., 2011; Rabheru, 2012; Trevino i cols., 2010; van Schaik i cols., 2012). En general, aquests estudis conclouen que la TEC-M seria una bona alternativa terapèutica a llarg termini en el TDM, eficaç en la prevenció de recaigudes i recurrències, i amb capacitat de reduir el nombre d'ingressos o la durada d'aquests, en cas de produir-se, però els estudis aleatoritzats per avaluar dita eficàcia, són escassos. Els estudis aleatoritzats es descriuen, de forma resumida, a la Taula 1 (al final d'aquest apartat). De la mateixa manera, hi ha també treballs de cost-eficàcia, amb resultats positius a favor dels programes de TEC-M (Aziz i cols., 2005; Greenhalgh i cols., 2005; Rodriguez-Jimenez i cols., 2015).

En base a dita evidència i a la pròpia experiència, disposem de guies clíniques i recomanacions sobre la pràctica de la TEC-c/m (APA, 2001; SEPB, 2018). En aquesta línia, s'han publicat, recentment, unes recomanacions clíniques per a la pràctica de la TEC-c/m en el TDM, elaborades a través de la revisió de l'evidència científica per part d'un grup d'experts, i allà on no hi havia prou evidència, a través del consens d'aquests experts (Gill i Kellner, 2019). Malgrat tot el referit, algunes consideracions sobre la TEC-M han estat discutides per alguns autors, argumentant que les dades disponibles a la literatura, sobre la seva eficàcia i seguretat a llarg termini, són escasses (NICE, 2003).

Pel que fa a l'aplicació de la TEC-c/m, la indicació ha de ser individualitzada, en base als criteris establerts a les guies, tenint en compte, el diagnòstic, les característiques clíniques de l'episodi i del propi trastorn, així com la pròpia preferència del pacient (APA, 2001; SEPB, 2018). La TEC-c/m està indicada en aquells trastorns on la TEC aguda està indicada: la TEC-C es considerarà en aquells casos que han respost a la TEC aguda, quan hi hagi resistència o intolerància als fàrmacs, o quan els fàrmacs hagin estat ineficaços en la prevenció de recidives, o en cas de preferència del pacient. La TEC-M es considerarà en aquells casos de clar trastorn recurrent, o quan els intents de disminuir o retirar la TEC (actuals o passats) comportin la reaparició símptomes, o, també, en cas de preferència del pacient (APA, 2001; SEPB, 2018).

Un cop finalitzada la TEC aguda i establerta la indicació de la TEC-c/m, la seva aplicació consisteix en administrar les sessions de TEC-c/m en intervals de temps que s'aniran incrementant, de forma gradual, per exemple, en intervals setmanals, quinzenals i mensuals, en funció de l'evolució clínica i de la tolerància, amb l'objectiu

d'administrar el tractament amb la freqüència mínima que permeti el manteniment de la resposta o remissió sostinguda i, en definitiva, l'estabilitat clínica del pacient (APA, 2001; SEPB, 2018). En aquest sentit, es recomana assegurar que el pacient es troba "acceptablement" estabilitzat, abans de plantejar augmentar l'interval entre sessions, sempre que la tolerància al tractament així ho permeti (Gill i Kellner, 2019; SEPB, 2018). Tanmateix, es recomana poder administrar sessions de rescat o modificar la freqüència d'administració, si així es considera, davant la detecció precoç de símptomes o signes de recaiguda (Gill i Kellner, 2019).

1.5. Efectes adversos de la TEC

La TEC és una estratègia terapèutica segura i ben tolerada (Andrade i cols., 2016; Watts i cols., 2011). Els possibles efectes adversos aguts més comuns inclouen cefalea, nàusees, miàlgies, danys dentals, desorientació i altres efectes cognitius (Andrade i cols., 2016; APA, 2001). La majoria d'aquests efectes són autolimitats i poden ser controlats simptomàticament. Els efectes secundaris greus són molt poc freqüents i poden incloure esdeveniments cardiovasculars, pulmonars i cerebro-vasculars (Andrade i cols., 2016). En aquest sentit, la taxa de mortalitat relacionada amb la TEC s'ha estimat en 2.1 per cada 100,000 tractaments, similar o fins i tot inferior a l'estimada en altres procediments quirúrgics que requereixen anestèsia general (3.4 per cada 100,000 tractaments; Tørring i cols., 2017).

Entre els efectes adversos relacionats amb la TEC, les queixes mnèsiques són les més referides i rellevants per als pacients (Alcoverro i cols., 2005). Els efectes cognitius, però, són més difícils d'avaluar que la seva eficàcia, degut a la pròpia complexitat i variabilitat de la memòria, així com dels instruments i les proves neuropsicològiques que s'usen per avaluar-la, sovint difícils d'administrar en entorns clínics, sobretot en pacients greus i quan, a més, s'han d'administrar en diversos moments de l'evolució (Kellner i cols., 2010). De fet, l'avaluació basal majoritàriament es realitza en el moment de descompensació psicopatològica, fet que pot influir en la funció cognitiva (Kellner i cols., 2010). Malgrat aquestes dificultats, els efectes cognitius associats a la TEC poden consistir en una lleu desorientació transitòria durant la recuperació immediata de la sessió de TEC, i en una combinació d'alteracions de la memòria

anterògrada i retrògrada (Andrade i cols., 2016; SEPB, 2018) durant i immediatament després d'un curs de TEC aguda. Alguns factors clínics, com l'edat, o l'existència de deteriorament cognitiu previ podrien influir en l'aparició d'efectes adversos cognitius. Tot i així, la majoria dels efectes observats són lleus i de curta durada, i es poden recuperar a les poques setmanes d'acabar el tractament (Andrade i cols., 2016; Porter i cols., 2020; Semkowska i McLoughlin, 2010), malgrat que, en alguns casos, els dèficits en la memòria retrògrada, podrien persistir en forma de llacunes (Andrade i cols., 2016; Porter i cols., 2020; Rose i cols., 2003). Fins a la data, cap estudi clínic ha mostrat danys, en les estructures cerebrals, relacionats amb l'administració de la TEC (CANMAT, 2016).

Pel que fa a la TEC-c/m, els efectes aguts són els mateixos que en la TEC aguda. Algun estudi reporta una disfunció de la memòria a curt termini i alteració de la funció frontal en la TEC-c/m, sense afectació en la memòria a llarg termini (Rami-González i cols., 2003). En general, la TEC-c/m no s'ha associat amb efectes adversos de llarga durada sobre la funció cognitiva, en mesures de cribratge bàsic, com el *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Kellner i cols., 2006 i 2016; Nordenskjöld i cols., 2013; Russell i cols., 2003), ni en bateries neuropsicològiques més completes (Rami i cols., 2004; Smith i cols., 2010).

Identificar i controlar els possibles factors de risc previs a l'aplicació de la TEC, amb una correcta valoració pre-anestèsica (Fernández-Candil i cols., 2020; Sundsted i cols., 2014), així com optimitzar el tractament, seran essencials per a evitar o minimitzar l'aparició de possibles efectes adversos, també els cognitius. Alguns aspectes tècnics i de les condicions d'aplicació de la TEC, com la intensitat de l'estímul, la càrrega total, l'emplaçament dels elèctrodes, el nombre de sessions i la freqüència d'administració, l'amplitud de pols, i el tipus de fàrmacs concomitants, es poden considerar per tal d'evitar-los o minimitzar-los (APA, 2001; SEPB, 2018).

1.6. Evolució clínica al discontinuar o retirar la TEC-c/m

La durada del tractament amb TEC-M no ha estat establerta, tot i que es considera que no hi ha un període màxim de temps o un nombre màxim de tractaments (APA, 2001). En aquest sentit, les guies clíniques recomanen individualitzar el tractament i revisar la

indicació, cada 6 a 12 mesos (APA, 2001; Gill i Kellner, 2019; SEPB, 2018), o fins i tot més enllà, segons l'evolució (Gill i Kellner, 2019). Per a l'estimació de la durada de la TEC-c/m cal considerar, de forma individualitzada, diversos aspectes, com l'evolució clínica (el període d'estabilitat clínica aconseguida amb la TEC-c/m, la gravetat i les característiques de l'episodi i del trastorn, la recurrència i la resistència, així com l'ús de TEC-c/m en el passat) i la tolerància al tractament, així com les preferències del propi pacient i la possibilitat de complir amb el pla terapèutic (SEPB, 2018). En aquest sentit, i tenint en compte la idiosincràsia dels propis trastorns mentals (crònics i recurrents), alguns pacients requeriran tractament amb TEC-M més enllà de 2 anys (Gill i Kellner, 2019). Així mateix, de forma similar als fàrmacs, en cas de considerar la retirada de la TEC-c/m, es recomana evitar la suspensió brusca pel risc de desencadenar una recidiva (APA, 2001; SEPB, 2018); en aquests casos es podrien considerar intervals superiors a un mes, abans de considerar la retirada completa (SEPB, 2018), així com reinstaurar la TEC-c/m novament, davant els primers signes de recaiguda, si fos necessari.

Tanmateix, fins a la data, tot i l'existència d'abundant bibliografia sobre la TEC, el coneixement sobre la taxa de recaigudes i recurrències del TDM després de la suspensió de la TEC-c/m és escàs. De fet, respecte a la retirada de la TEC-c/m, existeixen escasses dades sobre l'evolució dels pacients al discontinuar-la. En l'estudi retrospectiu realitzat per Huuhka i cols. (2012), en una mostra de 45 pacients, la taxa de recidives, durant l'any de seguiment després de la retirada de la TEC-c/m, fou del 44%. Totes les recaigudes van esdevenir en els primers 8 mesos, amb un risc major de recaiguda en els pacients amb un diagnòstic diferent al de TDM (Huuhka i cols., 2012). En aquest sentit, els autors recomanen un seguiment estret dels pacients al discontinuar el tractament, sobretot en els primers mesos, així com considerar la TEC-M a més llarg termini en els pacients amb major risc de recaiguda, o en aquells pacients que presentin una recaiguda al discontinuar el tractament (Huuhka i cols., 2012). Recentment, Cabelguen i cols. (2020) han realitzat una revisió sobre la qüestió, així com una anàlisi, també retrospectiva, de 18 pacients amb trastorns afectius (TDM, trastorn bipolar i trastorn esquizoafectiu) als que se'ls havia discontinuat la TEC-M: en el 50% dels casos els pacients recidivaven, i 44% d'aquestes recidives es van donar en els primers 6 mesos després de la discontinuació. Tot i les escasses dades disponibles, els autors consideren que, tenint en compte les elevades taxes de recidiva després de la retirada de la TEC-

c/m, seria recomanable considerar els riscos i els beneficis de perllongar la TEC-M, així com una correcta estratègia farmacològica concomitant en aquests casos greus.

1.7. TEC durant la pandèmia COVID-19

El SARS-CoV-2 es va detectar a finals de desembre de 2019 a Wuhan, la capital de la província de Hubei, al centre de la Xina. Després es va estendre ràpidament, esdevenint una pandèmia mundial en el primer trimestre del 2020. La pandèmia COVID-19 ha comportat serioses preocupacions a tots els sistemes sanitaris, més enllà del impacte de la infecció del virus per se. De fet, a causa d'aquesta situació excepcional, molts aspectes de la pràctica mèdica habitual s'han hagut de replantejar i els metges han hagut de prendre decisions difícils i controvertides sense el suport de les directrius de pràctica clínica.

La TEC és una intervenció terapèutica mèdica essencial, que en alguns casos greus pot ser un tractament que salva vides, i en molts altres casos continua sent una opció rellevant, ja sigui per la seva gravetat clínica del pacient o per la manca d'alternatives terapèutiques en casos de refractarietat o intolerància als fàrmacs. La TEC-M també pot ser considerada un tractament essencial en pacients en els quals la medicació no ha estat eficaç en la prevenció de recaigudes greus. Tradicionalment, però, s'ha considerat un procediment electiu (Bellini i cols., 2020; Espinoza i cols., 2020; Sienaert i cols., 2020).

Malauradament, com a conseqüència de la pandèmia, moltes indicacions de TEC i altres procediments mèdics no relacionats amb la COVID-19, com la cirurgia ambulatoria o la radiologia intervencionista s'han etiquetat com a "no urgents" o "no essencials" i s'han endarrerit (Espinoza i cols., 2020; Tor i cols., 2020b). En aquest context, la TEC-M s'ha vist especialment afectada. En molts centres i hospitals, l'aplicació de la TEC s'ha limitat a tractaments aguts urgents, i, en el cas de la TEC-M, el temps entre tractaments s'ha allargat tant com ha estat possible (Espinoza i cols., 2020) i, fins i tot, en molts casos, s'ha interromput completament. De fet, a conseqüència de l'emergència sanitària i d'altres factors, com la manca d'equips de protecció individual, la disponibilitat limitada de personal i el risc inherent de la pròpia TEC, al ser un procediment generador d'aerosols (Colbert i cols., 2020; Flexman i cols., 2020), l'aplicació de la TEC s'ha interromput en molts hospitals arreu del món (Gil-Badenes i cols., 2020; Lapid i cols.,

2020; Sagué-Vilavella i cols., 2021; Sienaert i cols., 2020; Tor i cols., 2020), fet que ha comportat una gran alarma entre els pacients, les seves famílies i els seus cuidadors, i també entre els metges responsables de la seva atenció. En aquest context, les societats científiques i els propis hospitals han elaborat recomanacions i protocols, adaptats a la situació de pandèmia, amb modificacions en les condicions d'aplicació, per tal de poder garantir l'aplicació de la TEC en òptimes condicions de seguretat per els pacients i els propis professionals que hi intervenen (Bryson i Aloysi, 2020; Gil-Badenes i cols., 2020; *International Society for ECT and Neurostimulation* (ISEN), 2020; Lapid i cols., 2020; SEPB, 2020).

1.8. Resum

La teràpia electroconvulsiva (TEC) és una tècnica útil, a la fase aguda i a la fase de manteniment, en el tractament de trastorns mentals greus. Malgrat això, la TEC s'utilitza de forma heterogènia a nivell mundial. S'ha estimat que, al mon, un milió de pacients a l'any reben tractament amb TEC. Respecte al seu ús a Espanya disposem de dades de la província de Barcelona en 1993, publicades en 1996, i dades sobre l'ús de la TEC a l'estat espanyol referents a 2000-2001, publicades en 2006; recentment aquestes dades han estat actualitzades (dades sobre 2012, publicades en 2016 i 2017).

Existeixen estudis, majoritàriament duts a terme amb fàrmacs, que conclouen que presentar una millora precoç o *early improvement* (EI) amb el tractament, en el Trastorn Depressiu Major (TDM), prediu el resultat final del tractament (resposta i/o remissió), però existeixen poques dades en aquest sentit respecte a la TEC. En aquests estudis, per a la definició de millora precoç o EI, s'han utilitzat diverses reduccions de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), en diversos moments o punts temporals del tractament, però no existeix un consens clar respecte la definició d'EI en la TEC.

L'eficàcia de la TEC com a tractament a llarg termini (TEC de continuació i/o manteniment; TEC-c/m) ha estat contrastada, a través d'estudis de diversa metodologia i també revisions, però existeixen pocs estudis aleatoritzats. Així mateix, malgrat que existeixen guies clíniques i recomanacions sobre la pràctica de la TEC, la durada de la TEC de manteniment (TEC-M) no ha estat del tot establerta. En aquesta mateixa línia,

existeixen escasses dades sobre l'evolució dels pacients al retirar el tractament amb TEC-c/m, així com quins son els possibles factors de risc per presentar recidives.

Finalment, tot i que no formava part del projecte inicial de la tesi, el darrer any 2020 i amb la irrupció de la pandèmia COVID-19, els sistemes sanitaris han estat duts al límit i molts aspectes de la pràctica mèdica habitual s'han hagut de replantejar, i els metges sovint han hagut de prendre decisions, no sempre basades en la pràctica clínica habitual. En aquest context, l'aplicació de la TEC a tot al mon s'ha vist fortament afectada.

A partir d'aquest context, es plantegen els objectius i les hipòtesis del projecte de tesi, que es descriuen a continuació.

Taula 1. Estudis aleatoritzats de TEC-c/m en el TDM.

Autor, any	n	Característiques de l'estudi	Resultats
Kellner i cols., 2006 (grup CORE)	184	Multicèntric, no cec TDM unipolar recurrent o episodi únic TEC-C vs. liti + nortriptilina TEC BL, pols breu, 10 sessions (en pauta fixa: setmanal x 4s, quinzenal x 8s, mensual x 2m) Seguiment 6 mesos	No diferències significatives en eficàcia: 37.1% de recaigudes en el grup de TEC (9.1±7 setmanes fins la recidiva) vs. 31.6% en el grup de fàrmacs (6.7±4.6 setmanes) Tècnica segura Sense diferències en el MMSE
Navarro i cols., 2008	33	Monocèntric, simple-cec TDM unipolar amb símptomes psicòtics en ≥ 60 anys TEC-M + nortriptilina vs. nortriptilina TEC BL, pols breu, setmanal durant 1 x 4s, quinzenal x 4s i després, mensual Seguiment 24 mesos	> taxa recidives (47.1% vs. 6.3% als 24m) i < temps fins a la recidiva en el grup de F Tècnica segura, sense diferències en tolerància Sense diferències en el MMSE
Nordenskjöld i cols., 2013	56	Multicèntric, no cec TDM unipolar i Depressió Bipolar TEC-M + F vs. F TEC RUL, pols ultrabreu, 29 sessions (setmanal x 6s i quinzenal x 46s) Seguiment 12 mesos	> % recidives en el grup de F (61% vs. 32%; HR= 2.32, p = 0.036) Tècnica segura Sense diferències en el MMSE
Brakemeier i cols., 2014	60	Monocèntric, simple-cec TDM unipolar TEC-C + F vs. F vs. F + CBT TEC RUL, pols ultrabreu, 11 sessions (setmanal x 4s, quinzenal x 8s, mensual x 3m) Seguiment 12 mesos	> % de resposta sostinguda (no recaigudes, no sortides prematures) en el grup de F + CBT (65%), sense diferències entre el grup de TEC + F (28%) i el grup de F (33%) Sense diferències entre grups en el rendiment cognitiu
Kellner i cols., 2016 (grup CORE; PRIDE 2)	120	Multicèntric, simple-cec TDM unipolar en ≥ 60 anys TEC-C + F vs. F (venlafaxina + liti) TEC RUL, pols ultrabreu, (4 sessions el primer mes i després segons l'algoritme STABLE) Seguiment 6 mesos	Puntuació significativament < de la HAMD i CGI en el grup de TEC < risc de recaiguda (13.1% vs. 20.3%) > temps fins la recidiva (6 vs. 7.5 setmanes) Sense diferències en el MMSE

BL, bilateral; CBT, *Cognitive behavioural therapy*; F, fàrmacs; m, mesos; STABLE, *Symptom-Treated Algorithm-Based Longitudinal ECT*; RUL, *right unilateral*; s, setmanes; TEC-C, TEC de continuació; TEC-M, TEC de manteniment.

OBJECTIUS I HIPÒTESIS

2. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

2.1. Objectius generals:

La present tesi posa el focus en aprofundir en el coneixement de la TEC, intentant clarificar algunes consideracions sobre aquesta. Un millor i major coneixement sobre la tècnica ens poden ajudar a garantir el bon ús del tractament, permetent, si és possible, uns millors resultats. En aquest sentit els objectius són:

1. Conèixer i clarificar el patró d'ús i les condicions d'aplicació de la TEC al nostre medi (Catalunya), així com conèixer la opinió dels propis professionals sobre la tècnica.
2. Estudiar i aprofundir en aspectes clínics rellevants de: a) la TEC aguda, quant a la identificació d'una possible definició de millora precoç o *early improvement* (EI) a la TEC en el TDM i el possible valor predictiu de la EI en el resultat final o remissió, i b) la TEC-c/m, respecte el seu paper en la prevenció de recaigudes i recurrències en el TDM, així com conèixer l'evolució dels pacients que es trobaven en TEC-c/m quan se'ls retira el tractament amb aquesta.
3. Finalment, tot i que no formava part del projecte inicial, s'ha avaluat l'impacte de la COVID-19 en la TEC, concretament en la TEC-c/m.

2.2. Objectius específics i hipòtesis:

Estudi 1

Objectius:

1. Avaluar i actualitzar l'ús de la TEC a Catalunya respecte al nombre de pacients, les indicacions i les condicions d'aplicació, així com conèixer l'opinió dels professionals (psiquiatres) sobre la tècnica, respecte a la seva utilitat, l'eficàcia i l'acceptació social.
2. Comparar els resultats de l'ús de la TEC amb les dades prèvies (referents a 1993 i publicades en 1996) i analitzar les possibles diferències.

Hipòtesis:

1. L'ús de la TEC s'ha estès al llarg del territori i la TEC s'aplica d'acord a les principals guies clíniques.
2. Les condicions d'aplicació de la TEC han millorat respecte a la dècada dels 90.

Estudi 2

Objectius:

1. Determinar la definició òptima de la millora precoç o *early improvement* (EI) en la resposta a la TEC aguda bilateral en el TDM, mitjançant l'anàlisi del seu valor com a predictor de la remissió en condicions naturalístiques o de pràctica clínica habitual.
2. Avaluar l'impacte de la millora precoç en el temps fins a la remissió en pacients amb TDM tractats amb TEC aguda.
3. Avaluar l'impacte en la remissió d'altres variables clínicament rellevants.
4. Analitzar les taxes de resposta i remissió globals a la TEC aguda en el tractament del TDM, independentment d'assolir o no la millora precoç.

Hipòtesis:

1. La reducció de la HDRS en les primeres setmanes de tractament és una definició vàlida de millora precoç o *early improvement*. Assolir una millora precoç a la TEC en el TDM és un predictor de remissió clínica al final del tractament agut amb TEC.
2. Els pacients amb TDM que presenten una millora precoç o EI a la TEC remetent abans.
3. Altres variables clíniques poden ser també rellevants en la remissió.
4. Les taxes de resposta i remissió a la TEC bilateral aguda en el TDM són elevades.

Estudi 3

Objectius:

1. Avaluar l'eficàcia del tractament amb TEC-M associada a fàrmacs comparada amb el tractament únicament amb fàrmacs en la prevenció de recidives depressives en pacients amb TDM que han requerit TEC com a tractament agut.
2. Avaluar els símptomes residuals i la tolerabilitat, quant a efectes adversos globals i cognitius, i determinar si existeixen diferències entre ambdós tractaments.
3. Determinar possibles predictors clínics de recidiva.

Hipòtesis:

1. Els pacients tractats amb l'associació de TEC-M i fàrmacs, després de la remissió de l'episodi, recidiven menys que aquells que reben únicament fàrmacs.
2. Els pacients tractats amb TEC-M associada a fàrmacs tenen menys símptomes residuals. La TEC-M associada a fàrmacs és una estratègia segura i ben tolerada. No existeixen dèficits neuropsicològics associats a la TEC-M.
3. Els pacients amb major recurrència (més episodis previs) tenen més risc de recidiva.

Estudi 4

Objectius:

1. Estudiar l'evolució dels pacients als que se'ls ha retirat la TEC-c/m, respecte a les recidives i el temps fins a la recidiva.
2. Analitzar possibles factors clínics associats a la recidiva per tal de trobar o identificar possibles grups de risc.

Hipòtesis:

1. Els pacients tractats amb TEC-c/m tenen un alt risc de recaure al discontinuar el tractament, sobretot en els primers mesos de la retirada.

2. Algunes variables clíniques, com el nombre d'episodis previs, prediuen el risc de recidiva al retirar la TEC-c/m.

Estudi 5

Objectius:

1. Estudiar l'evolució dels pacients que es trobaven en un programa de TEC-c/m, quan aquest es va haver d'aturar en context de la pandèmia COVID-19.
2. Analitzar els possibles factors de risc per a la descompensació.
3. Analitzar els possibles costos de la discontinuació del programa de TEC-c/m, per tal de considerar-ho en futurs plans de contingència.

Hipòtesis:

1. Entre el 40-50% dels pacients als que se'ls discontinua la TEC-c/m presenten una recidiva o hauran de reiniciar la TEC-c/m. Majoritàriament les descompensacions (o la necessitat de reiniciar la TEC-c/m per signes primerencs de descompensació) es presentaran en els primers mesos de la discontinuació.
2. Els pacients que reben la TEC-c/m en una freqüència inferior a un mes i aquells amb un major nombre d'episodis previs tenen més risc de descompensar-se o necessitat de reiniciar la TEC-c/m.
3. Aturar el programa de TEC-c/m pot comportar un augment de costos.

MÈTODES

3. MÈTODES

En aquest apartat es descriuen els aspectes metodològics, de forma detallada, per a cada un dels estudis que conformen aquest treball de tesi. Es descriuen les característiques dels treballs, quant al tipus d'estudi realitzat (disseny de l'estudi), el procediment i les característiques de la mostra (com s'ha dut a terme el reclutament dels participants, la descripció de les característiques clíniques i les mesures psicomètriques recollides -si s'escau-, i la descripció o protocol del tractament, si s'escau), així com un resum de l'anàlisi estadística realitzada o emprada a cada estudi. A l'annex 2 es fa una breu descripció de les escales clíniques i instruments psicomètrics administrats en algun dels treballs de la tesi (concretament als estudis 2 i 3).

3.1. Estudi 1

Disseny/tipus d'estudi: Enquesta transversal a les unitats d'hospitalització de psiquiatria d'adults de Catalunya, a data de novembre de 2011.

Procediment: Es va realitzar una enquesta a les unitats d'hospitalització de psiquiatria d'adults de Catalunya, tant d'hospitals generals com hospitals monogràfics, del sector públic i privat, identificades a través del Servei Català de la Salut (n = 27 unitats). Es va fer arribar, als caps de servei de les unitats o als responsables de les Unitats de TEC, en cas d'existir-hi, una carta amb els objectius de l'estudi i un qüestionari estructurat, a través del correu electrònic. Per a l'elaboració del **qüestionari** es va revisar i adaptar l'usat per Bernardo i cols. (Bernardo i cols., 1996). El qüestionari final (veure annex 1) es va compondre, finalment, de 30 preguntes sobre diferents aspectes de la TEC: determinar si s'usava o no la TEC, i els motius per a no administrar-la en cas de resposta negativa. En cas de resposta afirmativa, la resta de preguntes recollien dades sobre: a) qüestions tècniques i condicions d'aplicació de la TEC, b) dades de l'activitat de l'any 2010: nombre de pacients que havien rebut TEC (freqüència d'administració de la TEC, taxa de pacients/any), nombre de sessions realitzades durant l'any 2010, i les seves indicacions, c) disponibilitat de la TEC de manteniment, i d) opinió del psiquiatre

que proporcionava les dades. El treball de camp es va desenvolupar entre el novembre de 2011 i l'agost de 2012, mitjançant 4 rondes, a través del correu electrònic.

Anàlisi estadística: Anàlisi descriptiva de les dades. Les dades es van presentar com a freqüències i com a percentatges absoluts (%). Es va realitzar una anàlisi comparativa descriptiva amb les dades reportades en 1996.

Per a l'anàlisi es va usar el programa SPSS per a Windows v. 15.0 (SPSS, Chicago).

3.2. Estudi 2

Disseny/tipus d'estudi: Estudi prospectiu, naturalístic.

Procediment. Descripció dels participants, protocol del tractament, variables clíniques i instruments psicòmètrics utilitzats, i mesures de seguiment:

Participants

Els pacients participants van ser reclutats al Servei de Psiquiatria de l'Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) durant el període comprès entre maig de 2006 i desembre de 2009. Els criteris d'inclusió van ser els següents: 1) edat major de 18 anys, 2) criteris diagnòstics per a TDM (unipolar), segons DSM-IV-TR (APA, 2000) als que s'indicava TEC aguda com a tractament de l'episodi índex. Es van excloure els pacients que presentaven altres trastorns comòrbids en l'eix I o II (excepte dependència de la nicotina) o patologia neurològica. Es van incloure a l'estudi un total de 89 pacients. Es van retirar dos casos per manca de dades, pel que la mida total de la mostra analitzada va ser, finalment, de 87 pacients. Es va obtenir el consentiment informat de tots els participants. L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'HUB i tots els procediments es van dur a terme d'acord amb les directrius de la Declaració d'Hèlsinki.

Protocol del tractament (TEC)

La TEC s'aplicava segons el protocol estàndard de l'HUB, en conformitat amb el *Consenso español sobre TEC* (SEP, 1999) i amb el *Task Force on ECT* de l'APA (APA, 2001), i s'administrava combinada amb fàrmacs. La indicació de la TEC fou realitzada

per l'equip mèdic responsable del pacient, així com l'elecció del tractament farmacològic (al tractar-se d'un estudi naturalístic, la inclusió en l'estudi no va influir en l'elecció del tractament farmacològic, ni en la indicació de la TEC, ambdues realitzades segons el criteri clínic). Per a l'aplicació de la TEC, l'anestèsia es va induir amb tiopental per via intravenosa (2-2.5 mg/kg) i per a la relaxació muscular es va utilitzar la succinilcolina (0.5-1 mg/kg). Els pacients eren preoxigenats i després, quan presentaven una relaxació muscular adequada, eren ventilats manualment, amb oxigen al 100%, a través d'una mascareta, segons el procediment habitual. La TEC es va administrar mitjançant un dispositiu de corrent constant de pols breu, model Thymatron® DGx i System IV (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA); l'amplitud de pols va ser d'1 ms en el 90.8% dels pacients, i de 0.5 ms en la resta de pacients. L'emplaçament dels elèctrodes fou bilateral, concretament bifrontotemporal. La càrrega d'estímul inicial es va establir segons el "mètode de la meitat de l'edat" (Petrides i Fink, 1996; APA, 2001). El tractament es va administrar amb una freqüència de tres sessions a la setmana. Es va considerar una crisi òptima aquella amb una durada de 20 o més segons, mesurada per la convulsió motora o electroencefalogràfica; si la durada era inferior, la càrrega de l'estímul es va augmentar (un 10%) en la següent sessió. El nombre total de sessions de TEC aguda (durada del tractament o curs de TEC) es va establir segons el criteri clínic del psiquiatre tractant: fins que a la recuperació de l'episodi (és a dir, fins a la remissió) o fins que el pacient havia assolit un *plateau* de resposta. No es va preestablir un nombre màxim de sessions de TEC; tots els pacients van rebre més de 6 sessions de TEC abans de ser considerats "no remitidors".

Variables clíniques, instruments psicomètrics i mesures de seguiment

La gravetat dels símptomes depressius va ser avaluada mitjançant la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS o HAM-D) de 21 ítems, administrada per un avaluador clínic expert, entrenat específicament. La HDRS s'administrava abans d'iniciar la TEC, setmanalment durant el curs de TEC, i al finalitzar el curs de TEC (després de l'última sessió de TEC); l'avaluació es realitzava almenys 24 hores després de l'administració del tractament. Per a l'exploració de la nostra anàlisi principal, es van utilitzar, com a possibles predictors, les reduccions de HDRS (%) després de la setmana 1 i 2 de tractament amb TEC. Posteriorment, es va definir la millora precoç o *early improvement* (EI) tal com es proposava en estudis previs (Henkel i cols., 2009; Kok i cols., 2009; Lin i cols., 2016; Szegedi i cols., 2003; Vermeiden i cols., 2015): com una reducció de la

HDRS del 20%, 25%, 30% i 35% en el millor moment del tractament o **punt temporal** determinat en l'anàlisi principal (setmana 1 o 2). La **resposta** es va definir com una reducció de la puntuació basal de la HDRS de $\geq 50\%$ en 2 avaluacions consecutives. Els pacients es van considerar “no responedors” quan al final de l'avaluació no complien els criteris de resposta. La **remissió** es va definir com una puntuació de la HDRS de ≤ 7 en 2 avaluacions consecutives (Frank i cols., 1991).

Es van recollir dades demogràfiques, dades clíniques de l'episodi i del curs del trastorn, i dades sobre el tractament. Respecte a les variables clíniques, l'estat funcional es va avaluar mitjançant la *Global Assessment of Function* (GAF; (APA, 1987)). A més, es van recollir dades sobre: i) edat d'inici del trastorn; ii) durada de l'episodi índex o actual; iii) durada total del trastorn; iv) presència de símptomes melancòlics i psicòtics mitjançant els especificadors de depressió major del DSM-IV-TR; v) alteracions de la psicomotricitat mesurades pel sistema CORE (Parker i Hadzi-Pavlovic, 1996); vi) resistència al tractament avaluada per l'índex de Thase and Rush (Thase i Rush, 1997; els pacients amb una puntuació de 3 o superior es van considerar resistents al tractament (Okazaki i cols., 2010)); i vii) tractament farmacològic concomitant durant el curs de TEC aguda. També es van recollir dades sobre l'aplicació de la TEC (durada de la convulsió, amplitud del pols, nombre total de sessions administrades, càrrega o dosi total administrada).

Anàlisi estadística: Les taxes de resposta i remissió es van determinar com a freqüències en percentatges (%). Les potencials diferències demogràfiques i clíniques entre els “responedors” vs. els “no responedors” i entre els “remitidors” vs. els “no remitidors” es van explorar mitjançant la prova Chi-quadrat o la prova exacta de Fisher (per a variables qualitatives) i mitjançant la prova T d'Student o la prova U de Mann-Whitney (per a variables quantitatives). Les dades es van presentar com a mitjana per a les variables contínues (o com a mediana, quan fou necessari) i com a percentatge per a les variables categòriques. Es van testar les diferències en el percentatge de la millora de la HDRS a la setmana 1 i 2 del tractament entre els grups per tal d'identificar el “punt temporal” que millor predigués la remissió o als pacients “remitidors” (setmana 1 o 2).

Per tal d'assolir el nostre objectiu es van dur a terme anàlisis per permetre quantificar la capacitat del “punt temporal” per a identificar els “remitidors” dels “no remitidors”. Això es va realitzar introduint el percentatge de millora de la HDRS a la setmana 1 i 2 a

una corba ROC. Es va obtenir i analitzar l'àrea sota la corba (AUC). Posteriorment, es van utilitzar les definicions de millora precoç o EI definides en estudis anteriors (reducció del 20%, 25%, 30% i 35% en la puntuació basal de la HDRS) i es van estudiar en relació als següents índexs (proves diagnòstiques): sensibilitat (S = proporció de “remitidors” que es van classificar correctament com a pacients amb EI o “*early improvers*”), especificitat (E = proporció de “no remitidors” que van ser classificats correctament com a pacients sense EI “*early non-improvers*”), valor predictiu positiu (VPP = proporció de pacients amb EI o “*early improvers*” que finalment van ser “remitidors” –van presentar remissió–), valor predictiu negatiu (VPN = proporció de pacients sense EI “*early non-improvers*” que finalment van ser “no remitidors” –no van presentar remissió–), i proporció de pacients correctament classificats (PCC). L'exploració d'aquests índexs, juntament amb l'anàlisi de ROC, van permetre identificar el millor “predictor de remissió” després del tractament amb TEC entre els proposats anteriorment (definició més òptima d'EI per a la nostra mostra).

Finalment, es van realitzar dues anàlisis complementàries per a obtenir una descripció més completa del millor “predictor de remissió” identificat: 1) Es va realitzar una anàlisi de supervivència utilitzant el mètode Kaplan-Meier i el test de log-rank per a estimar el temps fins a la remissió entre els “*early improvers*” vs. “*early non-improvers*”. 2) Es va realitzar un model de regressió logística per a explorar el possible impacte de variables clínicament rellevants en la remissió; l'elecció d'aquestes variables candidates es va fer a partir dels nostres resultats en l'anàlisi bivariada i de la revisió de la literatura prèvia (Haq i cols., 2015).

Per a l'anàlisi de les dades es va utilitzar el programa SPSS per a Windows v. 19.0 (SPSS, Chicago). La significació estadística es va definir com a $p < 0.05$ (bilateral).

3.3. Estudi 3

Disseny/tipus d'estudi: Assaig clínic (*EudraCT number* 2007-007166-37), pragmàtic, simple cec, multicèntric, aleatoritzat amb dos grups paral·lels. L'assaig fou registrat a www.clinicaltrials.gov (NCT01305707).

Procediment. Descripció dels participants, protocol del tractament, variables clíniques i instruments psicomètrics utilitzats, i mesures de seguiment:

Participants

Els pacients participants van ser reclutats, de forma consecutiva, als Serveis de Psiquiatria dels dos centres participants (l'HUB i l'Hospital Universitari Parc Taulí), durant el període comprès entre el 30 de juliol de 2009 i el 31 de desembre de 2014 (n = 37).

Els criteris d'inclusió van ser els següents: pacients adults amb: 1) criteris diagnòstics per a TDM (unipolar), segons DSM-IV-TR (APA, 2000), que havien requerit TEC aguda com a tractament de l'episodi índex (la indicació de la TEC era clínica, d'acord amb el *Task Force on ECT* de l'APA (APA, 2001) i el *Consenso español sobre TEC* (SEP, 1999)), 2) haver assolit la remissió clínica: la remissió es va definir com una puntuació de la HDRS ≤ 7 en 2 mesures consecutives (Frank i cols., 1991), 3) tenir capacitat per a proporcionar el consentiment informat, i 4) les dones en edat fèrtil havien d'utilitzar mètodes anticonceptius acceptats mèdicament.

Es van excloure els pacients participants en cas de: 1) trastorn comòrbid en l'eix I o II (excepte dependència de la nicotina), 2) estar inclòs en un programa de TEC-M, 3) haver rebut TEC en els darrers 3 mesos, i 4) embaràs o lactància.

Es va obtenir el consentiment informat de tots participants. L'estudi va ser aprovat pels Comitès Ètics de l'HUB i de l'Hospital Universitari Parc Taulí, i tots els procediments es van dur a terme d'acord amb les directrius de la Declaració d'Hèlsinki.

Els pacients es van assignar aleatòriament a un dels dos grups de tractament: 1) Grup M-Pharm/ECT: farmacoteràpia associada a TEC-M durant 9 mesos, o 2) Grup M-Pharm: farmacoteràpia sola. En els dos grups, la farmacoteràpia va ser la usada durant la fase aguda. L'aleatorització es va realitzar a través d'una llista de permutacions.

Els pacients van ser seguits durant 9 mesos, durant el període actiu de tractament amb TEC-M, i després durant 6 mesos més, fins a completar un total de 15 mesos de seguiment. Les visites de seguiment (16) es van produir a la setmana 0 (visita basal), setmanalment (visites 1-4), quinzenalment (visites 5-8) i mensualment (visites 9-14). Les dues darreres visites de seguiment (visites 15 i 16) es van realitzar trimestralment.

Si el pacient presentava una recaiguda o una recurrència, es van realitzar les visites addicionals necessàries, segons el criteri clínic. En cas de recidiva, es permetia qualsevol canvi en el tractament, inclosa la realització de TEC, independentment del grup de tractament assignat (tots els pacients de l'estudi sempre van rebre el tractament més adequat en funció del seu estat clínic).

Protocol del tractament (TEC-M i farmacoteràpia)

La TEC-M es va administrar segons el següent calendari de sessions (SEP, 1999): TEC setmanal durant 4 setmanes (4 sessions), TEC quinzenal durant 2 mesos (4 sessions) i TEC mensual durant 6 mesos (6 sessions), fins a completar un total de 14 sessions en 9 mesos. La TEC-M es va administrar a través del dispositiu model Thymatron® DGx i System IV (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA). L'emplaçament dels elèctrodes fou bilateral (bifrontotemporal). L'anestèsia es va induir, segons el centre, amb tiopental (2-2.5 mg/kg) o propofol (0.75-1 mg/kg) per via intravenosa, i es va utilitzar la succinilcolina (0.5-1 mg/kg) per a la relaxació muscular. Els pacients eren preoxigenats i després, quan aquests presentaven una relaxació muscular adequada, eren ventilats manualment, amb oxigen al 100%, a través d'una mascareta, segons el procediment habitual. La dosi d'estímul administrada a la primera sessió de TEC-M va ser l'usada al final de la TEC aguda. La dosi mitjana (DE) de l'estímul durant la TEC-M fou de 258.0 (98.3) mC, amb una amplitud de pols d'1 ms en tots els pacients. La durada mitjana de les convulsions EEG fou de 37.1 (7.9) segons.

Pel que fa al tractament farmacològic, la inclusió a l'estudi no va influir en l'elecció del tractament farmacològic. En ambdós grups, es va continuar, durant el seguiment, el tractament farmacològic prescrit pel psiquiatre tractant durant la fase aguda. Tots els pacients van rebre tractament individualitzat i es van permetre tots els fàrmacs. En el global de la mostra, la farmacoteràpia concomitant va consistir en antidepressius (100%), antipsicòtics (63.9%), benzodiazepines (69.4%), i liti (2.8%).

Variables clíniques, instruments psicòmètrics i mesures de seguiment

Es van recollir dades demogràfiques, dades clíniques del curs del trastorn i de l'episodi índex, i dades sobre la TEC-M i el tractament farmacològic (gènere i edat, edat d'inici, nombre d'episodis previs i durada del trastorn, durada de l'episodi índex, medicació concomitant, dades sobre el curs de TEC aguda i de la TEC-M, incloent el nombre de

sessions de TEC administrades a l'episodi d'índex i els paràmetres de la TEC, com l'amplada de pols, la durada de la convulsió i la càrrega o dosi administrada).

El principal instrument utilitzat per avaluar els símptomes depressius va ser la HDRS, el qual era administrat en el moment basal i en cada visita per un avaluador cec. El protocol de l'estudi en el moment basal també incloïa: i) presència de símptomes melancòlics, psicòtics i catatònics mitjançant els especificadors de depressió major del DSM-IV-TR; ii) alteracions de la psicomotricitat mesurades pel sistema CORE (Parker i Hadzi-Pavlovic, 1996); iii) resistència al tractament avaluada per l'índex de Thase and Rush (Thase i Rush, 1997): els pacients amb una puntuació de 3 o superior es van considerar resistents al tractament (Okazaki i cols., 2010); iv) estat funcional avaluat mitjançant la GAF (APA, 1987); v) gravetat i milloria clínica avaluada per la *Clinical Global Impression* (CGI-S i CGI-M; Guy, 1976); vi) adherència al tractament a través del *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ; Knobel i cols., 2002); vii) efectes adversos a través de l'escala *Utvalg per a Kliniske Undersogelser* (UKU; Lingjaerd, 1987); viii) funcionament cognitiu global mitjançant la versió espanyola de la *Mini Mental State Examination* (MMSE; Folstein, 1975; Lobo i cols., 1999). A més, el rendiment neurocognitiu es va avaluar mitjançant una extensa bateria de proves, administrada per neuropsicòlegs cecs al tractament assignat (els resultats de dita bateria es presentaran més endavant en un altre treball).

En totes les visites de seguiment, els símptomes depressius van ser avaluats mitjançant la HDRS, i la gravetat i la milloria clínica a través de l'escala CGI. També es van recollir els efectes adversos (UKU) i l'adherència al tractament (SMAQ). En les visites 14 i 16, es va avaluar el funcionament cognitiu mitjançant el MMSE i es va administrar la bateria neurocognitiva.

La variable eficàcia va ser la taxa de recidives en cada grup als 9 mesos i el temps fins a l'aparició de la recidiva. Es va definir **recidiva** com una puntuació de la HDRS de 15-17 en dues mesures consecutives o una puntuació de la HDRS ≥ 18 en una visita.

Anàlisi estadística: Es va realitzar una anàlisi descriptiva de la mostra. Les possibles diferències, demogràfiques i clíniques, en el moment basal, entre els dos grups de tractament, es van analitzar mitjançant la prova Chi-quadrada o la prova exacta de Fisher (per a variables qualitatives) i la prova T d'Student o la prova U de Mann-

Whitney (per a variables quantitatives). Les variables categòriques es van presentar com a freqüències i percentatges absoluts (%), i les variables quantitatives com a mitjana (desviació estàndard) o mediana, segons fos necessari. Es va aplicar la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples.

S'ha dut a terme una anàlisi per Intenció de Tractar ($n = 35$). Els valors que faltaven, degut a sortides prematures, es van completar mitjançant la tècnica del LOCF (*last observation carried forward*), imputant el darrer valor conegut de la variable principal per a la resta de temps posteriors per a dita variable; per a la resta de variables no es van imputar els valors que faltaven (procediment ADO -*Available Data Only*-).

L'anàlisi principal es va realitzar als 9 mesos (finalització de la TEC-M): es va estimar, en cada grup de tractament, la taxa de recidives, determinada com a freqüència en percentatge (%). Es va realitzar una anàlisi de supervivència segons el mètode Kaplan-Meier i test de log-rank per a estimar el temps fins a la recidiva. El factor principal s'ha considerat la variable tractament. Es van realitzar models de riscos proporcionals (Cox): en primer lloc es va realitzar una anàlisi de Cox univariada per a identificar els factors potencialment influents o contribuents en la recidiva. En un segon pas, aquelles variables van mostrar una associació significativa en l'anàlisi univariada ($p < 0.05$) es van introduir com a factors d'ajust en un model de regressió de Cox multivariada, juntament amb la variable o factor principal (tractament).

Finalment, es van realitzar 3 anàlisis complementàries: 1) determinació de la taxa de recidives als 15 mesos (final del seguiment), com a freqüència en percentatge (%), i del temps fins a la recidiva (mètode Kaplan-Meier i test de log-rank). 2) Avaluació de l'evolució, al llarg dels 15 mesos, dels símptomes depressius (HDRS) i de la gravetat clínica (escala CGI-S), mitjançant un model lineal general (MLG), per tal d'analitzar l'efecte dels factors intra-subjectes (temps i interacció entre el temps i la branca o grup de tractament) i el factor entre-subjectes (branca o grup de tractament). 3) Anàlisi de possibles diferències entre grups de tractament respecte els efectes adversos (UKU) i la funció cognitiva (MMSE), mitjançant la prova T d'Student o la prova T per a mostres repetides, segons procedeixi.

Per a l'anàlisi de les dades es va utilitzar el programa SPSS per a Windows v. 19.0 o superior (SPSS, Chicago). La significació estadística es va definir com a $p < 0.05$ (bilateral).

3.4. Estudi 4

Disseny/tipus d'estudi: Estudi retrospectiu.

Procediment. Descripció dels participants, protocol del tractament, variables clíniques i mesures de seguiment:

Participants

Es van incloure, de forma retrospectiva, els pacients, majors de 18 anys, als que se'ls havia discontinuat la TEC-c/m, durant el període comprès entre el gener de 2009 i el desembre de 2016, a l'Hospital Universitari Parc Taulí (n = 85). Per a l'estudi es va considerar TEC-c/m com la realització de TEC durant al menys un mes després de la recuperació clínica del pacient amb un curs de TEC aguda. Es van considerar 2 possibles motius per a la retirada o discontinuació de la TEC-c/m: 1) remissió igual o superior a 6 mesos; i 2) altres motius, com la retirada del consentiment per part del pacient, o la retirada del tractament per altres raons mèdiques, com l'augment del risc anestèsic, l'aparició de complicacions somàtiques intercurrents o durant el procediment, o la intolerància cognitiva objectiva. En aquells pacients als que se'ls havia discontinuat la TEC-c/m en més d'una ocasió durant el període de l'estudi (n = 7), únicament es va considerar per a l'anàlisi la primera discontinuació. Es van excloure, al no disposar de dades de seguiment, 5 pacients: per trasllat a país d'origen (n = 1), ingrés a una unitat de llarga estada d'altre sector (n = 1), defunció per altre motiu mèdic al poc temps de discontinuar la TEC-c/m (n = 3). Finalment, es van incloure 73 pacients. El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic de l'Hospital Universitari Parc Taulí.

Protocol del tractament (TEC-c/m)

La indicació de la TEC-c/m havia estat establerta segons criteri clínic, d'acord amb les guies disponibles (APA, 2001; SEP, 1999). La TEC va ser aplicada mitjançant el dispositiu model Thymatron® System IV (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA).

L'emplaçament dels elèctrodes fou bilateral (bifrontotemporal). El procediment anestèsic fou tal i com s'ha explicat en els estudis 2 i 3. La dosi d'estímul administrada a la primera sessió de TEC-c/m fou l'usada al final de la TEC aguda. La TEC-c/m era administrada en intervals setmanals o superiors: la freqüència d'administració de la TEC-c/m era determinada pel psiquiatra referent, ajustant-la individualment, segons l'evolució clínica del pacient i la tolerància al tractament, segons el procediment habitual (APA, 2001; SEP, 1999). Tots els pacients rebien tractament farmacològic, durant i després de la TEC-c/m.

Variables clíniques i mesures de seguiment

Les dades van ser recollides mitjançant la revisió de les històries clíniques. El temps mínim de seguiment dels pacients va ser de 12 mesos. La **recidiva** es va definir com la necessitat d'ingrés hospitalari a la unitat de psiquiatria o la necessitat de rebre un nou curs de TEC aguda (en règim d'ingrés o en règim ambulatori; es va considerar un nou curs de TEC aguda a la necessitat d'incrementar la freqüència de sessions de TEC a 2-3 sessions a la setmana, sense determinar un nombre mínim de sessions); el suïcidi també es va considerar recidiva. La data de la recidiva, en els casos en els que aquesta no es va poder determinar, es va estimar com la data d'ingrés, o la data d'inici de la TEC aguda ambulatoria, o la data del suïcidi.

Es van recollir dades demogràfiques (edat i gènere) i clíniques (diagnòstic, presència de símptomes psicòtics, edat d'inici i durada del trastorn, nombre d'episodis previs, ús de TEC en el passat (nombre de cursos previs de TEC aguda i ús de TEC-c/m al llarg de l'evolució), dades de la TEC-c/m (motiu i data de la retirada de la TEC-c/m, edat en el moment de la discontinuació, durada total de la TEC-c/m, nombre de sessions de TEC-c/m, interval entre sessions de TEC-c/m en el moment de la retirada, programa usat per a l'aplicació de la TEC-c/m), i dades del tractament farmacològic (tipus de fàrmacs usats -antidepressius, antipsicòtics, benzodiazepines i/o eutimizants-).

Anàlisi estadística: Es va realitzar una anàlisi descriptiva de la mostra. Les dades es van presentar com a mitjana (desviació estàndard) per a les variables quantitatives (o mediana, quan fos necessari) i com a freqüències absolutes i percentatges (%) per a les variables categòriques. La taxa de recidives es va determinar com a freqüència en percentatge (%).

Es va realitzar una anàlisi de supervivència segons el mètode Kaplan-Meier i test de log-rank per a estimar el temps fins a la recidiva. Es va realitzar una anàlisi de Cox (univariada) per a identificar els factors potencialment influents o contribuents en la recidiva. Aquelles variables que van mostrar una associació en l'anàlisi univariada ($p < 0.05$) es van introduir en un model de regressió de Cox multivariada.

Per a l'anàlisi de les dades es va utilitzar el programa SPSS per a Windows v. 19.0 (SPSS, Chicago). Es va considerar estadísticament significatiu un valor $p < 0.05$ (bilateral).

3.5. Estudi 5

Disseny/tipus d'estudi: Estudi prospectiu observacional d'una cohort, en condicions de la vida real.

Procediment. Descripció dels participants, protocol del tractament, variables clíniques i mesures de seguiment:

Participants

Es van incloure tots els pacients que es trobaven en el programa de TEC-M (TEC-c/m) a l'Hospital Universitari Parc Taulí en el moment que l'aplicació de la TEC es va haver d'aturar a l'hospital, per la pandèmia COVID-19, el 18 març de 2020 ($n = 33$). Els pacients van ser seguits des del moment de la interrupció de la TEC fins el 15 de gener de 2021. L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic de l'Hospital Universitari Parc Taulí. S'ha recollit el consentiment informat dels participants.

Protocol del tractament (TEC-c/m)

La indicació de la TEC-c/m havia estat establerta segons criteri clínic, d'acord amb les guies disponibles (APA, 2001; SEP, 1999; SEPB, 2018). La TEC va ser aplicada mitjançant el dispositiu model Thymatron® System IV (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA). L'emplaçament dels elèctrodes fou bilateral (bifrontotemporal) en gairebé tots els pacients. El protocol del tractament s'explica, de forma detallada, en l'estudi 4.

Variables clíniques i mesures de seguiment

Es van recollir dades demogràfiques (edat i gènere) i clíniques (diagnòstic, i nombre d'episodis previs en els darrers 5 anys), i dades sobre la TEC-c/m (edat en el moment de la interrupció, durada de la TEC-c/m, interval entre sessions o freqüència d'administració de la TEC-c/m en el moment de la suspensió, data de la darrera sessió de TEC-c/m, i data del reinici de la TEC-c/m en cas de que aquesta es reiniciés).

La **recidiva** es va definir com la necessitat d'ingrés hospitalari o la necessitat d'un nou curs de TEC aguda. La TEC-c/m també es va restablir en els casos d'aparició de signes primerencs de recaiguda. En algun cas, la TEC-c/m també es va restablir a petició del pacient o sota criteri del psiquiatre responsable, malgrat que el pacient no presentés signes de recidiva.

Anàlisi estadística: Es va realitzar una anàlisi descriptiva de la mostra. Les dades es van presentar com a mitjana (desviació estàndard) per a les variables quantitatives (o mediana, quan fos necessari) i com a freqüències absolutes i percentatges (%) per a les variables categòriques. Es va realitzar una anàlisi de supervivència mitjançant el mètode Kaplan-Meier per a estimar el temps fins a l'esdeveniment (és a dir, la recaiguda clínica completa o l'aparició de signes primerencs de descompensació que van comportar reiniciar la TEC-c/m) i una anàlisi univariada de Cox per a identificar els factors que podien contribuir o influir en la descompensació clínica. Aquelles variables que van mostrar una associació significativa en l'anàlisi univariada ($p < 0.05$) es van introduir en un model de regressió multivariada de Cox.

Es va fer una estimació de costos, determinant els "estalvis" econòmics derivats de les sessions TEC-c/m que no es van realitzar durant el període en què la TEC no va estar "disponible" a l'hospital, així com una estimació del cost dels dies d'ingrés (en cas d'ingrés) i del nombre de sessions de TEC addicionals (tant de TEC aguda com de les sessions "extres" de TEC-c/m derivades de la discontinuació). També es va fer una estimació de les "sessions estalviades" dels pacients que fins a la data del final del seguiment no havien reiniciat la TEC-c/m i s'havien mantingut estables.

Les dades es van analitzar mitjançant el programa SPSS per a Windows v. 25.0 (SPSS, Chicago). Es va considerar estadísticament significatiu un valor $p < 0.05$ (bilateral).

RESULTATS

4. RESULTATS

4.1. Estudi 1

4.1.1. Publicació:

Erika Martínez-Amorós, Verònica Gálvez, Narcís Cardoner, Diego J. Palao, Miquel Bernardo, Mikel Urretavizcaya.

Electroconvulsive therapy practice in Catalonia: a survey study comparing data from 1993 and 2010. J ECT. 2015 Mar;31(1):43-9.

doi: 10.1097/YCT.0000000000000150.

Factor d'impacte (2015): 1.833 (2on quartil, *Psychiatry and Mental Health*; Q3 *Psychiatry*).

4.1.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats:

Objectius:

1. Avaluar i actualitzar l'ús de la TEC a Catalunya respecte al nombre de pacients, les indicacions i les condicions d'aplicació, així com conèixer l'opinió dels professionals (psiquiatres) sobre la tècnica, respecte a la seva utilitat, l'eficàcia i l'acceptació social.
2. Comparar els resultats de l'ús de la TEC amb les dades prèvies (referents a 1993 i publicades en 1996) i analitzar les possibles diferències.

Hipòtesis:

1. L'ús de la TEC s'ha estès al llarg del territori i la TEC s'aplica d'acord a les principals guies clíniques.
2. Les condicions d'aplicació de la TEC han millorat respecte a la dècada dels 90.

Resum dels resultats:

- 1.1. Es van obtenir dades de 25 de les 27 unitats enquestades (92.6% de les unitats). La TEC es realitzava en 20 d'aquestes unitats (80%). A Catalunya, al 2010, 866 pacients

van rebre TEC (taxa d'aplicació de 1.15 per 10,000 habitants) i es van realitzar un total de 10,769 sessions. En totes les unitats, la TEC s'aplicava mitjançant aparells de pols breu i s'administrava combinada amb fàrmacs. La principal indicació fou la depressió, l'anestèsic més usat fou el propofol, i en la majoria de les unitats es recollia la durada de la crisi. En totes les unitats es recollia el consentiment informat. Destacava un notable consens respecte les indicacions i les condicions d'aplicació.

1.2. El 95% dels psiquiatres enquestats considerava que la TEC encara tenia una imatge negativa entre alguns professionals de la salut, malgrat l'eficàcia demostrada. Tots els enquestats consideraven que la TEC era un tractament eficaç i també reportaven que l'acceptació de la TEC millorava, entre pacients i familiars, després dels resultats.

2. La TEC ha experimentat modificacions en el patró d'ús respecte a la dècada dels noranta: la seva utilització s'ha incrementat i estès a Catalunya (major taxa de centres apliquen la TEC, major nombre de pacients que reben TEC), i algunes condicions d'aplicació han estat modificades o actualitzades, en major concordança amb les directrius de bona pràctica establertes a les guies clíniques actuals.

A continuació es presenta el treball, publicat al *Journal of Electroconvulsive Therapy*.

Paper 1

<http://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000150>

4.2. Estudi 2

4.2.1. Publicació:

Erika Martínez-Amorós, Ximena Goldberg, Verònica Gálvez, Aida de Arriba-Arnau, Virginia Soria, José M. Menchón, Diego J. Palao, Mikel Urretavizcaya, Narcís Cardoner.

Early response as a predictor of final remission in Major Depressive Disorder: New insights in electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2018 Aug 1;235:169-175.

doi: 10.1016/j.jad.2018.03.014.

Factor d'impacte (2018): 4.084 (1er quartil, *Psychiatry and Mental Health*; Q1 *Psychiatry*).

4.2.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats:

Objectius:

1. Determinar la definició òptima de la millora precoç o *early improvement* (EI) en la resposta a la TEC aguda bilateral en el TDM, mitjançant l'anàlisi del seu valor com a predictor de la remissió en condicions naturalístiques o de pràctica clínica habitual.
2. Avaluar l'impacte de la millora precoç en el temps fins a la remissió en pacients amb TDM tractats amb TEC aguda.
3. Avaluar l'impacte en la remissió d'altres variables clínicament rellevants.
4. Analitzar les taxes de resposta i remissió globals a la TEC aguda en el tractament del TDM, independentment d'assolir o no la millora precoç.

Hipòtesis:

1. La reducció de la HDRS en les primeres setmanes de tractament és una definició vàlida de millora precoç o *early improvement*. Assolir una millora precoç a la TEC en el TDM és un predictor de remissió clínica al final del tractament agut amb TEC.
2. Els pacients amb TDM que presenten una millora precoç o EI a la TEC remetent abans.
3. Altres variables clíniques poden ser també rellevants en la remissió.

4. Les taxes de resposta i remissió a la TEC bilateral aguda en el TDM són elevades.

Resum dels resultats:

1. El % de millora de la HDRS (o HAM-D) a la setmana 2 de tractament amb TEC aguda mostrava una capacitat discriminativa major per a predir la remissió que el % de millora a la setmana 1, amb una AUC de 0.719 (IC 95%, 0.6-0.84; $p < 0.001$). Es va identificar una reducció del 30% en la puntuació de la HDRS a la setmana 2 com la definició òptima de millora precoç o EI, amb una sensibilitat del 76% i una especificitat del 67%.

2. A la nostra mostra, una reducció del 30% de la puntuació HDRS a la setmana 2 del tractament amb TEC va ser el millor predictor de remissió. Els pacients amb EI (mesurada com la reducció del 30% en la HDRS a la setmana 2) presentaven menor temps fins a la remissió (29 vs. 47 dies; $p < 0.001$). Els pacients amb EI, a més, tenien, respecte els pacients sense EI, menys símptomes residuals i una millor funcionalitat després del curs de TEC aguda, de forma significativa (HDRS 3 vs. 7; $p = 0.001$, i GAF 75 vs. 70; $p = 0.008$).

3. Una durada de l'episodi depressiu inferior, haver assolit una millora precoç i en menor mesura, una menor gravetat de la depressió al inici del tractament (mesurada amb la HDRS), es van associar significativament a la remissió en el model de regressió logística.

4. Les taxes de resposta i remissió del TDM a la TEC aguda, a la nostra mostra, van ser del 95.4% i del 75.9%, respectivament.

A continuació es presenta el treball, publicat al *Journal of Affective Disorders*.

Paper 2

<http://doi.org/10.1016/j.jad.2018.03.014>

4.3. Estudi 3

4.3.1. Publicació:

Erika Martínez-Amorós, Narcís Cardoner, Verònica Gálvez, Aida de Arriba-Arnau, Virginia Soria, Diego J Palao, José M. Menchón, Mikel Urretavizcaya.

Can the addition of Maintenance Electroconvulsive Therapy to pharmacotherapy improve relapse prevention in severe Major Depressive Disorder? A randomized controlled trial. (Submitted).

4.3.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats:

Objectius:

1. Avaluar l'eficàcia del tractament amb TEC-M associada a fàrmacs comparada amb el tractament únicament amb fàrmacs en la prevenció de recidives depressives en pacients amb TDM que han requerit TEC com a tractament agut.
2. Avaluar els símptomes residuals i la tolerabilitat, quant a efectes adversos globals i cognitius, i determinar si existeixen diferències entre ambdós tractaments.
3. Determinar possibles predictors clínics de recidiva.

Hipòtesis:

1. Els pacients tractats amb l'associació de TEC-M i fàrmacs, després de la remissió de l'episodi, recidiven menys que aquells que reben únicament fàrmacs.
2. Els pacients tractats amb TEC-M associada a fàrmacs tenen menys símptomes residuals. La TEC-M associada a fàrmacs és una estratègia segura i ben tolerada. No existeixen dèficits neuropsicològics associats a la TEC-M.
3. Els pacients amb major recurrència (més episodis previs) tenen més risc de recidiva.

Resum dels resultats:

- 1.1. Es van incloure 37 pacients: 19 (51.4%) a la branca de TEC-M associada a fàrmacs i 18 pacients (48.6%) a la branca de fàrmacs, però finalment, 35 es van considerar

analitzables per Intenció de Tractar. D'aquests, 17 pacients (48.6%) van presentar una recidiva als 9 mesos. El 35.3% dels pacients tractats amb TEC-M associada a fàrmacs van recidivar vs. el 61.1% dels pacients tractats únicament amb fàrmacs, sense diferències significatives entre ambdós grups ($p = 0.127$). Tot i que no es van trobar diferències entre els grups de tractament, el *Number Needed to Treat* (NNT) va ser de 3.87, el que significa que seria necessari tractar 4 pacients amb farmacoteràpia en comparació amb TEC-M associada a fàrmacs per a evitar una recidiva. La mitjana de temps fins a la recidiva va ser de 3.1 ± 1.9 mesos, sense diferències entre els dos grups de tractament (3.4 ± 1.8 mesos en el grup de TEC-M associada a fàrmacs i 2.9 ± 2.1 mesos en el grup de fàrmacs; $p = 0.615$). La mediana de temps fins a la recidiva fou de 3.1 mesos (0.5-6.6 mesos), indicant que el 50% de les recidives en els dos grups es van produir durant els primers 3 mesos. En l'anàlisi de supervivència, el temps lliure de recidiva va ser similar en ambdós grups (test log-rank = 0.093). En l'anàlisi univariada de Cox, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups de tractament ($p = 0.102$; el grup de fàrmacs tenia 2.3 vegades més probabilitats de presentar una recidiva que el grup de TEC-M associada a fàrmacs; IC 95%, 0.85-6.23).

1.2. Al final dels 15 mesos de seguiment, un total de 19 pacients havien presentat una recidiva (54.3%), sense diferències estadísticament significatives entre ambdós grups de tractament ($p = 0.404$).

2. No es van trobar diferències significatives entre els dos grups de tractament en les puntuacions de la HDRS al final del seguiment. No obstant això, les puntuacions de la HDRS van augmentar significativament entre el moment basal i el final del seguiment en la mostra global i en el grup tractat amb fàrmacs. Al final de l'estudi, no hi va haver diferències estadísticament significatives entre els dos grups de tractament, quant als efectes adversos (mesurats mitjançant l'escala UKU), ni tampoc en la funció cognitiva (mesurada mitjançant el MMSE).

3. A la nostra mostra, únicament l'absència de símptomes psicòtics (HR, 3.54; IC 95%, 1.29-9.70; $p = 0.014$) i l'edat (≤ 67 anys; (HR, 3.46; IC 95%, 1.21-9.88; $p = 0,021$)) van influir en la recaiguda; en el model de Cox multivariada, únicament l'absència de símptomes psicòtics semblava influir en la recidiva.

A continuació es presenta el treball que ha estat sotmès al *Brain Sciences*.

Manuscript ID	Journal	Section / Special Issue	Title	Status	Submission Date
brainsci-1254489	Brain Sciences	SI: From Bench to Bedside: Electroconvulsive Therapy on Depression	Can the addition of Maintenance Electroconvulsive Therapy to pharmacotherapy improve relapse prevention in severe Major Depressive Disorder? A randomized controlled trial	Under review	2021-05-25 20:22:14

Paper 3

1 Type of the Paper: Research article

2 **Can the addition of Maintenance Electroconvulsive Therapy to**
 3 **pharmacotherapy improve relapse prevention in severe Major**
 4 **Depressive Disorder? A randomized controlled trial**

5 Erika Martínez-Amorós ^{1,3}, Narcís Cardoner ^{1,3*}, Verònica Gálvez ¹, Aida de Arriba-Arnau ², Virginia Soria ^{2,3}, Diego
 6 J. Palao ^{1,3}, José M. Menchón ^{2,3} and Mikel Urretavizcaya ^{2,3*}

7 ¹ Department of Mental Health, Parc Taulí University Hospital. Institut d'Investigació i Innovació Sanitària
 8 Parc Taulí (I3PT). Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona,
 9 Spain; emartineza@tauli.cat (E.M.-A.); vgalvez@tauli.cat (V.G.); DPalao@tauli.cat (D.J.P.)
 10 ² Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL),
 11 Neurosciences Group - Psychiatry and Mental Health. Barcelona, Spain. Department of Clinical Sciences,
 12 School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; adearriba@bellvitgehospital.cat (A.deA.-A.);
 13 vsoria@bellvitgehospital.cat (V.S.); jmenchon@bellvitgehospital.cat (J.M.M.)
 14 ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Spain
 15 * Correspondence: ncardoner@tauli.cat (N.C.); murretavizcaya@bellvitgehospital.cat (M.U.)

16 **Abstract:** Few systematic evaluations have been performed of the efficacy of electroconvulsive
 17 therapy (ECT) as a relapse prevention strategy in major depressive disorder (MDD). This is a single-
 18 blind, multicenter, randomized controlled trial to compare the efficacy and tolerability of
 19 pharmacotherapy plus maintenance ECT (M-Pharm/ECT) versus pharmacotherapy alone
 20 (M-Pharm) in the prevention of MDD relapse. Subjects with MDD who had remitted with bilateral
 21 acute ECT (n= 37) were randomly assigned to receive M-Pharm/ECT (n= 19; 14 treatments) or
 22 M-Pharm (n= 18) for nine months. The subjects were followed up for 15 months. The main outcome
 23 was relapse of depression, defined as a score of 18 or more on the Hamilton Depression Rating
 24 Scale. At nine months, 35% of the subjects treated with M-Pharm/ECT relapsed, compared with
 61% treated with M-Pharm. No statistically significant differences between groups were indicated
 by either Kaplan-Meier or Cox proportional hazards regression analyses. Subjects without psy-
 chotic features were at higher risk of relapse. There were no statistically significant differences in
 the MMSE scores of the two groups at the end of study. Further studies are now needed to better
 define the indications for M-ECT in order to improve its efficacy as a relapse prevention strategy.

Citation: Lastname, F.; Lastname, F. Title. *Brain Sci.* 2021, 11, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>
 Academic Editor: Firstname Lastname
 Received: date
 Accepted: date
 Published: date

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



Copyright: © 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: electroconvulsive therapy; major depressive disorder; prevention; relapse; recurrence; maintenance

1. Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) is an effective acute treatment in severe forms of depression [1–3]. However, subjects with major depressive disorder (MDD) who have responded to a course of ECT during the acute phase show a high risk of relapse, despite the use of appropriate continuation or maintenance strategies [4]. In fact, nearly 40% of ECT responders can be expected to relapse in the first six months, and roughly 50% by the end of first year [4].

Since the introduction of ECT, the possibility of continuing its application after recovery from the episode has been suggested, with the aim of prolonging improvement after an acute treatment course (*maintenance ECT* [5–7], *prophylactic electroshock* [8,9] or *convulsion dependence* [10]). In this regard, the American Psychiatric Association (APA)

45 considers ECT to be a viable therapeutic option for long-term management of subjects
46 with MDD who required ECT in the acute phase [1]. While the term “continuation ECT”
47 (C-ECT) is often used when the therapy is applied for prevention of relapse in the same
48 depressive episode (i.e., within six months of remission), maintenance ECT (M-ECT) is
49 normally used for recurrence prevention (i.e., prevention of a new episode, beyond these
50 six months). In this paper, however, the term “maintenance ECT (M-ECT)” is used to
51 refer to treatment to prevent both relapse and recurrence.

52 The randomized trials [11–14] and reviews [15–23] carried out in the last years con-
53 cluded that M-ECT may be a good long-term therapeutic alternative in MDD, effective in
54 preventing relapse and recurrence, and able to reduce the number and duration of hos-
55 pital admissions. Positive cost-effectiveness studies also support M-ECT programs
56 [24–26]. Nonetheless, the indication of M-ECT has been questioned by some authors, who
57 stress that the data available on its long-term efficacy and safety are scarce [27].

58 It is well established that ECT is a safe, well-tolerated strategy. Its most common
59 acute adverse effects are headache, nausea, myalgia, dental damage, confusion and cog-
60 nitive effects [1,28]. Most of these adverse effects are self-limiting and can be managed
61 symptomatically. Serious side effects are very uncommon and include cardiovascular,
62 pulmonary, and cerebrovascular events [28]. The mortality related to ECT has been es-
63 timated at 2.1 per 100,000 treatments – similar to, or even lower than, the rates in other
64 surgical procedures involving general anesthesia [29]. ECT has been associated with
65 cognitive disturbances, especially memory impairment [14,28]. Most cognitive adverse
66 effects with ECT are short-term, but retrograde amnesia, though infrequent, may persist
67 [28]. In this regard, data derived from randomized trials have suggested that M-ECT is
68 not associated with long-lasting cognitive adverse effects [11,12,14,30].

69 The primary aim of this study was to assess the efficacy of M-ECT in MDD. The
70 secondary aims were to assess the residual symptoms and the safety and tolerability
71 (adverse effects and global cognitive functioning) of both maintenance treatments.

72 2. Materials and Methods

73 2.1. Study design and recruitment

74 A pragmatic, single-blind, multicenter, two-arm randomized trial was conducted
75 (EudraCT number 2007-007166-37). The trial was registered at www.clinicaltrials.gov
76 (NCT01305707). Subjects meeting the inclusion criteria were consecutively recruited at
77 two Spanish university hospitals (Bellvitge University Hospital and Parc Taulí Univer-
78 sity Hospital), between July 30, 2009, and December 31, 2014.

79 The subjects were randomly assigned to one of the following two groups:

- 80 1) M-Pharm/ECT group: consisting in pharmacotherapy plus ECT for nine months;
- 81 2) M-Pharm group: pharmacotherapy alone.

82 In both groups, the pharmacotherapy used was the same as in the acute phase,
83 without dose changes. The randomization was performed through a list of permutations.

84 Subjects were followed for nine months during the M-ECT treatment period, and
85 then for a further six months, up to a total of 15 months. A total of 16 assessments were
86 conducted at week 0 (baseline), weekly (assessments 1-4), every two weeks (assessments
87 5-8), and monthly (assessments 9-14). The last two assessments (15 and 16) were carried
88 out at intervals of three months. Additional visits were performed when deemed clini-
89 cally necessary, if the patient experienced a relapse or recurrence.

90 2.2. Subjects

91 All subjects were adults, and the following inclusion criteria were applied: 1) ful-
92 fillment of DSM-IV-TR [31] diagnostic criteria for unipolar MDD, who required ECT
93 during the index episode (i.e., the current episode prior to randomization treated with
94 acute ECT). Subjects' suitability for ECT was determined on a clinical basis, and the acute
95 ECT course was applied in accordance with the APA Task Force on ECT [1] and the

Spanish Consensus on ECT [32]; 2) achievement of full clinical remission with acute ECT, defined as a score of ≤ 7 on the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₂₁ [33,34]) on two consecutive assessments [35]; 3) ability to provide informed consent; 4) in the case of women of childbearing age, the use of medically accepted methods of contraception.

Exclusion criteria were: 1) presence of comorbid axis I or II disorders (except nicotine dependence); 2) prior inclusion on the M-ECT program; 3) administration of ECT in the last three months; and 4) pregnancy or nursing.

Informed consent was obtained from all subjects. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bellvitge University Hospital Ethics Committee and the Parc Taulí University Hospital Ethics Committee.

2.3. Intervention/Treatment

2.3.1. M-ECT

The following schedule of sessions was used in the M-Pharm/ECT group, based on the national ECT guidelines [32]: weekly ECT for four weeks (four sessions), every two weeks for two months (four sessions), and monthly for six months (six sessions), up to a total of 14 sessions in nine months. M-ECT was administered using a brief pulse constant-current device (Thymatron™ DGx and System IV, Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA), with bilateral (bifrontotemporal) electrode placement. General anesthesia was induced with intravenous thiopental (2–2.5 mg/kg) or propofol (0.75–1 mg/kg), and succinylcholine (0.5–1 mg/kg) was used as a muscle relaxant. When subjects showed adequate muscle relaxation, they were preoxygenated and then manually ventilated using a valve mask and 100% oxygen. At the beginning of M-ECT, the electrical dose administered was the same as at the end of the acute ECT. The mean (SD) electrical dosage during M-ECT was 258.0 (98.3) mC, with a pulse width of 1 ms in all subjects. The mean EEG seizure duration was 37.1 (7.9) seconds.

2.3.2. Pharmacotherapy

All subjects received individualized medication, and all medications were allowed. Inclusion in the study did not affect the choice of pharmacological treatment: in both groups, pharmacological treatment prescribed by the treating psychiatrist during the acute phase was continued during the follow-up. In the overall sample, the concomitant pharmacotherapy (Table 1) consisted of antidepressants (100%), antipsychotics (63.9%), benzodiazepines (69.4%), and lithium (2.8%). No significant differences were found in the antidepressant strategy (monotherapy, combination and augmentation) between the M-Pharm/ECT group and the M-Pharm group ($p = 0.231$).

Table 1. Pharmacotherapy at baseline and during the study by treatment groups.

	M-Pharm/ECT group n=18	M-Pharm group n=18	p-Value
Serotonin selective reuptake inhibitor, % (n)	5.6 (1)	16.7 (3)	0.603 ^b
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, % (n)	77.8 (14)	83.3 (15)	1.000 ^b
Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, % (n)	44.4 (8)	38.9 (7)	0.735 ^a
Tricyclics, % (n)	33.3 (6)	27.8 (5)	0.717 ^a
Other antidepressant, % (n)	22.2 (4)	11.1 (2)	0.658 ^b
Lithium, % (n)	5.6 (1)	0 (0)	1.000 ^b
Antipsychotics, % (n)	44.4 (8)	83.3 (15)	0.035 ^{b,c}
Benzodiazepines, % (n)	77.8 (14)	61.1 (11)	0.471 ^b

^ap value, χ^2 test; ^bp value, Fisher test. ^cDoes not pass the Bonferroni correction.

134 If the subject experienced a relapse or recurrence, any change in treatment, including
135 ECT, was allowed regardless of the study treatment group; that is, all study subjects al-
136 ways received the most appropriate treatment based on their clinical status.

137 2.4. Variables and Measures

138 Data were collected on demographic characteristics, the course of the disorder, and
139 the following clinical and therapeutic variables relative to the index episode and
140 maintenance treatment; sex and age, age at onset, number of episodes, concomitant
141 medication, data regarding the acute ECT course and M-ECT, including the number of
142 ECT sessions administered in the index episode and ECT parameters such as
143 pulse-width, duration of seizure and charge.

144 The primary instrument used to rate depressive symptoms was the HDRS₂₁ which
145 was administered at baseline and at each assessment by a blinded investigator. The study
146 protocol at baseline also included: i) presence of melancholic, psychotic, and catatonic
147 symptoms using DSM-IV-TR major depression specifiers; ii) psychomotor disturbance,
148 measured by the CORE system [36,37]; iii) treatment-resistant depression, assessed by
149 the Thase and Rush staging method [38]: subjects were considered to be resistant if they
150 reached Thase and Rush stage 3 or higher [39]; iv) functional status, assessed using the
151 Spanish version of the Global Assessment of Function (GAF; [40]); v) clinical improve-
152 ment and severity according to the Clinical Global Impression scale (CGI; [41]): CGI im-
153 provement scale (CGI-I) and CGI severity scale (CGI-S); vi) adherence to treatment ac-
154 cording to the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ; [42]); vii) ad-
155 verse effects, assessed by the Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) scale [43]; viii)
156 global cognitive functioning using the Spanish version of the Mini-Mental State Exami-
157 nation (MMSE; [44]) [45]. Neurocognitive performance was also assessed using an ex-
158 tensive test battery (reported elsewhere). The neuropsychological battery was adminis-
159 tered by neuropsychological technicians who were blinded to the treatment condition.

160 In all assessments, depressive symptoms were evaluated by the HDRS₂₁. Improve-
161 ment and severity were evaluated by the CGI scale, and adverse effects and adherence to
162 treatment were also recorded. At assessments 14 and 16, cognitive functioning was as-
163 sessed using the MMSE and the neurocognitive battery.

164 The primary outcome measures in both groups were the relapse rate at nine
165 months, and the time to relapse. Relapse was recorded if a patient's total score on the
166 HDRS₂₁ was 15-17 at two consecutive ratings, or 18 or higher at one rating.

167 2.5. Statistics

168 A descriptive analysis of the sample was conducted. Demographic and clinical dif-
169 ferences at baseline (at randomization) were tested treatment groups by using either the
170 Chi-squared test or Fisher's exact test (for qualitative variables), and the Student's T test
171 or Mann-Whitney U test (for quantitative variables). Categorical variables are reported as
172 absolute frequencies and percentages (%), and quantitative variables as means (standard
173 deviations) or medians. Bonferroni correction was applied for multiple comparisons.

174 An intention-to-treat analysis was conducted. Data missing due to withdrawal from
175 the study were compiled using the LOCF (last observation carried forward) procedure,
176 that is, imputing the last value recorded for the main variable to the rest of subsequent
177 time points for this variable. The rest of the variables were analyzed using the ADO
178 (Available Data Only) procedure, that is, without imputation of missing variables.

179 The primary time point for treatment comparison was nine months. Relapse rate
180 was estimated for each group as frequency in terms of percentage (%). A survival analy-
181 sis was conducted using the Kaplan-Meier method and the log-rank test for estimating
182 relapse time. Treatment was considered the main factor. Cox proportional hazard models
183 were conducted; first, a univariate Cox analysis was performed to identify possible con-
184 tributing factors, and second, the variables that showed a significant association in the

185 univariate analysis ($p < 0.05$) were entered into a multivariate Cox regression model, to-
186 gether with the main factor (treatment).

187 Finally, three complementary analyses were conducted: 1) determination of the re-
188 lapse rate at 15 months (end of follow-up), as frequency in percentage (%), and time to
189 relapse using the Kaplan-Meier method and the log-rank test; 2) assessment of the evo-
190 lution of depressive symptoms (HDRS₂₁) and severity (CGI-S) using a general linear
191 model (GLM), to analyze the effect of the within-subjects factors (time and interaction
192 between time and treatment arm) and the between-subjects factor (treatment arm); 3)
193 analysis of possible differences between treatment groups with regard to adverse effects
194 (UKU) and cognitive function (MMSE), using the Student's T test or repeated measures
195 t-test, as appropriate.

196 All data were analyzed using SPSS for Windows, v. 19.0 or higher (SPSS, Chicago).
197 Statistical significance was defined as $p < 0.05$ (two-sided).

198 2.6. Dropout from Statistical Analysis

199 Subjects were withdrawn from the study in the following cases: a) the subject with-
200 drew his/her consent, b) the investigator considered that the best option for the subject
201 was to abandon the study, for both safety and efficacy reasons, c) pregnancy, and d) loss
202 to follow-up. In all cases of drop-out, the date and reason were noted. Subjects who
203 withdrew from the study were followed up by their physician in charge. All those who
204 initiated randomized treatment and returned for at least one post-baseline assessment
205 were included in an intention-to-treat analysis.

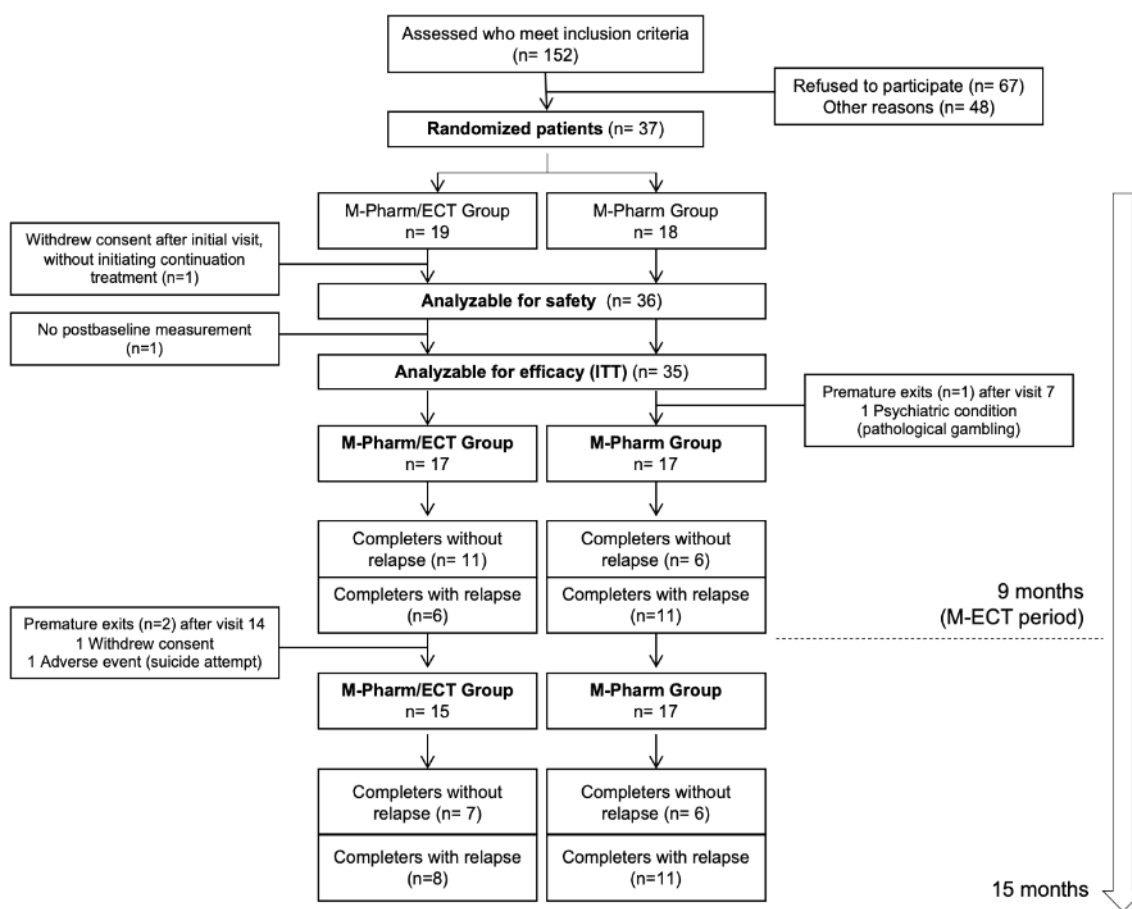
206 3. Results

207 3.1. Subject disposition

208 A total of 37 subjects were enrolled in the study: 22 from Bellvitge University Hos-
209 pital (59.5%) and 15 (40.5%) from Parc Taulí University Hospital. Nineteen subjects
210 (51.4%) were randomly assigned to the M-Pharm/ECT group (pharmacotherapy plus
211 ECT for 9 months) and 18 (48.6%) to the M-Pharm group (pharmacotherapy alone). The
212 subject flowchart is shown in Figure 1: one subject withdrew informed consent at the
213 baseline visit, after the randomization (analyzable for safety sample: $n = 36$); another
214 subject was excluded for presenting a hip fracture in the first week of study, with no
215 post-baseline assessments. Finally, 35 subjects (94.6% of those recruited) were considered
216 analyzable for efficacy (ITT). Of these 35 subjects, three (8.6%) dropped out early: one
217 subject in the M-Pharm group (due to psychiatric comorbidity; after assessment 7, during
218 the first nine months), and two subjects in the M-Pharm/ECT group (due to withdrawal
219 of consent and an adverse effect, respectively, both after assessment 14).

227

Figure 1. Subject flowchart.



228

229

230

3.2. Study Sample Characteristics

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

The baseline characteristics of the subjects analyzable for safety are presented in Table 1 (at randomization); 66.7% were female and the median age was 67.5 years. As regards clinical characteristics, 97.2% had melancholic features, and 58.3% psychotic features. Median duration of current episode was 0.5 (0.1-4.1) years. The median age at illness onset was 51 years, and subjects had a median of three prior episodes of MDD (1-12); 33.3% had received ECT in previous episodes. In the current episode, 96.8% had previously received pharmacological treatment; 44.4% of them had a high level of resistance to pharmacotherapy (median Thase and Rush stage 2 (0-5)). At baseline, the median HDRS₂₁ score was 2.5 (0-6). Subjects in the M-Pharm/ECT group had better scores on the CGI-I scale, with a median of 2 (much improved), vs. 3 (minimally improved) in the M-Pharm group; $p = 0.017$, and for neurological side effects on the UKU scale (with a mean±SD UKU subscale score of 0.1±0.2, compared with 0.4±0.8 in the M-Pharm group; $p = 0.036$). At baseline (the time of randomization), no other statistically significant differences in demographic or clinical variables were observed regarding treatment groups (Table 2).

249

Table 2. Baseline characteristics of the subjects included (analyzable for safety sample).

	Total sample (n=36)	M-Pharm/ECT group (n=18)	M-Pharm group (n=18)	p-Value
Demographic and course of the disorder characteristics				
Sex (female), % (n)	66.7 (24)	72.2 (13)	61.1 (11)	0.480 ^a
Age, median (min-max), years	67.5 (34-81)	69 (34-81)	67 (52-77)	0.889 ^d
Age at illness onset*, median (min-max), years	51.0 (16-77)	49.5 (16-77)	54.0 (18-77)	0.877 ^d
Recurrent MDD, % (n)	80.6 (29)	94.4 (17)	66.7 (12)	0.088 ^a
Prior episodes, median (min-max)	3.0 (1-12)	3.0 (1-10)	3.0 (1-12)	0.591 ^d
Use of ECT in previous episodes, % (n)	33.3 (12)	38.9 (7)	27.8 (5)	0.480 ^b
Characteristics of the index episode				
Melancholic symptoms, % (n)	97.2 (35)	94.4 (17)	100 (18)	1.000 ^b
Psychotic symptoms, % (n)	58.3 (21)	44.5 (8)	72.3 (13)	1.000 ^b
Catatonic symptoms, % (n)	8.3 (3)	11.1 (2)	5.6 (1)	1.000 ^b
Duration of current episode, median (min-max), years	0.5 (0.1-4.1)	0.4 (0.1-2.7)	0.5 (0.1-4.1)	0.527 ^d
Treatment-resistant depression, % (n)	44.4 (16)	55.6 (10)	33.3 (6)	0.180 ^b
Acute ECT sessions, median (min-max)	11.0 (7.0-21.0)	10.5 (7.0-17.0)	12.0 (7.0-21.0)	0.191 ^d
Characteristics at baseline				
HDRS ₂₁ , median (min-max)	2.5 (0.0-6.0)	3.0 (0.0-6.0)	2.0 (0.0-6.0)	0.834 ^d
CGI-S, median (min-max)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.971 ^d
CORE system, median (min-max)	1.0 (0.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)	1.0 (0.0-6.0)	0.268 ^d
GAF, median (min-max)	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-90)	0.739 ^d
MMSE, mean (SD)	25.24 (3.99)	25.67 (3.87)	24.75 (4.19)	0.512 ^c

250

251

252

253

MDD= Major Depressive Disorder, ECT= Electroconvulsive Therapy, HDRS₂₁= Hamilton Depression Rating Scale (21 items), CGI-S= Clinical Global Impression-Severity scale, GAF= Global Assessment of Function, MMSE= Mini Mental State Examination. *Missing data for one subject.

^ap value, χ^2 test; ^bp value, Fisher test; ^cp value, Student's T test; ^dp value, Mann-Whitney U.

254

3.3. Efficacy results.

255

3.3.1. Relapse in the Intention-to-Treat Sample at nine months

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

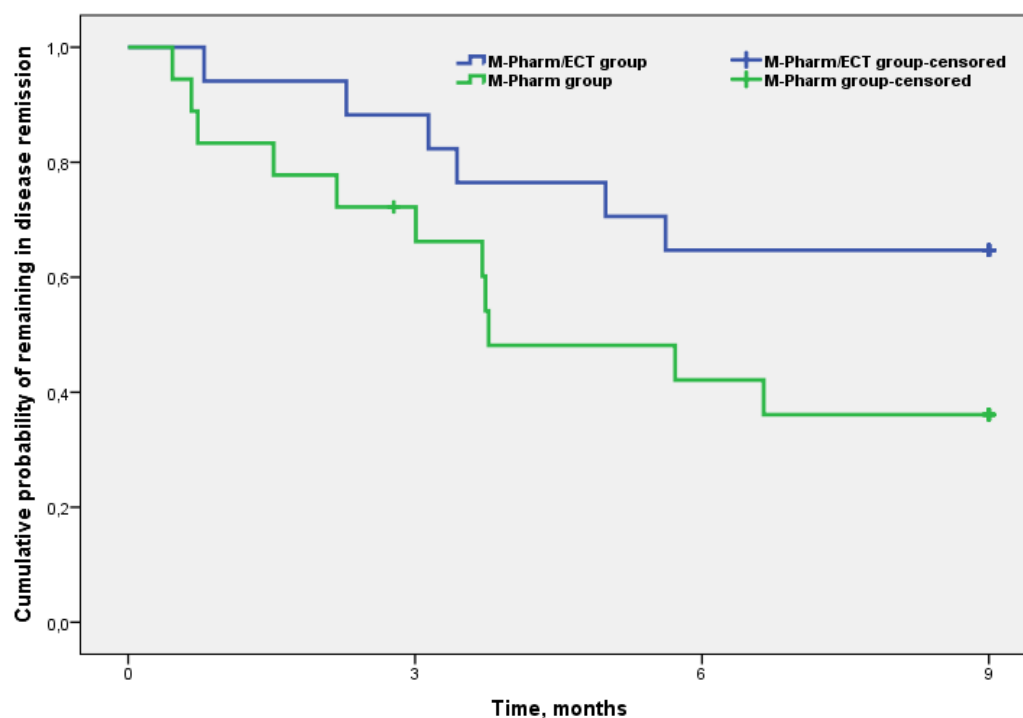
267

268

The relapse rate at nine months was 48.6% (17/35 subjects). In the M-Pharm/ECT group, 35.3% relapsed (6/17), and 64.7% (11/17) remained in remission. In the M-Pharm group, 61.1% (11/18) relapsed, 33.3% (6/18) remained in remission, and 5.6% (1/18) dropped out early; the differences between groups were not statistically significant ($p = 0.127$). Nevertheless, the Number Needed to Treat (NNT) was 3.87, meaning that it would be necessary to treat four subjects with pharmacotherapy compared to M-ECT in order to avoid one relapse. The mean \pm SD time to relapse was 3.1 \pm 1.9 months among subjects who relapsed at nine months ($n = 17$), with no differences between treatment groups (3.4 \pm 1.8 months in the M-Pharm/ECT group vs. 2.9 \pm 2.1 months in the M-Pharm group; $p = 0.615$). The median (min-max) time to relapse was 3.1 months (0.5-6.6 months): 3 months (0.5-6.6) in the M-Pharm/ECT group and 3.3 months (0.8-5.6) in the M-Pharm group, indicating that 50% of relapses occurred within the first three months in both groups.

In the Kaplan-Meier survival analysis, the patterns of relapse-free times were similar in the two groups (log-rank test = 0.093; Figure 2).

Figure 2. Kaplan-Meier function of the cumulative probability of remaining in remission at 9 months.



In the univariate Cox analysis (Table 3), there were no statistically significant differences between the treatment groups ($p = 0.102$; the M-Pharm group was 2.3 times more likely to relapse than the M-Pharm/ECT group; 95% CI, 0.85-6.23). Both the absence of psychotic symptoms (HR, 3.54; 95% CI, 1.29-9.70; $p = 0.014$) and age (≤ 67 years) influenced relapse (HR, 3.46; 95% CI, 1.21-9.88; $p = 0.021$). None of the other variables evaluated (sex, use of ECT in the past, episode duration, treatment-resistance, center, or clinical features assessed by rating scales) appeared to influence relapse. In the multivariate Cox regression model (adjusted model; Table 3), only the absence of psychotic symptoms seemed to influence relapse.

To further investigate the reason for the significant differences between treatments in the model adjusted for psychotic symptoms (model 2) we sought a possible relationship between the two variables. We found that the group of subjects with psychotic symptoms who underwent M-ECT ($n = 8$) presented zero events during the first nine months; a fact that determines statistically significant differences between both groups (ECT with psychotic symptoms vs. ECT without psychotic symptoms vs. pharmacotherapy with psychotic symptoms vs. pharmacotherapy without psychotic symptoms; log-rank test = 0.008). It can be concluded that the presence of psychotic symptoms influences recurrence-free survival, regardless of the treatment received by the subjects. Although subjects who received M-ECT ($n = 8$) showed a better outcome, with a survival rate of 100%, the absence of events in this subgroup limits the estimation of the risk using the Cox model.

Table 3. Survival analysis results from Cox proportional Hazards regression models at 9 months.

Model	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value*
Model 1				
Treatment (Pharm)	2.3 (0.85-6.23)	0.102		
Model 2				
Treatment (Pharm)	2.79 (0.998-7.771)	0.050	3.17 (1.141-8.781)	0.027
Psychosis (without)	3.57 (1.226-10.382)	0.020	4.56 (1.622-12.822)	0.004
Age (> 67 years)	0.44 (0.146-1.306)	0.138	----	----

Model 1 contained treatment, and model 2 (adjusted model) contained treatment, psychosis, and age. *Backward stepwise process (excluding from the multivariate model the variables with statistical significance > 0.05).

3.3.2. Relapses at the end of the study (at 15 months)

Subjects in both groups were followed up six months after completion of M-ECT in the M-Pharm/ECT group. In these six months, two subjects dropped out early and two relapsed, all four in the M-Pharm/ECT group. Nineteen subjects of the total sample (54.3%) had relapsed at the end of the 15-month follow-up: 47.1% (8/17) in the M-Pharm/ECT group and 61.1% (11/18) in the M-Pharm group, with no statistically significant differences between groups ($p = 0.404$). Among subjects who relapsed ($n = 19$), the median (min-max) time to relapse was 3.4 months (0.5-14.9): 4.2 months in the M-Pharm/ECT group (0.8-14.9) vs. 3 months in the M-Pharm group (0.5-6.6), with no statistically significant differences between the groups ($p = 0.145$). Table 4 describes disease-free survival at 3, 6, 9, 12, and 15 months (see Kaplan-Meier curves in Figure S1 in the data supplement).

Table 4. Cumulative probability (% (95% CI)) of remaining in disease remission at 3, 6, and 9 months (active treatment with M-ECT in M-Pharm/ECT group) and at 12 and 15 months (M-ECT discontinued) by treatment groups.

	Active M-ECT			Stop M-ECT*	
	3 months	6 months	9 months	12 months	15 months
M-Pharm/ECT group	88.2 (72.9-103.5)	64.7 (42.0-87.4)	64.7 (42.0-87.4)	57.5 (33.3-81.7)	38.3 (3.6-73)
M-Pharm group	72.2 (51.5-92.9)	42.1 (18.6-65.6)	36.1 (13.2-59.0)	36.1 (13.2-59)	36.1 (13.2-59)

Log-rank test = 0.093 at 9 months; 0.143 at 15 months. *Pharmacotherapy only in both groups.

3.4. Changes in clinical scales (HDRS₂₁ and CGI-S)

No significant differences were found between the two treatment arms in HDRS₂₁ and CGI-S scores either at baseline or at the end of follow-up (Table 5). However, HDRS₂₁ scores increased significantly between baseline and end of follow-up in the global sample and in the M-Pharm group (though not in the M-Pharm/ECT arm; Table 5, Figure 3). CGI-S increased significantly between baseline and end of follow-up in the global sample and in both treatment groups (Table 5). Both within-subjects (time and interaction between time and treatment arm) and between-subjects (treatment arm) factors were significant in the GLM for HDRS₂₁ ($p < 0.05$; Figure 3) and CGI-S ($p < 0.05$).

332

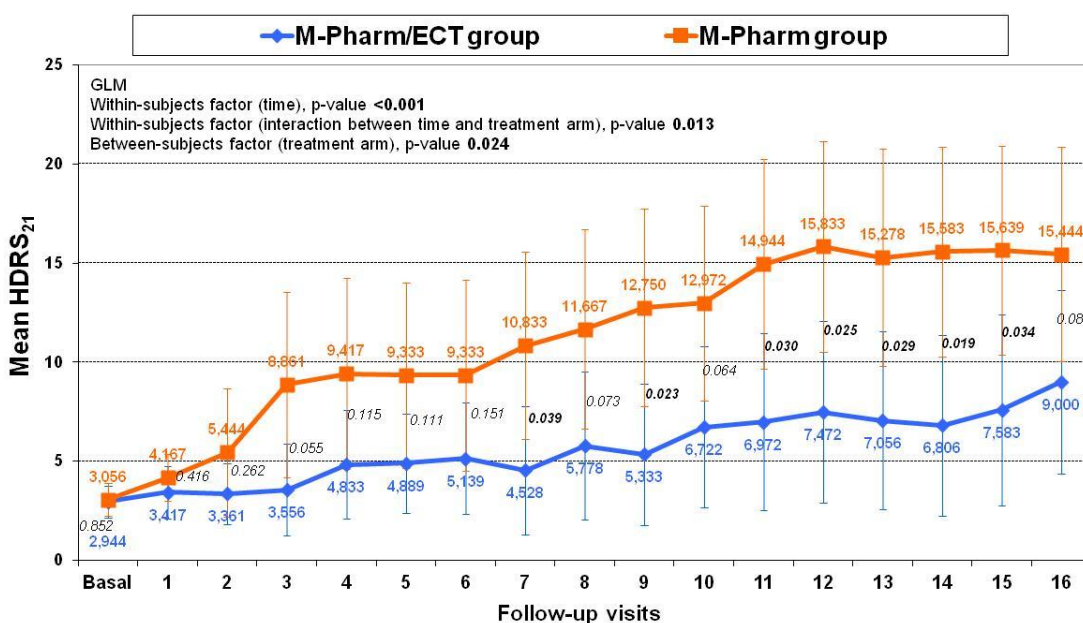
Table 5. Differences between baseline vs. end of follow-up (15 months) in the HDRS₂₁ and CGI-S scales in ITT sample.

	Total sample (n= 35)	M-Pharm/ECT group (n= 17)	M-Pharm group (n= 18)	p- Value
	Mean (SD); median (min-max)	Mean (SD); median (min-max)	Mean (SD); median (min-max)	
HDRS ₂₁ at baseline	3.1 (1.7); 3.0 (0.0-6.0)	3.1 (1.6); 3.0 (0.5-5.5)	3.1 (1.8); 3.0 (0.0-6.0)	0.915 ^a
HDRS ₂₁ at 15 months	12.6 (11.2); 10.0 (0.0-35.0)	9.5 (10.1); 3.0 (0.0-25.0)	15.4 (11.7); 17.5 (0.0-35.0)	0.209 ^b
p- Value*	<0.001 ^d	0.125 ^d	< 0.001 ^c	
CGI-S at baseline	1.4 (0.4); 1.0 (1.0-2.0)	1.4 (0.4); 1.0 (1.0-2.0)	1.4 (0.5); 1.0 (1.0-2.0)	0.926 ^b
CGI-S at 15 months	3.0 (1.8); 3.0 (1.0-6.0)	2.5 (1.6); 1.5 (1.0-5.0)	3.4 (1.8); 4.0 (1.0-6.0)	0.171 ^b
p- Value*	<0.001 ^d	0.016 ^d	0.001 ^d	

333
334
335
336

^ap value, Student’s T test; ^bp value, Mann-Whitney U; ^cp value, repeated measures t-test; ^dp value, Wilcoxon test.
p- Value*: baseline at 15 months.

Figure 3. Changes in HDRS₂₁ score between treatment groups (means, 95% CI).



337
338

*Error bars show 95% CI of the mean.
** p-values to compare between arms are adjusted by Bonferroni for multiple comparisons.

339

3.5. Adverse events and cognitive function

340
341
342
343

In the M-Pharm group, there were no early dropouts due to adverse drug effects. Similarly, in the M-Pharm/ECT group, no subject dropped out early due to adverse effects related to ECT. One subject in the M-Pharm group was hospitalized for a suicide attempt.

344
345
346
347
348

No significant differences were found between the two treatment arms in the UKU subscale scores (psychological side effects, neurological side effects, autonomic side effects, and other side effects), either at baseline or at the end of follow-up. A statistically significant increase was observed in the M-Pharm group with respect to the other side effects subscale score ($p = 0.012$).

349
350
351

At baseline, MMSE scores did not differ significantly between the treatment arms ($p = 0.512$; Table 1). There were no statistically significant differences between the two arms at nine or 15 months (Table 6). The MMSE score for the M-Pharm/ECT group was similar

throughout the study; in the M-Pharm group, there was a non-significant improvement at nine months, which remained stable throughout the study (Table 6).

Table 6. Development of measures of cognitive function by MMSE among subjects who had not relapsed or dropped out (n= 13; missing data for one subject).

	M-Pharm/ECT group (n= 5)	M-Pharm group (n= 7)	p- Value
MMSE at baseline, mean (SD)	25.00 (5.1)	24.20 (3.96)	0.776 ^a
MMSE at 9 months, mean (SD)	24.57 (5.35)	27.40 (1.14)	0.277 ^a
MMSE at 15 months, mean (SD)	25.14 (4.34)	27.80 (1.64)	0.226 ^a
	<i>p</i> - Value ¹	0.482 ^b	0.145 ^b
	<i>p</i> - Value ²	0.924 ^b	0.125 ^b

^a*p* value, Student's T test; ^b*p* value, repeated measures t-test.

p- Value¹: baseline at 9 months; *p*- Value²: baseline at 15 months.

4. Discussion

Our study evaluates the efficacy of extending ECT (plus pharmacotherapy; M-Pharm/ECT group) beyond six months (M-ECT for nine months) *versus* pharmacotherapy alone (M-Pharm) as maintenance strategies in severe MDD after achieving clinical remission with an acute course of ECT. Relapse rates were 35.3% in the M-Pharm/ECT group and 61.1% in the M-Pharm group, with no statistically significant differences between the treatment groups. Though not statistically significant, this percentage difference exceeding 25% between the two groups may be clinically relevant; indeed, the lack of statistical significance may be due to the relatively small sample size. No differences were found between treatment groups with respect to time to relapse: in line with previous studies [11,46], most relapses occurred at the beginning of maintenance treatment.

Residual symptoms worsened over the clinical course in the global sample and in both treatment groups, with a statistically significant increase in the M-Pharm group. These residual symptoms were more severe in the M-Pharm group from 2.5 months (assessment 7) to the end of follow-up (15 months, assessment 16). Finally, with regard to tolerability, both treatments were well tolerated with no significant differences between groups.

The relapse rate in the M-Pharm/ECT group was similar to those reported in other randomized studies [11,14]. The CORE group (Consortium for ECT) conducted a multi-site, randomized, 6-month trial to assess the efficacy of continuation electroconvulsive therapy (C-ECT) in MDD [11]. In the C-ECT group, 37.1% of subjects experienced disease relapse, compared with 31.6% in the C-Pharm group (lithium plus nortriptyline). No differences were detected between treatment groups. However, the authors concluded that C-ECT was an effective and safe strategy and superior to placebo when comparing their results with those obtained by Sackeim et al. [46]. Nordenskjöld et al. found a significant advantage for M-ECT plus pharmacotherapy compared to pharmacotherapy alone: 32% of the subjects treated with M-ECT plus pharmacotherapy versus 61% of those treated with pharmacotherapy relapsed within a year ($p = 0.036$) [14]. From this study, their best estimate was an absolute reduction in relapse rate of approximately 29%; thus, the number to treat for one subject to benefit would be around three to four [14], in the same range as ours. In another randomized trial, a significant advantage for combined treatment (ECT plus pharmacotherapy) was reported in a small sample of geriatric subjects with psychotic symptoms [13]. In the PRIDE Study (Prolonging Remission in Depressed Early; phase 2), the relapse rate was lower than in other studies: only 17% of subjects relapsed [12]. However, the authors pointed out that the study was not powered to allow valid inferential results for comparing relapse between treatment

395 groups (C-ECT and venlafaxine plus lithium vs. venlafaxine plus lithium). One possible
396 reason for this lower relapse rate could be that the study protocol allowed the admini-
397 stration of additional or rescue C-ECT sessions. In the PRIDE Study, the C-ECT plus
398 medication arm consisted in an initial fixed schedule (four right unilateral ultrabrief
399 pulse ECT treatments in one month) followed by an individualized flexible schedule. In
400 the rest of the studies, the ECT procedure involved only fixed sessions (fixed schedule):
401 ten bilateral ECT sessions over six months (1.7 sessions per month) [11], 29 unilateral
402 ultrabrief pulse ECT sessions over 12 months (2.4 sessions per month) [14], and 14 bilat-
403 eral brief pulse ECT sessions over nine months (1.5 sessions per month) in our study.

404 Regarding the identification of potential contributing factors, only the absence of
405 psychotic symptoms at the index episode seems to play a role in relapse. In the
406 M-Pharm/ECT group, no subjects with psychotic symptoms relapsed in the first nine
407 months. This finding is in line with previous studies suggesting that ECT is particularly
408 effective in subjects with depression with psychotic features [13,47]. The meta-analysis of
409 Van Diermen et al. (2018), for example, found the presence of psychotic features to be a
410 predictor of ECT remission (odds ratio (OR) = 1.47; $p = 0.001$) and response (OR = 1.69; $p <$
411 0.001) in subjects with major depression [48].

412 Literature on the clinical outcome of subjects discontinuing M-ECT is limited, but
413 the data available suggest high rates of relapse and recurrence ranging from 44% to 50%,
414 especially in the first year after discontinuation [49,50]. Besides, neither the duration of
415 M-ECT nor the criteria for its discontinuation have been clearly defined [1,3]. In our
416 study, subjects were followed up to six months after discontinuation of M-ECT for a total
417 of 15 months. Although no significant differences between treatment groups were found,
418 it is worth noting that, during the period of active M-ECT, survival was higher in the
419 M-Pharm/ECT group. When M-ECT was withdrawn, and especially six months after
420 discontinuation, survival in both groups tended to even out, which may suggest that
421 M-ECT has a protective effect on subjects with severe depression.

422 Regarding the outcome of the depressive symptoms, a significant increase in sever-
423 ity was observed at the end of follow-up. The study sample as a whole showed higher
424 scores on the HDRS₂₁ at 15 months compared to baseline, although the difference was
425 found to be significant only in the M-Pharm group. In this regard, in the PRIDE study
426 [12], at 24 weeks the ECT plus medication group had significantly lower HDRS scores
427 than the medication-only group; in addition, there were also significantly more subjects
428 in the C-ECT plus medication group who were rated as "not ill at all" on the CGI-S [12]. In
429 our study, the CGI-S increased significantly in both treatment groups at 15 months of
430 follow-up.

431 Finally, M-ECT is a safe and well-tolerated treatment. In our study, both treatment
432 strategies were well tolerated. There was no statistically significant difference between
433 groups in MMSE scores at baseline and at the end of study, in agreement with other trials
434 [11,12,14].

435 This study has the following strengths and limitations. It applied a sound, random-
436 ized, prospective study design, but the sample size was small. As in similar previous
437 studies, the recruitment of participants was particularly challenging; the selection of the
438 37 subjects finally randomized accounts for only 24% of the total of 152 subjects evalu-
439 ated, a figure similar to the 28% (56 randomized/200 evaluated) in Nordenskjöld et al.
440 (2013) [14] and lower than in the studies by Kellner et al., which were 59% (201 random-
441 ized/341 screened) [11] and 50% (120 randomized/240 screened) [12]. This limitation
442 might be overcome by the design of large-scale multicenter trials in order to increase the
443 sample size, but these are more costly and difficult to standardize. The use of a fixed
444 M-ECT guideline may also constitute a limitation; indeed, the lack of flexibility in the
445 continuation ECT schedule was also reported as a potential limitation in the CORE study
446 [11]. In contrast, the PRIDE study [12] opted to implement a more flexible guideline, the
447 STABLE algorithm (Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT
448 [51]). However, this algorithm has not demonstrated its superiority, and, due to its com-

plexity, it is not widely used in real-world practice. The use of a flexible or individualized regimen depending on the subject's requirements is now recommended, especially in the initial months of C/M-ECT therapy, in order to provide additional or rescue sessions when necessary [3,52]. Another limitation of the study is the heterogeneity of the pharmacotherapy given, even though this reflects a real-world practice. The low percentage of subjects receiving lithium was an interesting finding, perhaps due to the relatively advanced age of the sample that may have limited the use of this drug. Regarding other potential limitations, only bilateral ECT was prescribed; therefore, further studies should be performed in both bilateral and unilateral ECT, using distinct pulse widths.

We consider that the lack of statistically significant differences may be mainly due to the low statistical power. Therefore, the absence of statistically significant differences should not be categorically interpreted as a lack of clinical relevance of M-ECT. Despite the limited statistical power, some potential results of our study, such as the outcomes in subjects with psychotic symptoms and in residual depressive symptoms, may be clinically significant and may support the use of M-ECT, especially in cases of severe illness.

In summary, in line with Kellner et al. [11,12], our data demonstrate moderate protection against depressive relapse using both long-term treatment options but do not provide statistical evidence to suggest that one treatment option is more effective in preventing relapse than the other. Early intensive individual therapeutic interventions are needed in depressed subjects requiring ECT in the acute phase in order to prevent future relapses, as are further studies designed to identify predictors of relapse after recovery from an episode of major depression with acute ECT and to define the indications for M-ECT more precisely.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1, Figure S1: Kaplan–Meier function of the cumulative probability of remaining in remission at 15 months (log-rank test = 0.143).

Author Contributions: Conceptualization, E.M.-A., N.C. and M.U.; Data curation, E.M.-A. and M.U.; Funding acquisition, M.U.; Investigation, E.M.-A., V.G., A.deA.-A., V.S. and M.U.; Methodology, E.M.-A., N.C. and M.U.; Project administration, E.M.-A. and M.U.; Resources, E.M.-A., N.C., V.G., A.deA.-A., V.S., D.P., J.M.M. and M.U.; Supervision, E.M.-A., N.C. and M.U.; Visualization, E.M.-A., N.C. and M.U.; Writing – original draft, E.M.-A., N.C. and M.U.; Writing – review & editing, E.M.-A., N.C., V.G., A.deA.-A., V.S., D.P., J.M.M. and M.U. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by grants from the Carlos III Health Institute through Ministry of Science and Innovation of Spain (PI EC08/00134). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest regarding this work.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved the Bellvitge University Hospital Ethics Committee (protocol code: AC084/08; date of approval: November 6, 2008) and the Parc Taulí University Hospital Ethics Committee (protocol code: 2010/024; date of approval: January 25, 2011).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: The authors thank all the study subjects as well as the staff from the Department of Psychiatry of Bellvitge University Hospital, Department of Clinical Pharmacology, and Department of Mental Health of Parc Taulí University Hospital. Special thanks are due to Jordi Curto for his contribution to statistical analysis, and the study team: Josep Maria Arnau de Bolós, Patricia Mendez, Marcela Manriquez, Gloria Remesar, Paqui Marquez, Alba Monjas, Sílvia Pérez Pujol, Núria Casas, Núria Custal, Eva Real, Marta Carulla, Bessy Benejam, Agnes Caño, Jacinto Segalàs, Neus Salvat, Juan David Barbero, Marta Llorens, Montse Porter, Marc Turón, Sol Fernandez, and Meritxell Tost.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. American Psychiatric Association. *The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association)*, 2nd ed; American Psychiatric Association: Washington, D.C., USA, 2001.
2. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2003**, *361*, 799–808, doi:S0140-6736(03)12705-5 [pii] \r10.1016/S0140-6736(03)12705-5.
3. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB). *Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva*; Madrid, 2018. Available online: <http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/SEPB - Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva.pdf>.
4. Jelovac, A.; Kolshus, E.; McLoughlin, D.M. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* **2013**, *38*, 2467–74, doi:10.1038/npp.2013.149.
5. Moore, N.P. The Maintenance Treatment of Chronic Psychotics by Electrically Induced Convulsions. *J. Ment. Sci.* **1943**, *89*, 257–269, doi:10.1192/bjp.89.375.257.
6. Kalinowsky, L.B. Electric convulsive therapy, with emphasis on importance of adequate treatment. *Arch. Neurol. Psychiatry* **1943**, *50*, 652–660, doi:10.1001/archneurpsyc.1943.02290240036002.
7. Karliner, W.; Wehrheim, H.K. Maintenance convulsive treatments. *Am. J. Psychiatry* **1965**, *121*, 1113–5, doi:10.1176/ajp.121.11.1113.
8. Geoghegan, J.J.; Stevenson, G.H. Prophylactic electroshock. *Am. J. Psychiatry* **1949**, *105*, 494–496, doi:10.1176/ajp.105.7.494.
9. Kerman, E.F. Prevention of recurrence of mental illness with modified prophylactic electroshock therapy. *Dis. Nerv. Syst.* **1957**, *18*, 189–191.
10. Bourne, H. Convulsion Dependence. *Lancet* **1954**, *264*, 1193–1196, doi:10.1016/S0140-6736(54)92259-X.
11. Kellner, C.H.; Knapp, R.G.; Petrides, G.; Rummans, T.A.; Husain, M.M.; Rasmussen, K.; Mueller, M.; Bernstein, H.J.; O'Connor, K.; Smith, G.; et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch. Gen. Psychiatry* **2006**, *63*, 1337–44, doi:10.1001/archpsyc.63.12.1337.
12. Kellner, C.H.; Husain, M.M.; Knapp, R.G.; McCall, W.V.; Petrides, G.; Rudorfer, M. V.; Young, R.C.; Sampson, S.; McClintock, S.M.; Mueller, M.; et al. A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *Am. J. Psychiatry* **2016**, *173*, 1110–1118, doi:10.1176/appi.ajp.2016.16010118.
13. Navarro, V.; Gastó, C.; Torres, X.; Masana, G.; Penadés, R.; Guarch, J.; Vázquez, M.; Serra, M.; Pujol, N.; Pintor, L.; et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2008**, *16*, 498–505, doi:10.1097/JGP.0b013e318170a6fa.
14. Nordenskjöld, A.; Von Knorring, L.; Ljung, T.; Carlborg, A.; Brus, O.; Engstrom, I. Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: A randomized controlled trial. *J. ECT* **2013**, *29*, 86–92, doi:10.1097/YCT.0b013e318276591f.
15. Andrade, C.; Kurinji, S. Continuation and maintenance ECT: A review of recent research. *J. ECT* **2002**, *18*, 149–158, doi:10.1097/00124509-200209000-00007.
16. Frederikse, M.; Petrides, G.; Kellner, C. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: A response to the National Institute for Clinical Excellence report. *J. ECT* **2006**, *22*, 13–17, doi:10.1097/00124509-200603000-00003.
17. Trevino, K.; McClintock, S.M.; Husain, M.M. A review of continuation electroconvulsive therapy: Application, safety, and efficacy. *J. ECT* **2010**, *26*, 186–195, doi:10.1097/YCT.0b013e3181efa1b2.
18. Petrides, G.; Tobias, K.G.; Kellner, C.H.; Rudorfer, M. V. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: Review of the literature. *Neuropsychobiology* **2011**, *64*, 129–140, doi:10.1159/000328943.
19. Martínez-Amorós, E.; Cardoner, N.; Gálvez, V.; Urretavizcaya, M. Effectiveness and pattern of use of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Rev. Psiquiatr. y Salud Ment* **2012**, *5*, 241–253, doi:10.1016/j.rpsmen.2012.06.003.
20. Rabheru, K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: Examining the evidence for who, what, when, and how? *J. ECT* **2012**, *28*, 39–47, doi:10.1097/YCT.0b013e3182455758.
21. Van Schaik, A.M.; Comijs, H.C.; Sonnenberg, C.M.; Beekman, A.T.; Sienaert, P.; Stek, M.L. Efficacy and safety of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in depressed elderly patients: A systematic review. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2012**, *20*, 5–17, doi:10.1097/JGP.0b013e31820dcbf9.
22. Brown, E.D.; Lee, H.; Scott, D.; Cummings, G.G. Efficacy of Continuation/Maintenance Electroconvulsive Therapy for the Prevention of Recurrence of a Major Depressive Episode in Adults With Unipolar Depression. *J. ECT* **2014**, *30*, 195–202, doi:10.1097/YCT.0000000000000085.
23. Elias, A.; Phutane, V.H.; Clarke, S.; Prudic, J. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **2018**, *52*, 415–424, doi:10.1177/0004867417743343.

- 558 24. Greenhalgh, J.; Knight, C.; Hind, D.; Beverley, C.; Walters, S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for
559 depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: Systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol.*
560 *Assess* **2005**, *9*, 1-156, doi:10.3310/hta9090.
- 561 25. Aziz, M.; Mehringer, A.M.; Mozurkewich, E.; Razik, G.N. Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with
562 depression who responded to a course of electroconvulsive therapy: Results from a decision analytic model. *Can. J. Psychiatry*
563 **2005**, *50*, 389–397.
- 564 26. Rodriguez-Jimenez, R.; Bagney, A.; Torio, I.; Caballero, M.; Ruiz, P.; Rivas, F. de P.J.; Jimenez-Arriero, M.A. Clinical usefulness
565 and economic implications of continuation/maintenance electroconvulsive therapy in a Spanish National Health System public
566 hospital: A case series. *Rev. Psiquiatr. y Salud Ment* **2015**, *8*, 75–82, doi:10.1016/j.rpsm.2014.10.002.
- 567 27. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the Use of Electroconvulsive Therapy. Technology Appraisal
568 Guidance 59; NICE: London, UK, April **2003**, last modified: October 2009. Available online:
569 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta59>
- 570 28. Andrade, C.; Arumugham, S.S.; Thirthalli, J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr. Clin. North Am.* **2016**, *39*,
571 513–530, doi:10.1016/j.psc.2016.04.004.
- 572 29. Tørring, N.; Sanghani, S.N.; Petrides, G.; Kellner, C.H.; Østergaard, S.D. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a
573 systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2017**, *135*, 388–397, doi:10.1111/acps.12721.
- 574 30. Smith, G.E.; Rasmussen, K.G.; Cullum, C.M.; Felmlee-Devine, M.D.; Petrides, G.; Rummans, T.A.; Husain, M.M.; Mueller, M.;
575 Bernstein, H.J.; Knapp, R.G.; et al. A randomized controlled trial comparing the memory effects of continuation
576 electroconvulsive therapy versus continuation pharmacotherapy: Results from the Consortium for Research in ECT (CORE)
577 study. *J. Clin. Psychiatry* **2010**, *71*, 185–193, doi:10.4088/JCP.08m04797gre.
- 578 31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed. revised) (DSM-IV-R)*; American
579 Psychiatric Association: Washington, DC, USA, **2000**.
- 580 32. Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre la Terapia Electroconvulsiva TEC, 1999. Available online:
581 http://www.sepsiq.org/file/Consenso_TEC.pdf.
- 582 33. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1960**, *23*, 56–62, doi:10.1136/jnnp.23.1.56.
- 583 34. Hamilton, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* **1967**, *6*, 278–96,
584 doi:10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x.
- 585 35. Frank, E.; Prien, R.F.; Jarrett, R.B.; Keller, M.B.; Kupfer, D.J.; Lavori, P.W.; Rush, A.J.; Weissman, M.M. Conceptualization and
586 rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch*
587 *Gen Psychiatry* **1991**, *48*, 851–855, doi:10.1001/archpsyc.1991.01810330075011.
- 588 36. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D. *Melancholia. A disorder of movement and mood*; Cambridge University Press: New York, USA, **1996**.
- 589 37. Soria, V.; Vives, M.; Martínez-Amorós, E.; Gálvez, V.; Monzónn, S.; Crespo, J.M.; Gili, M.; Menchón, J.M.; Roca, M.; Parker, G.;
590 et al. The CORE system for sub-typing melancholic depression: Adaptation and psychometric properties of the Spanish
591 version. *Psychiatry Res.* **2016**, *239*, 179–183, doi:10.1016/j.psychres.2016.03.024.
- 592 38. Thase, M.E.; Rush, A.J. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. In Proceedings
593 of the Journal of Clinical Psychiatry; **1997**; Vol. 58, pp. 23–29.
- 594 39. Okazaki, M.; Tominaga, K.; Higuchi, H.; Utagawa, I.; Nakamura, E.; Noguchi, M.; Itaya, M.; Hashimoto, C.; Yamaguchi, N.
595 Predictors of response to electroconvulsive therapy obtained using the three-factor structure of the Montgomery and Asberg
596 Depression Rating Scale for treatment-resistant depressed patients. *J. ECT* **2010**, *26*, 87–90, doi:10.1097/YCT.0b013e3181b00f32.
- 597 40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed. revised) (DSM-III-R)*; American
598 Psychiatric Association: Washington, DC, USA, **1987**.
- 599 41. Guy, W. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual for Psychopharmacology*; Health, N.I.M., Ed.; Rockville, **1976**,
600 217-222.
- 601 42. Knobel, H.; Alonso, J.; Casado, J.L.; Collazos, J.; González, J.; Ruiz, I.; Kindelan, J.M.; Carmona, A.; Juega, J.; Ocampo, A.
602 Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA study.
603 *AIDS* **2002**, *16*, 605–613, doi:10.1097/00002030-200203080-00012.
- 604 43. Lingjærde, O.; Ahlfors, U.G.; Bech, P.; Dencker, S.J.; Elgen, K. The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating
605 scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand.*
606 **1987**, *76*, 1–100, doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.
- 607 44. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients
608 for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **1975**, *12*, 189–198, doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- 609 45. Lobo, A.; Saz, P.; Marcos, G.; Día, J.L.; De La Cámara, C.; Ventura, T.; Asín, F.M.; Pascual, L.F.; Montañés, J.Á.; Aznar, S.
610 Revalidación y normalización del mini-examen cognoscitivo (primera versión en castellano del mini-mental status
611 examination) en la población general geriátrica. *Med. Clin. (Barc)*. **1999**, *112*, 767–774.
- 612 46. Sackeim HA; Haskett RF; Mulsant BH; et al Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following
613 electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial. *JAMA* **2001**, *285*, 1299–1307, doi:10.1001/jama.285.10.1299.
- 614 47. Petrides, G.; Fink, M.; Husain, M.M.; Knapp, R.G.; Rush, A.J.; Mueller, M.; Rummans, T.A.; O'Connor, K.M.; Rasmussen, K.G.;
615 Bernstein, H.J.; et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: A report from CORE. *J. ECT*
616 **2001**, *17*, 244–253, doi:10.1097/00124509-200112000-00003.

- 617 48. Van Diermen, L.; Van Den Ameele, S.; Kamperman, A.M.; Sabbe, B.C.G.; Vermeulen, T.; Schrijvers, D.; Birkenhäger, T.K.
618 Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: Meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **2018**, *212*,
619 71–80, doi:10.1192/bjp.2017.28.
- 620 49. Huuhka, K.; Viikki, M.; Tammentie, T.; Tuohimaa, K.; Björkqvist, M.; Alanen, H.-M.; Leinonen, E.; Kampman, O. One-year
621 follow-up after discontinuing maintenance electroconvulsive therapy. *J. ECT* **2012**, *28*, 225–8,
622 doi:10.1097/YCT.0b013e3182548f93.
- 623 50. Martínez-Amorós, E.; Serra, P.; Goldberg, X.; Urraca, L.; Palao, D.J.; Urretavizcaya, M.; Cardoner, N. Clinical outcome after
624 discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy. A retrospective follow-up study. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment* **2020**,
625 *13*, 5–10, doi:10.1016/j.rpsm.2019.07.001.
- 626 51. Lisanby, S.H.; Sampson, S.; Husain, M.M.; Petrides, G.; Knapp, R.G.; McCall, V.; Young, R.C.; Prudic, J.; Kellner, C.H. Toward
627 individualized post-electroconvulsive therapy care: Piloting the symptom-titrated, algorithm-based longitudinal ECT
628 (STABLE) intervention. *J. ECT* **2008**, *24*, 179–182, doi:10.1097/YCT.0b013e318185fa6b.
- 629 52. Gill, S.P.; Kellner, C.H. Clinical Practice Recommendations for Continuation and Maintenance Electroconvulsive Therapy for
630 Depression: Outcomes from a Review of the Evidence and a Consensus Workshop Held in Australia in May 2017. *J. ECT* **2019**,
631 *35*, 14–20, doi:10.1097/YCT.0000000000000484.

4.4. Estudi 4

4.4.1. Publicació:

Erika Martínez-Amorós, Pilar Serra, Ximena Goldberg, Lara Urraca, Diego J. Palao, Mikel Urretavizcaya, Narcís Cardoner.

Clinical outcome after discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy. A retrospective follow-up study. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2020 Jan-Mar;13(1):5-10. Epub 2019 Aug 29.

doi: 10.1016/j.rpsm.2019.07.001.

Factor d'impacte (2019): 2.630 (2on quartil (2Q), *Psychiatry and Mental Health*; Q2 *Psychiatry*).

4.4.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats:

Objectius:

1. Estudiar l'evolució dels pacients als que se'ls ha retirat la TEC-c/m, respecte a les recidives i el temps fins a la recidiva.
2. Analitzar possibles factors clínics associats a la recidiva per tal de trobar o identificar possibles grups de risc.

Hipòtesis:

1. Els pacients tractats amb TEC-c/m tenen un alt risc de recaure al discontinuar el tractament, sobretot en els primers mesos de la retirada.
2. Algunes variables clíniques, com el nombre d'episodis previs, prediuen el risc de recidiva al retirar la TEC-c/m.

Resum dels resultats:

1.1. Es van incloure 73 pacients (43.8% amb diagnòstic de TDM), als quals se'ls havia retirat la TEC-c/m. Els pacients havien rebut, de mediana, TEC-c/m durant 12.5 mesos (1.15-116.11). Un 49.3% dels pacients avaluats (36/73) van presentar una recidiva al retirar la TEC-c/m, amb una mitjana de temps fins aquesta de 13.39 mesos (\pm 11.78; mediana de 9.95 mesos (1.38-47.01)): el 61.1% dels pacients que van recidivar, ho van fer en el primer any de la discontinuació de la TEC-c/m (el 36.1% en els primers 6

mesos). En l'anàlisi de supervivència, el temps estimat fins la recidiva al discontinuar la TEC-c/m va ser de 38.67 mesos.

1.2. El 86.1% dels pacients que van recidivar van requerir ingrés hospitalari i el 50% van requerir un nou curs de TEC aguda (en règim hospitalari o ambulatori). El 44.4% dels pacients que havien recidivat van reiniciar TEC-c/m posteriorment.

2. Els pacients amb una freqüència de TEC-c/m (o interval entre sessions) inferior a un mes i aquells pacients amb més episodis previs van presentar major risc de recidiva (HR, 2.308; IC 95%, 1.095-4.865; $p = 0.028$, i HR, 1.080; IC 95%, 1.004-1.161; $p = 0.038$, respectivament).

A continuació es presenta el treball, publicat a la *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*.

Paper 4

<http://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.07.001>

4.5. Estudi 5

4.5.1. Publicació:

Erika Martínez-Amorós, Pilar Serra, Adriana Bassa, Diego J. Palao, Narcís Cardoner.

Discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy: lessons learned from COVID-19 pandemic. (Submitted).

4.5.2. Objectius, hipòtesis i resum dels resultats:

Objectius:

1. Estudiar l'evolució dels pacients que es trobaven en un programa de TEC-c/m, quan aquest es va haver d'aturar en context de la pandèmia COVID-19.
2. Analitzar els possibles factors de risc per a la descompensació.
3. Analitzar els possibles costos de la discontinuació del programa de TEC-c/m, per tal de considerar-ho en futurs plans de contingència.

Hipòtesis:

1. Entre el 40-50% dels pacients als que se'ls discontinua la TEC-c/m presenten una recidiva o hauran de reiniciar la TEC-c/m. Majoritàriament les descompensacions (o la necessitat de reiniciar la TEC-c/m per signes primerencs de descompensació) es presentaran en els primers mesos de la discontinuació.
2. Els pacients que reben la TEC-c/m en una freqüència inferior a un mes i aquells amb un major nombre d'episodis previs tenen més risc de descompensar-se o necessitat de reiniciar la TEC-c/m.
3. Aturar el programa de TEC-c/m pot comportar un augment de costos.

Resum dels resultats:

1. Trenta-tres pacients es trobaven en TEC-c/m en el moment en que l'aplicació de la TEC es va aturar al nostre centre, el 18 de març de 2020, per la pandèmia COVID-19

(48.5% amb diagnòstic de TDM). Un pacient va morir per COVID-19 durant el període que la TEC no va estar disponible. El 59.4% dels pacients restants als que se'ls va discontinuar la TEC-c/m van presentar una recidiva completa (vuit pacients van requerir ingrés hospitalari o un nou curs de TEC aguda) o signes primerencs de descompensació que van comportar reiniciar la TEC-c/m (11 pacients). La mitjana de temps per a la recidiva o per a l'aparició de signes primerencs de recidiva va ser de 88.84 dies (\pm 78.8; mediana de 61 dies (15-290)). Dos pacients sense símptomes de recidiva van preferir, tot i així, reiniciar la TEC-c/m, en conformitat amb el psiquiatra referent. Fins a la data final del seguiment, 11 pacients (34.4%) havien preferit no reiniciar la TEC-c/m i es trobaven estables.

2. A la nostra mostra, els pacients amb un interval entre sessions inferior a un mes van mostrar un major risc de descompensació clínica (recidiva o signes primerencs de recidiva) (HR, 7.43; IC 95%, 2.60-21.19; $p = 0.000$).

3. La discontinuació de la TEC-c/m per la pandèmia COVID-19 va comportar un cost econòmic addicional de de 30,276 euros, en concepte d'ingressos hospitalaris i sessions addicionals de TEC.

A continuació es presenta el treball que ha estat sotmès al *Journal of Electroconvulsive Therapy*.

Manuscript Number ▲▼	Title ▲▼	Initial Date Submitted ▲▼	Current Status ▲▼
JECT-21-61	DISCONTINUATION OF MAINTENANCE ELECTROCONVULSIVE THERAPY: LESSONS LEARNED FROM THE COVID-19 PANDEMIC	Apr 10, 2021	Under Review

Paper 5

**DISCONTINUATION OF MAINTENANCE ELECTROCONVULSIVE THERAPY:
LESSONS LEARNED FROM THE COVID-19 PANDEMIC**

Erika Martínez-Amorós^{a,b}, Pilar Serra^a, Adriana Bassa^a, Diego J. Palao^{a,b}, Narcís Cardoner^{a,b*}

^aDepartment of Mental Health, Parc Taulí University Hospital. Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT). Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

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

***Corresponding author:**

Narcís Cardoner.

Address: OSAMCAT. Santa Fe Building, 2on floor. Parc del Taulí, 1 - 08208 Sabadell (Barcelona). Spain.

E-mail: ncardoner@tauli.cat

Telephone number: +34 93 724 01 82

Fax number: +34 93 717 50 67

ABSTRACT

Objectives: The COVID-19 pandemic has raised major concerns in health systems worldwide. In this new scenario, the use of electroconvulsive therapy (ECT) has been restricted, especially in maintenance ECT (M-ECT), which in many instances has been completely discontinued. The literature on M-ECT discontinuation is scarce. The main objective of this study is to characterize the outcome of patients in whom M-ECT was withdrawn during the COVID-19 pandemic, and to analyze the benefits and costs of discontinuation.

Methods: A real-world prospective study of a cohort of 33 patients. A survival analysis was carried out using Kaplan-Meier to estimate the time until the event (relapse or occurrence of early signs of decompensation), and a univariate Cox analysis to identify potentially contributing factors. A cost-benefit estimation was conducted.

Results: Nineteen patients (59.4%) met the criteria for relapse (need for hospital admission or an acute ECT course) or emergence of early signs of relapse (need for restart M-ECT). Two patients without symptoms of relapse preferred to restart M-ECT. To date, 11 patients (34.4%) have declined to restart M-ECT and are clinically stable. Patients with an interval between sessions of less than one month showed a higher risk of clinical decompensation. M-ECT withdrawal also entailed an additional economic cost. The sample size was relatively small; the psychological effects of the COVID-19 pandemic were not considered.

Conclusions: M-ECT is an effective treatment for severe mental disorders. Thorough benefit-risk assessment is always needed when deciding whether to change the frequency of therapy or whether it should be discontinued.

Keywords: electroconvulsive therapy, SARS-CoV-2, COVID-19, maintenance electroconvulsive therapy

INTRODUCTION

SARS-CoV-2 was detected in late December 2019 in Wuhan, the capital of Hubei province in central China. It then spread rapidly, and was defined as a worldwide pandemic in the first quarter of 2020. The COVID-19 pandemic has raised serious concerns in all healthcare systems, many of them extending beyond the impact of the virus infection per se. In fact, due to this exceptional situation, many aspects of regular medical practice have had to be reconsidered. Clinicians have been required to make difficult and controversial decisions without the support of clinical practice guidelines.

Though an essential medical intervention, electroconvulsive therapy (ECT) has traditionally been considered an elective procedure.¹⁻³ In many patients, an acute ECT course is a life-saving emergency treatment.² Moreover, ECT also remains a necessary option for other patients, either due to their clinical severity or the lack of therapeutic alternatives in cases of refractoriness or drug intolerance. Furthermore, maintenance ECT (M-ECT) remains an essential treatment in patients in whom medication has not prevented relapses. Unfortunately, as a result of the pandemic, many indications for ECT and other medical non-emergency non-COVID services such as outpatient surgery and interventional radiology have been labeled "non-urgent" or "non-essential" and have been delayed.^{2,4} Maintenance ECT has been particularly affected. Therefore, new acute ECT courses have been limited to the most urgent patients; in the case of M-ECT the time between treatments has been prolonged as much as possible² or in some instances fully discontinued. Due to the health emergency scenario and other factors such as the lack of personal protective equipment, limited staff availability, and the risk inherent to ECT as an aerosol-generating procedure,^{5,6} this treatment has been discontinued in many hospitals.^{3,7-10} The situation has caused great alarm among patients, their families and caregivers, and also among the physicians in charge of their care.

Literature on the clinical outcome of patients discontinuing M-ECT is limited, but the data available suggest high rates of relapse and recurrence ranging from 44 to 50%, especially in the first year after discontinuation.^{11,12} Besides, neither the duration of M-ECT nor the criteria for its discontinuation have been clearly defined.^{13,14}

In our setting, a University Hospital with a psychiatry ward, ECT was halted completely on March 18, 2020, mainly due to the reassignment of anesthesiologists to the intensive care units. Normal activity was not resumed until May 8, 2020, meaning that ECT was unavailable for seven weeks. During this period, ECT was administered to only one patient, admitted to intensive care with a catatonic state and suspected COVID-19 infection. At the time of cessation of ECT, 37 patients were on the ECT program, 33 of them receiving M-ECT (ECT administration for at least one month after response to an acute course).

When ECT was resumed, and due to the changes in the conditions of application following both the recommendations of scientific societies^{15,16} and also the hospital's contingency plans introducing new protocols to prevent the risk of aerosol generation, priority was given to ECT in acute patients. When the ECT program was resumed a risk-benefit analysis was conducted to assess patients on the M-ECT program, and a shared decision-making process held with the patients and the referral psychiatrists, prioritizing those with symptoms of frank relapse and then those at greatest risk of relapse. During the six weeks after the restart of ECT (May-June), 17 patients on the M-ECT program restarted ECT (due to a relapse, the emergence of symptoms suggesting a new onset, at the discretion of the psychiatrist or at the request of the patient), and another 15 opted directly to suspend M-ECT definitively or to wait and re-evaluate according to the evolution of disease. One of the patients on the M-ECT program died of COVID-19 in March 2020.

Our study aims to characterize the clinical outcome of patients who were on M-ECT and were withdrawn from treatment due to the COVID-19 pandemic, and to analyze the

related cost-benefit ratio. Furthermore, despite the evident negative consequences of the COVID-19 pandemic, we consider that the changes in clinical practice imposed in response to the new situation may provide relevant information that may help to improve our understanding of certain procedures, in this case M-ECT. Even though M-ECT has been widely validated, certain issues regarding its use remain under discussion, such as the time for discontinuation.

MATERIALS AND METHODS

This real-world prospective study followed a cohort of 33 patients who were receiving M-ECT before the outbreak of COVID-19. All patients were treated with Thymatron system IV ECT device (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL, USA). Almost all patients were treated with bilateral electrode placement. The clinical results of this cohort were studied from the time of the interruption of M-ECT on March 18, 2020 until January 15, 2021. Demographic (age and sex), clinical (diagnosis, number of episodes in the last 5 years) and M-ECT data (age at the time of interruption, duration of M-ECT, interval between sessions or frequency at the time of discontinuation, date of last M-ECT session, date of ECT reinstatement) were recorded.

A relapse was defined as a) the need for hospital admission or b) the need for a new acute ECT course. M-ECT was also reestablished in the case of early signs of relapse, on the request of the patient, or at the discretion of the psychiatrist in charge.

The study was approved by the Parc Taulí University Hospital Ethics Committee.

Statistical Methods

A descriptive analysis of the sample was conducted, reporting categorical variables as absolute frequencies and percentages (%) and quantitative variables as means (standard deviations) or medians. A survival analysis was carried out using Kaplan-Meier to estimate the time until the event (this is, full clinical relapse or the occurrence

of early signs of decompensation), and a univariate Cox analysis to identify potentially contributing factors. Variables that displayed significant associations in the univariate analysis ($p < 0.05$) were entered into a multivariate Cox regression model. A cost estimate was made, determining the economic "savings" in M-ECT sessions during the period in which the program was not applied, as well as the cost in days of admission and the number of additional ECT sessions (both acute ECT and extra sessions in M-ECT patients). An estimate of the "saved sessions" in patients who to date have not restarted M-ECT was also made. Data were analyzed using the program SPSS for Windows v. 25.0 (SPSS, Chicago). A p -value < 0.05 (bilateral) was considered statistically significant.

RESULTS

Nineteen of the 33 patients (57.6%) on the M-ECT program were female (with a mean age at discontinuation of 67.12 years (± 12.1 ; 40-85). Sixteen patients (48.5%) met criteria for major depressive disorder, ten (30.3%) for bipolar disorder, six (18.2%) for schizoaffective disorder and one (3%) for schizophrenia. The mean number of previous episodes in the last five years was 3.52 (± 3.2). The mean duration of M-ECT was 41.78 months (± 52.4 ; 1.45-273.1); seven patients (21.2%) had been on the M-ECT program for less than six months. Twenty-six patients (78.8%) were receiving M-ECT at a monthly frequency or higher at the time of treatment discontinuation. As of January 15, 2021, of the remaining 32 patients who were on the M-ECT program, 20 (62.5%) had resumed ECT.

Regarding the clinical course of the 32 patients, 19 (59.4%) met the study criteria for relapse (need for hospital admission or a new acute ECT course) or emergence of symptoms suggesting the onset of clinical decompensation. Specifically, eight patients suffered a relapse (25%) and 11 experienced early signs of relapse (34.4%). The mean time to relapse or the emergence of early signs of relapse was 88.84 days (± 78.8 ; 61

median, 15-290). Of the eight patients who suffered relapse, two received acute ECT in an outpatient setting, one received acute ECT in a home hospitalization program, and four received acute ECT in the acute hospitalization ward; finally, one patient required admission to the acute ward but did not receive acute ECT for anesthetic reasons. In the case of early signs of relapse (11 patients), M-ECT was reestablished. Furthermore, two patients preferred to restart M-ECT despite having no relapse symptoms; their decision was based on the high lifetime recurrence rate of their disorder and the fact that M-ECT was the only treatment that enabled them to achieve clinical stability. In both cases the psychiatrist in charge supported their decision. Finally, to date, 11 patients (34.4%) have opted not to restart M-ECT while awaiting the evolution of the pandemic, and are clinically stable.

In the survival analysis (Figure 1; n=30), the estimated mean time to the event (this is, full clinical relapse or the occurrence of early signs of decompensation) was 182.77 days (95% CI, 133.49-232.04). Seventeen of the 19 patients (89.47%) who relapsed or showed early signs of relapse did so in the first six months. The two patients who restarted ECT without presenting relapse symptoms were not included in the univariate Cox analysis. Patients with an interval between sessions at the time of discontinuation of less than one month showed a higher risk of clinical decompensation (HR, 7.43; 95% CI, 2.60-21.19; $p = 0.000$). The number of previous episodes in the last five years (three or more episodes) also influenced clinical decompensation (HR, 3.81; 95% CI, 1.41-10.27; $p = 0.008$). Other demographic, clinical, and treatment variables (age, sex, diagnosis, duration of M-ECT) did not appear to influence clinical decompensation. In the multivariate Cox regression model, only the interval between sessions at time of discontinuation (less than one month) emerged as a predictor of clinical decompensation.

----- Figure 1 here -----

Cost-benefit estimation

The cost of M-ECT in our hospital setting is estimated at 197.15 euros per session. During the 7-week period when M-ECT was not available, it was estimated that 80 M-ECT sessions were not held, with a "saving" of 15772 euros. In patients who preferred to delay or withdraw from M-ECT, when ECT was available once again, 16 outpatient ECT sessions were not performed, with a "saving" of 3154.4 euros. Furthermore, 11 patients have not restarted M-ECT to date, with an additional "saving" of 73 sessions (14391.95 euros). The cost of admissions (acute and sub-acute units, and home hospitalization) and acute ECT courses was 63594.61 euros. Thus, the discontinuation of the M-ECT program resulted in an additional cost of 30276.26 euros.

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic health crisis led to the complete cancellation of the M-ECT program. More than half of the patients (59.4%) on this program have since relapsed or developed early signs of relapse, and required admission to an acute hospitalization unit, the initiation of an acute ECT course, or re-inclusion on the M-ECT program. Negative clinical outcomes significantly affected patients who received M-ECT more frequently, i.e., with an interval between sessions of less than one month. In fact, all stabilized patients were receiving M-ECT at a frequency higher than a month. Likewise, the discontinuation of the M-ECT program increased economic costs, deriving from the need for hospitalization and for new acute courses of ECT. The analysis of the clinical evolution of patients on the M-ECT program whose treatment was interrupted due to the pandemic highlights the importance of continuing ECT after the end of the acute treatment phase and suggests that M-ECT must be taken into account in future contingency plans. Efforts focused on addressing and containing the COVID-19 pandemic must not neglect the absolute necessity of ensuring health care for all other

patients, including (and especially) those with severe mental illness. The enforced discontinuation of ECT may increase the risk of hospitalization and may delay discharge of acute patients, thus lengthening hospitalizations and possibly raising the risk of infection.⁹ Mental disorders are associated with an increased risk of a subsequent medical condition;¹⁷ indeed, in the current situation, higher risk of SARS-CoV-2 infection have been reported in patients suffering from mental disorders, associated with a worse clinical outcome.^{9,18}

Considering the unique role of ECT as a treatment for severe and complex patients, as well as its importance in maintaining functioning and quality of life, its accessibility and viability must be ensured, as must its application in optimal conditions of safety for both patients and professionals. In this regard, a consensus statement,⁸ two ECT administration protocols adapted to the pandemic situation^{7,19} and descriptions of patients with COVID-19 treated with ECT²⁰ are available and can guide the administration of ECT under optimal conditions.

Clearly, a framework for administering ECT should be designed that establishes a hierarchy of needs according to the human and material resources available. In this regard, during the period of the pandemic, efforts have been made to define criteria for prioritizing patients, taking into account mainly psychopathological severity but also the risk of relapse.^{1,4,10,15,19,21} However, evidence-based methods of triaging ECT are still needed.²¹ The results of this and previous studies indicate the high risk of relapse in patients discontinuing M-ECT,^{11,12} especially those who require ECT more than once a month or those who have a more recurrent condition.¹² As far as possible, before interrupting M-ECT attempts could be made to lengthen the interval between sessions.^{8,14} If M-ECT delivery is impossible, a close monitoring protocol should be established with the capability for conducting rescue sessions.³ It is also very important to intensify communication between patients, families and therapists in order to

maximize early detection of relapse.¹⁰ Finally, whether or not we are able to develop prioritization criteria, each case must be approached on an individual basis.

Interestingly, patients who did not need to initiate ECT, and therefore remained clinically stable, differed from those who relapsed in two fundamental aspects; they had received M-ECT at intervals of one month or longer, and had fewer previous episodes. These characteristics seem to define a group of patients with a more robust and consistent response to M-ECT, and therefore a more stable disease. Patients on M-ECT programs are a particularly severe group; when they achieve clinical stabilization, their treatment regimen may remain unchanged because of concern about a new relapse. The continuation of M-ECT should be regularly re-evaluated on an individual basis, even if the evolution is clearly favorable and the treatment is well tolerated. Certain aspects such as the number of previous episodes and the frequency of sessions should be taken into account when considering the possibility of discontinuing M-ECT.¹²

This study has the following strengths and limitations. The main strength, i.e., its prospective real-world design, may also be a limitation, due to the low sample size of 33 subjects. Moreover, the cost analysis is estimated, taking into account the frequency with the patients received M-ECT at the time of withdrawal. Finally, the psychological impact of the COVID-19 pandemic on clinical outcome was not considered.

In summary, the inability to maintain ECT programs may significantly increase rates of hospitalization and lengthen hospital stay; it increases the risk of relapses and of developing medical conditions, and also incurs high healthcare costs. Healthcare managers and providers should be reminded that ECT is an essential treatment. If access to ECT cannot be guaranteed in all settings, centralized care should be considered.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Miguel Angel Ruiz Dominguez for his contribution to the cost-benefit analysis, and all of the study subjects as well as the staff from the Department of Mental Health of Parc Taulí University Hospital.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state they have no conflicts of interest to declare.

ROLE OF FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Bellini H, Cretaz E, Rigonatti LF, et al. Electroconvulsive therapy practice during the COVID-19 pandemic. *Clinics*. 2020;75:1-6. doi:10.6061/clinics/2020/e2056
2. Espinoza RT, Kellner CH, McCall W V. Electroconvulsive Therapy During COVID-19: An Essential Medical Procedure-Maintaining Service Viability and Accessibility. *J ECT*. 2020;36:78-79. doi:10.1097/YCT.0000000000000689
3. Sienaert P, Lambrichts S, Popleu L, et al. Electroconvulsive Therapy During COVID-19-Times: Our Patients Cannot Wait. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28:772-775. doi:10.1016/j.jagp.2020.04.013
4. Tor P-C, Tan J, Loo C. A Model for ethical triaging of electroconvulsive therapy patients during COVID-19 pandemic. *BJPsych Bull*. August 2020:1-13. doi:10.1192/bjb.2020.99
5. Colbert SA, McCarron S, Ryan G, et al. Immediate Impact of Coronavirus Disease 2019 on Electroconvulsive Therapy Practice. *J ECT*. 2020;36:86-87. doi:10.1097/YCT.0000000000000688
6. 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. doi:10.1097/ANA.0000000000000691
7. Gil-Badenes J, Valero R, Valentí 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
8. 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;28:1133-1145. doi:10.1016/j.jagp.2020.08.001
9. Tor PC, Phu AHH, Koh DSH, et al. Electroconvulsive Therapy in a Time of

- Coronavirus Disease. *J ECT*. 2020;36:80-85.
doi:10.1097/YCT.0000000000000690
10. Sagué-Vilavella M, Gil-Badenes J, Baldaquí Baeza N, et al. The Other Victims of COVID-19: The Value of Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2021;37:e1-e2.
doi:10.1097/YCT.0000000000000718
 11. Huuhka K, Viikki M, Tammentie T, et al. One-year follow-up after discontinuing maintenance electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2012;28:225-228.
doi:10.1097/YCT.0b013e3182548f93
 12. Martínez-Amorós E, Serra P, Goldberg X, et al. Clinical outcome after discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy. A retrospective follow-up study. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2020;13:5-10.
doi:10.1016/j.rpsm.2019.07.001
 13. American Psychiatric Association. The Practice of Electroconvulsive Therapy. Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association). Second Edition. 2001. American Psychiatric Association Publishing.
 14. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB). Consenso Español Sobre La Terapia Electroconvulsiva. Madrid, 2018.
<http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/SEPBB - Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva.pdf>.
 15. International Society for ECT and Neurostimulation (ISEN). COVID-19 and ECT. <https://www.isen-ect.org/sites/default/files/ISEN.COVID19.letter.pdf>. Published 2020.
 16. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB). Recomendaciones generales de la SEPB para adaptar la práctica de la terapia electroconvulsiva durante la pandemia de COVID-19. 2020:1-15. <https://sepb.es/webnew/wp->

content/uploads/2020/05/TEC-COVID.pdf.

17. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, et al. Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. *N Engl J Med.* 2020;382:1721-1731. doi:10.1056/NEJMoa1915784
18. Druss BG. Addressing the COVID-19 pandemic in populations with serious mental illness. *JAMA Psychiatry.* 2020;77:891-892. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0894
19. Bryson EO, Aloysi AS. A Strategy for Management of Electroconvulsive Therapy Patients during the COVID-19 Pandemic. *J ECT.* 2020;36:149-151. doi:10.1097/YCT.0000000000000702
20. Braithwaite R, McKeown HL, Lawrence VJ, et al. Successful Electroconvulsive Therapy in a Patient with Confirmed, Symptomatic COVID-19. *J ECT.* 2020;36:222-223. doi:10.1097/YCT.0000000000000706
21. Demas ML. Electroconvulsive therapy and triaging during reduced access and the COVID-19 pandemic: A personal perspective. *J ECT.* 2020;36:226-8. doi:10.1097/YCT.0000000000000713

FIGURES

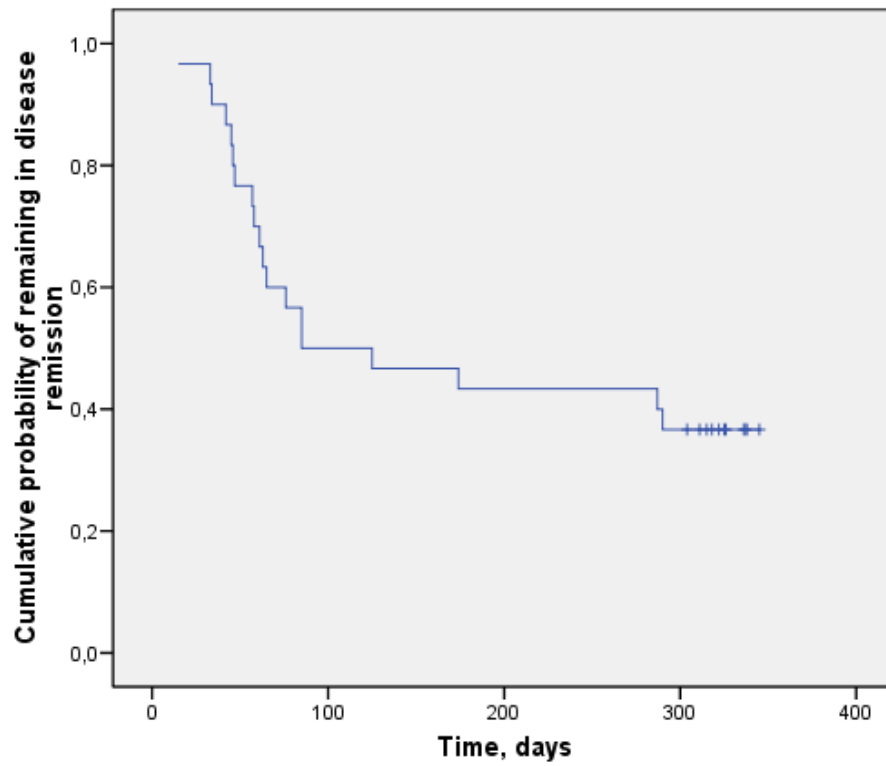


Figure 1. Kaplan-Meier function of the cumulative probability of remaining in remission.

DISCUSSIÓ GENERAL

5. DISCUSSIÓ GENERAL

En aquest apartat es discuteixen, de forma resumida, les troballes del treball de tesi. En general, els resultats obtinguts dels treballs que conformen aquesta tesi contribueixen a augmentar els coneixements clínics sobre la Teràpia Electroconvulsiva (TEC), un tractament encara avui dia essencial per al tractament de pacients greus, amb una eficàcia contrastada, però encara en entredit en alguns àmbits de la societat, tant general com mèdica. El treball de tesi posa el focus en tot el procés del tractament amb TEC: quant, com i en quines condicions s'usa i s'aplica la TEC al nostre medi, la TEC com a tractament agut, la TEC com a tractament a llarg termini (TEC de continuació i manteniment, TEC-c/m), i finalment, quina és l'evolució dels pacients un cop la TEC-c/m es retira o discontinua. Tanmateix, no podent ser aliens a les circumstàncies esdevingudes en 2020, s'ha inclòs a la tesi un darrer treball sobre l'impacte la pandèmia COVID-19 en la TEC, concretament en la TEC-c/m. Al final d'aquest apartat es mencionen, també, quines han estat les limitacions dels treballs que conformen la tesi.

Finalment, en els següents apartats, es detallen quines són les conclusions generals i les perspectives futures.

Els resultats del primer treball proporcionen dades sobre la pràctica de la TEC a Catalunya, una de les comunitats autònomes d'Espanya amb una taxa d'ús de la TEC més elevada (Bertolín-Guillén i cols., 2006; Vera i cols., 2016). La taxa de resposta al qüestionari del treball va ser superior al 90%, en la línia d'altres treballs similars realitzats en altres països (Dragasek, 2012; van Waarde i cols., 2009). Els resultats reportats demostren canvis en la pràctica de la TEC a Catalunya, amb diferències notables respecte a les dades publicades per Bernardo i cols. en 1996. En el moment en que es va dur a terme el treball, la TEC estava disponible a la majoria d'unitats catalanes, i en aquestes, la TEC s'aplicava amb regularitat: la proporció de pacients que rebien TEC en un any (taxa anual d'aplicació) havia augmentat fins 1.15 per cada 10,000 habitants. Cal assenyalar que, dels centres que no administraven la TEC, cap esmentava l'absència d'indicacions per a l'aplicació de la TEC, ni qüestionava l'eficàcia

de la tècnica, arguments s'havien mencionat en l'enquesta anterior (Bernardo i cols., 1996). Un altre punt a destacar és que la TEC s'aplicava d'acord amb les directrius i guies clíniques actuals.

La taxa de centres on s'aplicava la TEC a Catalunya (80%) era superior a altres països europeus dels que es disposen dades, on la taxa oscil·la entre el 12-51% (Benadhira i cols., 2001; Gazdag i cols., 2002, 2009; Hranov i cols., 2012; Jarosch-von Schweder i cols., 2011; Kaliora i cols., 2013; Sienaert i cols., 2005 i 2006; van Waarde i cols., 2009). Tot i així, i malgrat que a Catalunya la TEC estava àmpliament disponible i la seva pràctica estava estesa, la taxa d'aplicació era baixa respecte altres països del nord d'Europa, amb taxes de 2.40-4.37 per 10,000 habitants (Andersson i Bolwig, 2002; Jarosch-von Schweder i cols., 2011; Sienaert i cols., 2005 i 2006). La principal indicació de la TEC continuava sent la depressió, com en els estudis precedents (Bernardo i cols., 1996; Bertolín-Guillén i cols., 2006), i també en línia amb el referit als Estats Units, Austràlia i Nova Zelanda i a la majoria de països europeus (Leiknes i cols., 2012). La segona indicació més comuna va ser l'esquizofrènia, que continua sent la principal indicació a Àsia, Àfrica, Amèrica del Sud (Leiknes i cols., 2012), i a alguns països europeus, com Hongria, la República Txeca, Turquia, Rússia, i Grècia (Baudis, 1992; Gazdag i cols., 2004; Golenkov i cols., 2010; Saatcioglu i Tomruk, 2008).

A diferència de les dades reportades en 1996, totes les unitats enquestades que aplicaven la TEC a Catalunya ho feien amb aparells de pols breu i no amb aparells d'ona sinusoidal, en concordança amb les recomanacions actuals, per tal minimitzar els efectes adversos cognitius (SEPB, 2018). De fet, a Espanya, en la recent actualització (Vera i cols., 2016), tots els centres també van reportar l'ús d'aquests aparells, a diferència de les dades de 2006, on encara estaven presents en el 14.8% de les unitats del territori espanyol. Pel que fa a l'emplaçament dels elèctrodes, el bilateral era el més utilitzat a Catalunya, com a la resta del territori espanyol (Bertolín-Guillén i cols., 2006; Vera i cols., 2016) i de forma coherent amb les dades reportades a nivell mundial (Leiknes i cols., 2012), tot i que la tendència actual aniria en la línia de considerar l'emplaçament unilateral, pel seu possible millor perfil cognitiu, malgrat que hi ha estudis que reporten que aquesta diferència disminueix quan l'emplaçament unilateral dret (RUL) s'administra amb dosis d'estímul elevades (Kellner i cols., 2010). En aquest sentit, l'ús encara residual de la TEC unilateral a Catalunya, hauria de ser un aspecte a considerar. A nivell de l'anestèsia, malgrat que Espanya constava, a la revisió mundial

publicada per Leiknes i cols. (2012), per les dades reportades per Bertolín-Guillén i cols. en 2006, com un dels llocs on encara s'aplicava la *TEC no modificada*, aquest no era el cas de Catalunya, com ja es mencionava en el treball publicat en 1996 per Bernardo i cols., i com així es confirma a la nostra enquesta (en totes les unitats s'aplicava amb anestèsia); també en les darreres dades existents sobre l'estat espanyol confirmen que la pràctica de la *TEC no modificada* a l'estat espanyol ha estat eradicada (Vera i cols., 2016). L'elecció de l'anestèsic ha canviat també en els darrers anys, sent, actualment, el propofol el més utilitzat, probablement en relació a criteris anestèsics. Altres aspectes de l'aplicació de la TEC, com la freqüència d'ús i el nombre de sessions, eren els habituals i reportats en altres països (Leiknes i cols., 2012).

Pel que fa a la TEC-c/m, malgrat la seva eficàcia, el seu ús és infreqüent a l'Àsia i variable a Europa (Dragasek, 2012; Gazdag i cols., 2009; Hranov i cols., 2012; Jarosch-von Schweder i cols., 2011b; Leiknes i cols., 2012; Sienaert i cols., 2005 i 2006). No era el cas, però, de Catalunya, on la TEC-c/m s'estava usant i estava disponible en el 95% de les unitats que aplicaven la TEC.

Finalment, tot i que legalment no es requeria una formació específica per a l'aplicació de la TEC, a Catalunya, en el moment de l'enquesta, hi havia disponibles dos cursos teòrico-pràctics específics i acreditats dirigits a especialistes en formació i psiquiatres titulats, fet que segurament ha contribuït a millorar el coneixement sobre la tècnica i a homogeneïtzar l'aplicació. Tanmateix, el document de consens sobre la TEC elaborat per la SEP ("*Consenso Español sobre la TEC*", i actualitzat recentment per la SEPB) també hauria contribuït en l'ús de la tècnica basat en l'evidència científica. Malgrat l'evidència disponible sobre la TEC, els professionals enquestats detectaven que aquesta encara era considerada negativament per alguns professionals mèdics i pel públic en general, fet que suggereix que és necessari un major esforç en l'educació i en la investigació per tal que la tècnica sigui més àmpliament acceptada i millor integrada a la pràctica clínica, dignificant, en definitiva, el seu ús.

L'objectiu del segon treball era definir l'indicador més útil de millora precoç o *early improvement* (EI) per predir la remissió clínica en pacients amb TDM tractats amb TEC aguda bilateral en condicions naturalístiques: una reducció del 30% en la puntuació de

la HDRS (o HAM-D) basal en la segona setmana de tractament va constituir la millor definició operativa de millora precoç o EI. L'exploració de les puntuacions de tall definides prèviament va donar suport a aquesta troballa i va proporcionar evidències per a provar encara més aquest indicador en relació amb altres variables d'interès. A més, aquesta definició de millora precoç s'associava significativament amb un menor nombre de dies per aconseguir la remissió, i el seu efecte va ser significatiu després de l'ajust per altres variables considerades clínicament rellevants.

A la nostra mostra, el percentatge de millora de la puntuació de la HDRS entre “remitidors” i “no remitidors” només va diferir en la setmana 2 i no en la setmana 1 de tractament. Així mateix, les corbes ROC de la segona setmana es van associar amb el millor perfil de valor predictiu. Aquests resultats són consistents amb un estudi sobre predictors de resultat del tractament en pacients amb TDM tractats amb TEC bilateral (Lin i cols., 2016) i amb les troballes existents, també, en pacients tractats amb fàrmacs (Henkel i cols., 2009; Vermeiden i cols., 2015). En aquest sentit, en estudis anteriors realitzats amb fàrmacs s'han utilitzat diverses definicions de millora precoç o EI (diferents percentatges de reducció de la HDRS a les setmanes 2 a 4 de tractament), però, generalment, l'EI s'ha definit com una reducció dels símptomes d'al menys un 20% després de dues setmanes de tractament (Helmreich i cols., 2015). En l'anàlisi realitzada a la nostra mostra, la millor definició de millora precoç o EI va ser una reducció del 30% de la puntuació de la HDRS a la setmana 2, fet que implica una major reducció dels símptomes a les dues setmanes. Aquest fet es podria explicar per una major eficàcia i un inici d'acció més ràpid de la TEC respecte als fàrmacs antidepressius (Husain i cols., 2004; Segman i cols., 1995; UK ECT Review Group, 2003).

Utilitzant la definició de millora precoç escollida (reducció del 30% de la puntuació de la HDRS a la setmana 2), es va classificar correctament a un nombre major de pacients, amb una sensibilitat i una especificitat acceptables (76% i 67%, respectivament); resultats similars a altres treballs realitzats en fàrmacs (Henkel i cols., 2009). L'únic estudi previ, de Lin i cols. (2016), que va proposar un punt de tall en el tractament amb TEC també va considerar una reducció del 30% en la HDRS després de 6 sessions de TEC, amb una sensibilitat i un valor predictiu negatiu elevats (98.6% i 83.3%, respectivament), però amb una especificitat limitada (16.1%). De forma similar a les nostres troballes, un punt de tall més alt tendia a disminuir la sensibilitat i a augmentar l'especificitat. En un estudi sobre predictors de rapidesa de resposta, Kho i cols. (2004)

van escollir una reducció del 35% en la puntuació de la HDRS, però aquesta elecció es va basar en raons metodològiques i no es va comparar amb altres punts de tall. El resultat del nostre treball també va ser consistent amb el de Segman i cols. (1995), que van proposar una definició de milloria clínica com una reducció de la puntuació de la HDRS de $\geq 30\%$ després de 6 sessions de TEC bilateral; aquesta definició identificava correctament 33 dels 34 “responedors” finals i a 11 dels 13 que no responien.

Les nostres anàlisis complementàries van donar suport a la puntuació de tall del 30% com a indicador útil de millora precoç: els pacients amb millora precoç necessitaven un nombre de dies significativament inferior per aconseguir la remissió que els pacients sense millora precoç. Aquest fet és clínicament rellevant perquè implica que els pacients amb EI presentaven menys “dies de depressió”. En aquest sentit, diversos estudis recolzen que la persistència de la depressió (més dies amb símptomes depressius) exerceix un efecte neurotòxic, amb un impacte negatiu en el pronòstic de la malaltia (Gorwood i cols., 2008; Serra-Blasco i cols., 2013). A més, una remissió més ràpida també disminueix el patiment dels pacients i dels seus cuidadors i pot reduir els costos sanitaris. En aquesta línia, també vam trobar que la millora precoç es va associar a menys símptomes depressius residuals al finalitzar el curs de TEC aguda, fet que és rellevant perquè la presència de símptomes residuals és el principal predictor de recaigudes en el TDM (Judd i cols., 1998). Aquesta troballa és coherent amb altres estudis que suggereixen que una resposta ràpida prediu l'absència de símptomes depressius residuals després del curs de TEC (Kho i cols., 2004).

Pel que fa a altres variables clíniques que podrien influir en la remissió del TDM, els resultats dels estudis sobre predictors d'eficàcia de la TEC no són consistents (Haq i cols., 2015; Kho i cols., 2005). En la nostra mostra, una durada més curta de l'episodi tractat es va associar amb un millor resultat de la TEC, similar a altres estudis (Haq i cols., 2015; Kho i cols., 2005; Loo i cols., 2011; Nordenskjöld i cols., 2012). També, una gravetat inicial inferior (mesurada amb la HDRS preTEC), podia predir un temps fins a la remissió més curt, a diferència de l'estudi de Kho i cols. (2004). No obstant això, el nostre resultat és congruent amb d'altres que suggereixen que la capacitat de resposta a la TEC disminueix amb l'augment de la gravetat de la depressió (Buchan i cols., 1992; Hickie i cols., 1990 i 1996). Aquests resultats donarien suport a la recomanació de considerar la TEC com a estratègia terapèutica en etapes anteriors i no com a última opció de tractament. Altres variables clíniques clàssicament considerades

com a predictors de resposta o remissió a la TEC, com l'edat (Nordenskjöld i cols., 2012; O'Connor i cols., 2001), la resistència farmacològica (De Vreede i cols., 2005; Dombrovski i cols., 2005; Loo i cols., 2011; Prudic i cols., 1996) o els símptomes psicòtics (Birkenhäger i cols., 2003; Petrides i cols., 2001) no es van associar, a la nostra mostra, amb la remissió, resultats similars al que Haq i cols. van informar en la seva metaanàlisi (Haq i cols., 2015).

Finalment, l'evolució final o el resultat final del tractament dels pacients que no presentaven EI fou clínicament rellevant. Lin i cols. (2016) van considerar que era probable que els pacients sense EI després de 6 sessions de TEC no arribessin a la remissió. En la nostra mostra, però, el 51.7% dels pacients que no van aconseguir una millora precoç finalment van aconseguir la remissió, tot i que ho van fer més tard que els pacients amb EI: aquest fet és rellevant perquè, si no es té en consideració, la TEC es podria interrompre prematurament en un subgrup de pacients que podrien arribar a la remissió amb un curs de TEC prolongat. Per tant, en aquells pacients sense millora precoç, es podria considerar la possibilitat de continuar el curs de TEC, a més d'avaluar si la TEC s'està aplicant en condicions òptimes: en aquests casos es podrien considerar qüestions com la pauta de sessions, aspectes tècnics del procediment (dosi suprallindar, amplitud i freqüència de pols, emplaçament dels elèctrodes) i, fins i tot, estratègies de combinació o potenciació de la TEC.

El tercer treball avaluava l'eficàcia de perllongar la TEC, associada a fàrmacs, més enllà de 6 mesos (TEC de manteniment (TEC-M) durant 9 mesos) respecte la farmacoteràpia sola, com estratègia de manteniment en el TDM greu després d'aconseguir la remissió clínica amb un curs de TEC aguda. La taxa de recaigudes en el nostre estudi va ser del 35.3% en el grup tractat amb farmacoteràpia associada a TEC-M i del 61.1% en el grup tractat amb farmacoteràpia sola, sense diferències estadísticament significatives entre ambdós grups de tractaments. Aquesta diferència percentual de més del 25% entre els dos grups, tot i que no era estadísticament significativa, podria tenir, però, rellevància clínica; de fet, la mida de la mostra, relativament petita, podria explicar la manca de significació estadística. Tampoc es van trobar diferències entre els grups de tractament pel que fa al temps de recaiguda. A la nostra mostra, la majoria de les recaigudes es van produir al començament del tractament de manteniment, en la línia de les dades

reportades per altres autors (Kellner i cols., 2006; Sackeim i cols., 2001). Els símptomes residuals van empitjorar, al llarg del seguiment, a la mostra global i en ambdós grups de tractament, mostrant un augment estadísticament significatiu en el grup tractat amb farmacoteràpia sola. Aquests símptomes residuals van ser més greus en el grup de tractament farmacològic (sense TEC-M) a partir dels 2.5 mesos fins al final del seguiment (15 mesos). Finalment, pel que fa a la tolerabilitat, ambdós tractaments van ser ben tolerats, sense diferències significatives entre els dos grups.

La taxa de recaigudes en el grup tractat amb farmacoteràpia associada a la TEC-M va ser similar a altres estudis aleatoritzats (Kellner i cols., 2006; Nordenskjöld i cols., 2013). El grup CORE (Consortium for ECT) va dur a terme un assaig multicèntric, aleatoritzat, de 6 mesos, per tal d'avaluar l'eficàcia de la TEC de continuació (TEC-C) en el TDM (Kellner i cols., 2006). En el grup de TEC-C, el 37.1% dels pacients van experimentar una recaiguda de la malaltia i en el grup tractat amb fàrmacs (liti més nortriptilina), el 31.6% van recaure, sense detectar diferències entre ambdós grups de tractament. No obstant això, els autors van concloure que la TEC-C era una estratègia eficaç i segura, i superior al placebo, al comparar els seus resultats amb els obtinguts per Sackeim i cols. (Sackeim i cols., 2001). En l'assaig clínic, realitzat per Nordenskjöld i cols., els autors van trobar un avantatge significatiu de la TEC-M (associada a fàrmacs) sobre l'ús únicament de fàrmacs: el 32% dels pacients tractats amb TEC-M associada a fàrmacs van recaure en l'any de seguiment vs. el 61% dels pacients tractats amb farmacoteràpia ($p = 0.036$) (Nordenskjöld i cols., 2013). A partir d'aquestes dades, on la millor estimació va ser una reducció absoluta en la taxa de recaigudes d'aproximadament un 29%, van concloure que el nombre necessari de pacients a tractar (NNT) perquè un pacient es beneficiés estaria al voltant de tres a quatre (Nordenskjöld i cols., 2013), en el mateix rang que el nostre estudi. En la mateixa línia, en un altre assaig clínic aleatoritzat, es va reportar també un avantatge significatiu del tractament combinat (TEC-M associada a fàrmacs) en una petita mostra de pacients geriàtrics amb símptomes psicòtics (Navarro i cols., 2008). A l'estudi PRIDE (*Prolonging Remission in Depressed Early, phase 2*), la taxa de recaigudes va ser inferior a la dels altres estudis referits: només el 17% dels pacients van recaure (Kellner i cols., 2016). Tanmateix, els autors van assenyalar que l'estudi no va ser dissenyat per a permetre resultats inferencials vàlids per a comparar les recaigudes entre els dos grups de tractament (TEC-C associada a venlafaxina més liti vs. venlafaxina més liti únicament). Un dels

possibles motius d'aquesta taxa de recaigudes més baixa podria ser que el protocol de l'estudi permetia administrar sessions de TEC addicionals o de rescat. A l'estudi PRIDE, el grup de TEC-C més fàrmacs consistia en un programa de sessions de TEC-C inicial fix (quatre sessions de TEC unilateral, de pols ultrabreu) seguit d'un programa de sessions flexible i individualitzat. En la resta d'estudis, la TEC-c/m fou aplicada amb un programa fix de sessions: 10 sessions de TEC bilateral durant 6 mesos (1.7 sessions al mes) (Kellner i cols., 2006), 29 sessions de TEC unilateral, de pols ultrabreu, durant 12 mesos (2.4 sessions al mes) (Nordenskjöld i cols., 2013), i, al nostre estudi, 14 sessions de TEC bilateral, de pols breu, durant 9 mesos (1.5 sessions al mes).

A la nostra mostra, pel que fa a la identificació de factors que poden contribuir en la recidiva, només l'absència de símptomes psicòtics semblaria tenir un paper important en aquesta. En el grup de farmacoteràpia associada a TEC-M, cap pacient amb símptomes psicòtics va presentar una recidiva durant els primers 9 mesos. Aquesta troballa podria donar suport a estudis previs que suggereixen que la TEC és particularment eficaç en pacients amb depressió amb símptomes psicòtics (Navarro i cols., 2008; Petrides i cols., 2001). En aquest sentit, en la metanàlisi realitzada per van Diermen i cols. (2018), la presència de símptomes psicòtics fou un predictor de remissió (odds ratio (OR) = 1.47; $p = 0.001$) i de resposta (OR = 1.69; $p < 0.001$) en pacients amb TDM tractats amb TEC.

La literatura sobre l'evolució dels pacients als que se'ls discontinua o retira la TEC-c/m és limitada, però les dades disponibles suggereixen unes taxes de recidiva elevades, que oscil·len del 44 al 50%, especialment durant el primer any després de la discontinuació del tractament (Huuhka i cols., 2012; Martinez-Amorós i cols., 2020). A més, tant la durada de la TEC-M, com els criteris per a la seva retirada, no han estat clarament definits (APA, 2001; SEP, 2018). En el nostre estudi, es va fer un seguiment dels pacients durant 6 mesos després de la discontinuació de la TEC-M, fins a completar un seguiment total de 15 mesos. Tot i no assolir diferències significatives entre els grups de tractament en el nostre estudi, cal assenyalar que durant el període de tractament actiu amb TEC-M, la supervivència lliure de recidiva va ser superior en el grup de farmacoteràpia associada a la TEC-M. Al retirar la TEC-M i, sobretot, després de 6 mesos d'haver estat retirada, la supervivència en ambdós grups tendia a igualar-se, fet que podria suggerir un efecte protector de la TEC-M, mentre aquesta està sent administrada, en un grup de pacients amb depressió severa.

Pel que fa a l'evolució dels símptomes depressius, a la mostra global es va observar un augment significatiu d'aquests al final del seguiment, al comparar les puntuacions de la HDRS als 15 mesos (final del seguiment) respecte al moment basal. Aquesta diferència, entre el moment basal i el final del seguiment, fou significativa en els pacients del grup tractat exclusivament amb fàrmacs. En aquest sentit, a l'estudi PRIDE (Kellner i cols., 2016), el grup de pacients tractats amb TEC associada a fàrmacs tenia puntuacions de la HDRS estadísticament més baixes que el grup tractat únicament amb fàrmacs, a les 24 setmanes del seguiment. En aquest mateix estudi també va haver, significativament, un major nombre de pacients classificats com a "gens malalt o normal, cap trastorn", segons la CGI-S, en el grup de pacients tractats amb TEC associada a fàrmacs, en comparació amb el grup tractat únicament amb fàrmacs (Kellner i cols., 2016). En el nostre estudi, la CGI-S, va augmentar significativament a la mostra global i en ambdós grups de tractament al final del seguiment, als 15 mesos.

La TEC-c/m és una estratègia segura i ben tolerada. En el nostre estudi, ambdós tractaments de manteniment van ser ben tolerats, sense objectivar diferències estadísticament significatives, entre els grups de tractament, en la puntuació del MMSE al final de l'estudi. Aquests resultats concorden amb els reportats en els altres assajos clínics (Kellner i cols., 2006 i 2016; Nordenskjöld i cols., 2013).

Finalment, considerem que la manca de diferències estadísticament significatives podria ser conseqüència, principalment, d'un baix poder estadístic. Per tant, l'absència de diferències estadísticament significatives no s'hauria d'interpretar de manera unívoca com una manca de rellevància clínica de la TEC-M. Malgrat el poder estadístic limitat, alguns resultats potencials del nostre estudi, com seria el resultat del tractament en els pacients amb símptomes psicòtics i els símptomes depressius residuals, podrien ser clínicament rellevants i significatius, donant suport a l'ús de la TEC-M, especialment en casos de malaltia greu.

Els resultats del quart treball ens aporten dades sobre l'evolució dels pacients al discontinuar la TEC a llarg termini (TEC de continuació i manteniment, TEC-c/m) i ens indiquen possibles factors de risc per a la recidiva. Concretament, a la nostra mostra, quasi la meitat dels pacients (49.3%) van presentar una recidiva al discontinuar el

tractament amb TEC-c/m: el 61.1% d'aquests durant el primer any (el 36.11% durant els primers 6 mesos). Un major nombre d'episodis previs i una periodicitat de la TEC-c/m (interval entre sessions) abans de la retirada inferior a un mes eren factors de risc per a presentar una recidiva. El percentatge de pacients que van recidivar després de la discontinuació de la TEC-c/m va ser similar a les úniques dades disponibles prèviament a la realització de l'estudi: Huuhka i cols. (2012), en el seu estudi de seguiment d'un any, van reportar una taxa de recidives del 44%. En aquest estudi (n = 45), també retrospectiu, tots els pacients recidivaven en els primers 8 mesos. La taxa de recidives al discontinuar la TEC-c/m trobada a la nostra mostra era també similar a les observades durant els primers 12 mesos després de la finalització d'un curs de TEC aguda, independentment de l'estratègia terapèutica de manteniment usada (Bourgon i Kellner, 2000; Jelovac i cols., 2013). En aquest sentit, els 12 mesos després de la retirada de qualsevol tractament constitueixen un període de vulnerabilitat o major risc de recidiva, pel que després de discontinuar la TEC-c/m seria aconsellable realitzar un monitoratge estret del pacient i valorar incloure, en l'abordatge, programes psicoeducatius dirigits a la detecció de signes i símptomes de recidiva.

La troballa que un major nombre d'episodis previs influiria en la recidiva després de discontinuar la TEC-c/m està en consonància amb els factors de risc identificats per a la recidiva en el TDM després de la TEC aguda (Martínez-Amorós i cols., 2012). De forma similar, en el TDM, el trastorn bipolar i l'esquizofrènia, un major nombre d'episodis previs augmentaria el risc de recaigudes i recurrències posteriors (San i cols., 2013; Ten Doesschate i cols., 2010; Tundo i cols., 2018). Per tant, caldria considerar el nombre d'episodis previs en el moment de decidir la suspensió de la TEC-c/m.

A la majoria de guies s'estableix que durant la TEC-c/m, l'interval entre sessions s'ha d'anar incrementant, de forma gradual o progressiva, per exemple, setmanal, quinzenal o mensual, fins a identificar la mínima freqüència d'administració del tractament compatible amb la remissió sostinguda (APA, 2001; SEPB, 2018). En el recent consens sobre la TEC-c/m de Gill i Kellner (2019), els autors recomanen intentar espaiar les sessions si el pacient està bé durant un període de temps sostingut (Gill i Kellner, 2019). A la nostra mostra l'interval entre sessions inferior a un mes influïa en la recidiva després de la discontinuació de la TEC-c/m, fet que podria suggerir que, en aquests pacients, la milloria clínica obtinguda després de la TEC aguda no estava suficientment consolidada o el pacient no estava suficientment estabilitzat en el moment de la

discontinuació de la TEC-c/m. Aquest fet ens indicaria que abans de considerar la discontinuació o retirada de la TEC-c/m seria recomanable assegurar que el pacient presenta una estabilitat clínica suficientment sòlida, que vindria determinada per assolir una periodicitat de TEC-c/m mínima d'un mes o superior sense presentar empitjorament clínic.

A la nostra mostra, el diagnòstic no semblava influir en la recidiva al discontinuar la TEC-c/m, a diferència de l'estudi de Huuhka i cols. (2012), on els pacients amb un diagnòstic diferent al TDM presentaven un risc major de recaiguda. Tampoc altres característiques clíniques o del tractament, identificades com a factors de risc clars per a la recidiva després de la TEC aguda, com el gènere (Sackeim i cols., 2001), la presència o absència de símptomes psicòtics (Birkenhäger i cols., 2003) o el tractament amb benzodiazepines o antipsicòtics (Nordenskjöld i cols., 2011), semblaven influir en la recidiva. No obstant, aquest fet estaria en consonància amb altres estudis, realitzats principalment en el TDM, en els quals no s'han identificat factors de risc per a la recidiva entre les variables clíniques i sociodemogràfiques analitzades (Gagné i cols., 2000; O'Connor i cols., 2010; Petrides i cols., 1994), fet que suggereix que calen més estudis que ens ajudin a identificar predictors clínics i biològics robustos.

Finalment, la crisi sanitària de la pandèmia COVID-19 va provocar, en març de 2020, la cancel·lació completa del programa de TEC-c/m al nostre centre. La suspensió forçada de la TEC-c/m pot ajudar-nos a aclarir algunes qüestions relacionades amb el seu ús que encara es troben en revisió, com l'evolució dels pacients al discontinuar el tractament amb TEC-c/m, així com la durada òptima del tractament. En el nostre cas, més de la meitat dels pacients que es trobaven en el programa de TEC-c/m (59.4%) van presentar una recaiguda o havien desenvolupat signes primerencs de recaiguda, fet que va comportar que haguessin d'ingressar en una unitat d'hospitalització, que haguessin de rebre un curs de TEC aguda o que haguessin de reiniciar la TEC-c/m. Els resultats negatius van afectar significativament als pacients que rebien la TEC-c/m, en el moment de la discontinuació, amb més freqüència, és a dir, amb un interval entre sessions de menys d'un mes (de fet, tots els pacients estabilitzats fins el moment de la finalització del seguiment, rebien TEC-c/m en una freqüència superior a un mes). De la mateixa manera, la suspensió del programa de TEC-c/m va augmentar els costos econòmics,

derivats de la necessitat d'hospitalització (dies d'ingrés) i de nous cursos de TEC aguda o sessions addicionals de TEC-c/m. L'anàlisi de l'evolució clínica dels pacients que es trobaven en el programa de TEC-c/m quan la TEC es va interrompre al nostre centre a causa de la pandèmia posa de manifest la importància de la TEC més enllà de la fase aguda i suggereix que la TEC-c/m s'hauria de tenir en compte en futurs plans de contingència. En aquest sentit, els esforços, d'entrada comprensibles, enfocats a abordar i contenir la pandèmia COVID-19, no haurien de deixar de banda la necessitat de garantir l'atenció sanitària a la resta de pacients, inclosos (i especialment) aquells pacients amb malalties mentals greus. De fet, la interrupció forçada de la TEC pot augmentar el risc d'hospitalització i endarrerir les altes de pacients aguts, allargant, per tant, les hospitalitzacions i possiblement augmentant el risc d'infecció (Tor i cols., 2020). En aquesta línia, els trastorns mentals s'associen a un major risc de patir una malaltia mèdica posterior (Momen i cols., 2020); de fet, en la situació actual, s'ha notificat un major risc d'infecció per la SaRS-CoV-2 en pacients amb trastorns mentals, associada també a un pitjor resultat clínic (Druss, 2020; Tor i cols., 2020).

Tenint en compte el paper únic de la TEC com a tractament en pacients greus i complexos, així com la seva importància per a mantenir el funcionament i la qualitat de vida d'aquests pacients, les dades suggereixen que s'hauria de garantir l'accessibilitat i viabilitat de la TEC, així com la seva aplicació en condicions òptimes de seguretat, tant per als pacients, com per als professionals. En aquest sentit, hi ha disponibles consensos i protocols d'administració de la TEC adaptats a la situació de pandèmia (Bryson i Aloysi, 2020; Gil-Badenes i cols., 2020), així com publicacions de casos de pacients amb COVID-19 tractats amb TEC (Braithwaite i cols., 2020), que ens poden ajudar i guiar en l'administració de la TEC en condicions òptimes.

Clarament, en aquesta situació o similars que puguin esdevenir, s'hauria de dissenyar un marc per administrar la TEC que estableixi una jerarquia de necessitats d'acord amb els recursos humans i els materials disponibles. En aquest sentit, durant el període de la pandèmia s'han fet esforços per a definir criteris per a prioritzar als pacients, tenint en compte, principalment, la gravetat psicopatològica, però també el risc de recaiguda (Bellini i cols., 2020; Bryson i Aloysi, 2020; Demas, 2020; ISEN, 2020; Sagué-Vilavella i cols., 2020; Tor i cols., 2020). Encara, però es necessiten mètodes de triatge per a la TEC, basats en l'evidència (Demas, 2020). Els resultats d'aquest i, també, d'estudis previs, indiquen un alt risc de recaiguda en els pacients que interrompen la

TEC-c/m (Huuhka i cols., 2012; Martínez-Amorós i cols., 2020), especialment en aquells pacients que reben TEC-M més d'una vegada al mes o en aquells pacients més recorrents o amb més episodis previs (Martínez-Amorós i cols., 2020). En la mesura del possible, abans de decidir interrompre la TEC-c/m seria recomanable intentar allargar l'interval entre sessions (Lapid i cols., 2020; SEPB, 2018). Així mateix, si l'administració de la TEC-M no fos possible, s'hauria d'establir un protocol de seguiment estret, amb capacitat de realitzar sessions de rescat quan fos necessari (Sienaert i cols., 2020). També seria necessari intensificar la comunicació amb entre els pacients, les famílies i els terapeutes per tal d'assegurar la detecció precoç de la recaiguda (Sagué-Vilavella, 2020). Finalment, independentment de poder desenvolupar criteris de prioritització, caldrà abordar cada cas de forma individualitzada.

Interessantment, els pacients que no van necessitar reiniciar la TEC-c/m i, per tant, es mantenen clínicament estables en el moment de finalitzar el seguiment, difereixen dels que recidivaven en dos aspectes fonamentals: havien rebut la TEC-c/m en intervals iguals o superiors a un mes i tenien menys episodis previs. Aquestes característiques semblen definir un grup de pacients amb una resposta més robusta i consistent a la TEC-c/m i, en definitiva, amb una malaltia més estable. Els pacients inclosos en programes de TEC-c/m són un grup de pacients particularment greu: la seva pauta de tractament, quan aconseguixen l'estabilització clínica, pot mantenir-se sense canvis a causa de la preocupació, del propi pacient, de l'entorn i del terapeuta, per presentar una nova recaiguda. Tot i així, la continuació de la TEC-c/m s'hauria d'avaluar periòdicament, de forma individualitzada, fins i tot si l'evolució és clarament favorable i el tractament és ben tolerat. A l'hora de considerar la retirada de la TEC-c/m caldrà tenir en compte certs aspectes, com el nombre d'episodis previs i la freqüència de les sessions de TEC-c/m (Martínez-Amorós i cols., 2020).

En resum, la incapacitat de mantenir els programes de TEC pot augmentar significativament les taxes d'hospitalització i allargar també l'estada hospitalària, augmentar el risc de recaigudes i de desenvolupar altres afeccions mèdiques, i també comporta alts costos sanitaris. Per tot això, caldrà insistir als gestors i proveïdors sanitaris que la TEC és un tractament essencial, i si l'accés a la TEC no es pot garantir en tots els medis, s'hauria de tenir en compte una possible atenció centralitzada.

➤ **Limitacions generals i específiques**

Els resultats obtinguts en els estudis que integren aquesta tesi doctoral han de ser avaluats en el context d'algunes limitacions metodològiques, específiques per a cada estudi, i que han estat detallades a cada una de les publicacions, i algunes limitacions generals, aplicables a tots els resultats obtinguts i que se citen a continuació.

En primer lloc, tots els pacients inclosos en els estudis han estat reclutats a l'Hospital Universitari de Bellvitge i/o a l'Hospital Universitari Parc Taulí, centres de referència per a l'aplicació de la TEC. Això podria conferir un cert biaix a la mostra en el sentit d'una elevada gravetat dels casos inclosos, el que podria dificultar l'extrapolació dels resultats obtinguts als pacients de la comunitat en general.

En segon lloc, els estudis clínics que conformen el treball de tesi (estudis 2-5) fan referència a la TEC bilateral i pols breu, fet que pot dificultar la generalització dels resultats a altres modalitats de TEC.

En tercer lloc, tots els pacients (estudis 2-5) rebien tractament farmacològic durant el tractament amb TEC, i tot i que és la pràctica habitual en el nostre medi (Vera i cols., 2016), podria haver estat una font de biaix.

Finalment, la grandària de la mostra dels estudis clínics (estudis 2-5) és relativament petita; malgrat això, la dificultat per a realitzar estudis controlats i aleatoritzats en pacients tractats amb TEC (pacients especialment greus) revaloritza els estudis, també els retrospectius, en la pràctica clínica.

Limitacions específiques

En l'estudi 1, la informació es va obtenir mitjançant un qüestionari i no a través d'una auditoria clínica, fet que pot limitar la fiabilitat de les dades; tanmateix, tot i que la taxa de resposta fou elevada (92.6%), dos centres no van respondre. A més, el qüestionari es va basar en l'usat en un estudi previ (Bernardo i cols., 1996) i en aquest sentit, alguns aspectes específics no van ser recollits, com la informació sobre el mètode de càlcul de la dosi d'estímul inicial, els criteris per augmentar la dosi durant el curs del tractament, l'ús concomitant de fàrmacs com les benzodiazepines durant el curs de TEC o dades

concretes en relació a poblacions especials, com, per exemple, les persones grans, nens, i dones embarassades.

Respecte a l'estudi 2, el disseny de l'estudi (naturalístic, no controlat) ens va permetre tenir una imatge completa del curs del tractament en "la vida real" o en la realitat clínica assistencial, però pot haver estat una limitació. En segon lloc, la taxa de resposta a la TEC a la nostra mostra va ser molt elevada (95.4%), fet que es va atribuir a que el grup estudiat pogués ser altament homogeni en termes de diagnòstic i gravetat dels símptomes depressius. A més, els pacients amb una bona resposta a la TEC poden haver estat sobrerepresentats al nostre treball, al tractar-se d'un estudi naturalístic, donat que la decisió d'administrar la TEC es basa en guies clíniques i criteris clínics específics, com ara un historial de bona resposta prèvia a la TEC.

En relació a l'estudi 3, més enllà de la mida de la mostra, de l'aplicació de la TEC amb emplaçament bilateral, i de l'heterogeneïtat de la farmacoteràpia emprada (limitacions generals del treball de tesi), l'ús d'un programa de sessions de TEC-c/m fix pot haver constituït una limitació.

Respecte a l'estudi 4, la naturalesa retrospectiva de l'estudi, amb revisió d'històries i de dades administratives, sense disposar d'entrevistes semiestructurades diagnòstiques o d'escala clíniques sistemàtiques, seria la principal limitació metodològica. Així mateix, els pacients eren seguits als seus centres de salut mental corresponents, pel que la periodicitat de les visites de seguiment no era la mateixa per a tots els pacients. En aquest sentit, per tal de ser el més objectiu possible, es va considerar recidiva únicament la necessitat d'ingrés a la unitat de psiquiatria o la necessitat de rebre una nova tanda de TEC aguda. Aquest fet, però, ha pogut comportar que en l'anàlisi no s'hagin inclòs possibles recidives resoltes de forma ambulatoria, sense necessitat d'ingrés o d'una nova tanda de TEC aguda. Així mateix, el fet de considerar la data de recidiva, en els casos en els que aquesta no estava disponible, com la data d'ingrés o la data d'inici de la TEC aguda ambulatoria, pot haver contribuït a que el temps fins a la recidiva hagi estat més llarg.

Finalment, respecte a l'estudi 5, l'estimació dels costos s'ha realitzat tenint en compte la freqüència amb la que els pacients rebien la TEC-c/m en el moment de l'aturada de la

TEC al nostre centre. A més a més, no es va considerar el possible impacte psicològic de la pandèmia COVID-19 en el resultat clínic.

CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

➤ La pràctica de la TEC a Catalunya ha canviat des dels anys noranta, administrant-se amb més freqüència, de manera més estandarditzada i en un nombre major d'unitats. Els resultats indiquen un consens considerable pel que fa a les seves indicacions i condicions d'aplicació, complint amb les directrius i els estàndards vigents de la pràctica clínica.

➤ La millora precoç, definida com una reducció del 30% en la puntuació de la HDRS en la setmana 2 de tractament, és un bon predictor de remissió en pacients amb TDM tractats amb TEC bilateral, amb potencial impacte a nivell clínic. Aquesta definició es pot utilitzar com a guia durant el curs del tractament per ajudar en les decisions clíniques. La manca de millora precoç podria indicar la necessitat de contemplar canvis en l'estratègia terapèutica. Una durada de l'episodi més curta i una gravetat de la depressió relativament inferior també predirien la remissió, de manera que la TEC no s'hauria de considerar com a últim recurs en els algoritmes de tractament dels pacients amb TDM. Es necessiten altres predictors robustos, clínics i biològics, de resposta i remissió a la TEC per a un millor abordatge dels pacients amb TDM greu.

➤ Les nostres dades demostren, en la línia d'altres estudis, una protecció moderada contra la recidiva depressiva per a les dues opcions de tractament a llarg termini, després de la TEC aguda (TEC-M associada a fàrmacs o farmacoteràpia sola), però no proporcionen proves estadísticament significatives que recolzin que una opció de tractament tingui una eficàcia superior a l'altra en la prevenció de recidives en el TDM. Es necessiten intervencions terapèutiques individuals intenses primerenques en pacients amb TDM que requereixen TEC a la fase aguda per evitar recidives futures, així com estudis per tal d'identificar predictors de recidiva després de la recuperació d'un episodi depressiu major tractat amb TEC aguda i per a definir millor les indicacions de la TEC-M.

➤ Aproximadament la meitat dels pacients als que se'ls discontinua la TEC-c/m presenten una recidiva, la majoria d'ells durant el primer any, fet que ha de ser considerat al plantejar la retirada de la TEC-c/m. En aquests casos, caldria realitzar un seguiment estret i individualitzat, especialment en els que tenen més episodis previs i en

els que estaven rebent la TEC-c/m en intervals inferiors a un mes. De fet, no seria recomanable retirar la TEC-c/m en cas de rebre la TEC en una periodicitat inferior a un mes. Calen més estudis que ens permetin identificar grups de risc per a la recidiva. Seria necessari definir un programa específic per al monitoratge d'aquests pacients.

➤ La TEC-M és un tractament eficaç per als trastorns mentals greus. La incapacitat de mantenir els programes de TEC, amb independència de la causa, incloent situacions especials com la pandèmia, pot augmentar significativament el risc de recidives, les taxes d'hospitalització, i també pot comportar un augment dels costos sanitaris. Sempre serà necessari realitzar una avaluació minuciosa del risc-benefici alhora de decidir modificar la freqüència de la TEC-c/m o la seva discontinuació. Caldrà recordar als gestors i proveïdors sanitaris que la TEC és un tractament essencial i si l'accés a la TEC no es pot garantir en tots els entorns sanitaris, s'hauria de tenir en compte una possible atenció centralitzada.

PERSPECTIVES DE FUTUR

7. PERSPECTIVES DE FUTUR

En general, els resultats obtinguts en el treball de tesi reforcen la idea que la TEC és un tractament àmpliament disponible al nostre medi i continua sent un tractament essencial en el tractament, agut i a llarg termini, en pacients especialment greus. Tot i així, resten alguns aspectes del tractament encara debatuts, pel que continua sent imprescindible seguir ampliant els nostres coneixements sobre la TEC.

A Catalunya, existeix un consens considerable pel que fa a les condicions d'aplicació de la TEC i es compleixen amb les directrius i els estàndards de pràctica clínica vigents. Tot i així, existeixen aspectes a considerar, com la baixa taxa d'aplicació de la TEC respecte altres països, malgrat l'àmplia disponibilitat, així com l'ús reduït, encara avui dia, de l'emplaçament unilateral. El coneixement sobre quins pacients respondran millor a una modalitat de tractament o una altra encara és escàs i és possible que les variables individuals puguin ser més determinants que les característiques intrínseces de dites modalitats. En aquest sentit, continua sent necessari aprofundir en el coneixement de certs aspectes de la tècnica, com l'emplaçament dels elèctrodes, l'amplitud de pols ultrabreu, i l'ús d'anestèsics amb efecte antidepressiu, com la ketamina, entre altres, que permeti continuar mantenint l'eficàcia de la tècnica (o fins i tot augmentar-la), a l'hora que minimitzem els possibles efectes adversos, amb l'objectiu de poder oferir un tractament més personalitzat i centrat en el pacient. Tanmateix, és necessari, a la vista dels resultats de l'enquesta realitzada, continuar treballant per a millorar la formació en la TEC i també millorar la informació sobre la TEC a pacients i familiars, i a la societat en general, per tal de dignificar la tècnica.

Seria necessari replicar i confirmar la troballa d'una definició òptima de millora precoç o *early improvement* (EI) amb el tractament amb TEC en el TDM, que permeti estandaritzar l'ús de l'EI a la pràctica clínica. Un ús estandaritzat de l'EI podria contribuir a guiar-nos, durant el curs del tractament amb TEC, en la presa de decisions per tal d'optimitzar el tractament, quan fos necessari. Tanmateix, malgrat l'efectivitat elevada de la TEC, aprofundir en el coneixement d'estratègies de potenciació de la TEC podria contribuir en el tractament de pacients especialment greus. Es necessiten, encara, predictors robustos, clínics i biològics, de la resposta i de la remissió a la TEC aguda, per a un millor abordatge dels pacients amb TDM greu.

Així mateix, per tal d'assolir un abordatge més òptim a llarg termini, són necessaris estudis que ens ajudin a identificar grups de risc que ens permetin millorar la indicació de la TEC de continuació i manteniment (TEC-c/m) i també identificar millor els pacients amb més risc de recidiva malgrat realitzar un tractament de manteniment correcte (incloent tractament amb TEC-c/m). Igualment, donat que la taxa de recidives en el TDM després de la TEC aguda és elevada, malgrat l'ús d'un tractament de manteniment correcte, seria interessant avaluar l'eficàcia d'estratègies combinades a la TEC-c/m, més enllà del tractament farmacològic, com podrien ser programes psicoeducatius específics o programes psicoterapèutics centrats en la prevenció de recaigudes o programes de remediació cognitiva. D'altra banda, també continua sent necessari aclarir alguns aspectes de la TEC-c/m, encara debatuts, com és la durada del tractament, així com els factors de risc per a la recidiva al retirar-la. Establir eines per al monitoratge dels pacients als que se'ls decideixi retirar la TEC-c/m, amb protocols que ajudin a la ràpida presa de decisions, al detectar signes o símptomes de recidiva, també pot ser essencial en la pràctica clínica.

Tanmateix, seria interessant avaluar la viabilitat i l'eficiència de centres d'atenció especialitzada per a l'aplicació de la TEC, per tal de garantir l'accés al tractament a tots els pacients, independentment de la seva ubicació geogràfica o zona d'atenció i de la situació mèdica global, incloent potencials situacions de crisi sanitària com ha estat l'actual pandèmia COVID-19.

Més enllà de les qüestions més clíniques que plantejava el treball de tesi i les perspectives de futur en aquest àmbit, descrites en les línies precedents, és necessari desenvolupar biomarcadors en base a estudis de neuroimatge i d'òmiques, així com realitzar estudis a nivell cognitiu que ens permetin "tipificar" millor els possibles efectes adversos, per tal d'establir mesures que minimitzin la seva aparició i solventin aquests possibles efectes, que són el principal handicap del tractament per als pacients. En aquesta línia, i donades les dificultats per aconseguir mostres àmplies que permetin una potència estadística òptima, són imprescindibles els consorcis clínics que agrupin diferents grups de recerca, a nivell nacional i internacional, en la línia dels consorcis com *The Consortium for Research in ECT (CORE)*, *The CARE Network (Australian Clinical Alliance and Research in Electroconvulsive Therapy Network)*, *The Genetics of Electroconvulsive Therapy International Consortium (Gen-ECT-ic)* o *The Global ECT-MRI Research Collaboration (GEMRIC)*.

Finalment, és necessari continuar ampliant el coneixement sobre la TEC no únicament en l'àmbit del TDM, si no també, en el trastorn bipolar i en l'esquizofrènia.

ANNEXOS

8. ANNEXOS

ANNEX 1. Enquesta sobre el patró d'ús de la TEC (Estudi 1).

PATRÓN DE USO DE LA TERAPIA ELECTROCONVULSIVA EN ESPAÑA

Apreciado/a compañero/a. Estamos intentando actualizar el patrón de uso de la Terapia Electroconvulsiva en Catalunya y España y para ello necesitamos tu colaboración. A continuación, te formularemos una serie de preguntas con respecto a la técnica y agradeceríamos que las respondieras lo más ajustadamente posible.

1. Nombre: _____
2. ¿Trabajas en un ambulatorio o en un hospital/centro monográfico? Especifica el lugar de trabajo y provincia _____

3. ¿Indicas TEC en tu práctica clínica? NO SI
4. En caso de no indicarlo, ¿cuál es el motivo?
 - falta de medios (ej. Trabajo en un CSMA)
 - no creo en su eficacia
 - efectos adversos de la técnica
 - otros: _____
5. ¿Se realiza TEC en tu servicio?
 - NO: centro no hospitalario (ej. CSMA)
 - carencia de medios
 - política del servicio
 - otros (especificar) _____
 - SI

En caso afirmativo, responde a las siguientes preguntas:

6. ¿Tu servicio dispone de un protocolo para la TEC? NO SI
 ¿Consentimiento informado? NO SI
7. ¿Administráis la TEC de forma concomitante al tratamiento farmacológico? NO
 SI

8. En caso de uso concomitante de fármacos: retiráis o disminuís litio o anticomiciales:
 no sí, retiramos sí, disminuimos sí, solo si efectos adversos o crisis no eficaz
9. ¿Quién compone el equipo de la TEC?
 anestesista (especificar si adjunto, residente o ambos: _____)
 psiquiatra (especificar si adjunto, residente o ambos: _____)
 personal sanitario, especificar: _____
10. ¿Qué modelo de aparato usáis?
 Mecta Thymatron DGx Thymatron System IV otro _____
11. ¿Usáis emplazamiento unilateral?
 No Sí, en < 5 pacientes/año Sí, en más de 5 pacientes/año
12. ¿Dónde se realiza la TEC?
 unidad de hospitalización de psiquiatría (habitación especial)
 unidad específica de TEC
 quirófano / REA o otros dispositivos de anestesia y/o reanimación
 otros _____
13. ¿Qué anestésico usáis?
 propofol pentotal otros _____
14. ¿Qué relajante muscular usáis?
 succinilcolina otros _____
15. ¿Usáis atropina habitualmente?
 no, sólo en casos concretos sí
16. ¿Hiperventilación previa? No Sí
17. Sesiones por semana:
 3 por semana (excepto algunos casos 2/semana)
 otros _____
18. Monitorización: ECG, FC, TA, Saturación O2, EEG, crisis (visual),
 manguito, otros: especificar _____
19. Eficacia de la crisis:
 duración EEG y/o clínica; índice de supresión postictal; ambos
 otros parámetros, especificar _____
20. En el curso agudo de TEC:
 a. ¿El número total de sesiones es siempre el mismo?
 No, depende de la respuesta y efectos secundarios Sí, ¿cuál?
- b. ¿Existe un número mínimo para considerar la TEC no eficaz? No Sí, ¿cuál?
- c. ¿Existe un número máximo de sesiones posibles de realizar? No Sí, ¿cuál?

21. ¿Con qué frecuencia la TEC es usada?

- < 10 pacientes/año
- 10-30 pacientes/año
- 30-50 pacientes/año
- 50-100 pacientes/año
- >100 pacientes/año

22. ¿Cuál es la indicación principal de la TEC en tu servicio?

Otras indicaciones por orden de frecuencia:

23. ¿Se realiza TEC de continuación y/o mantenimiento en tu servicio? NO SI

24. En caso de respuesta afirmativa, usáis:

- pauta fija, específica _____
- pauta flexible, en función de respuesta clínica y efectos adversos

25. ¿Cuántos pacientes recibieron TEC en tu servicio el pasado 2010?

26. ¿Cuántas sesiones de TEC se realizaron en tu servicio en el pasado 2010?

27. ¿Cree que la TEC resulta, en general, eficaz? NO SI

28. ¿Cree que siguen existiendo perjuicios dentro del ámbito médico/PSQ? NO SI

29. ¿Cree que la aceptación social mejora tras la observación de los resultados? NO SI

30. Sugerencias o comentarios:

Gracias por tu colaboración.

ANNEX 2. Escales clíniques i instruments psicomètrics.

A continuació es realitza una descripció detallada de les escales clíniques i instruments psicomètrics administrats en funció de cada estudi del treball de tesi (estudi 2 i 3):

- ***Clinical Global Impression Scale*** (CGI) o Escala d'Impressió Clínica Global: Escala dissenyada per Guy en 1976. Existeixen versions heteroaplicades i autoaplicades. Consta de dues subescales que avaluen la gravetat del quadre clínic (CGI-S) i la milloria del quadre per les intervencions terapèutiques (CGI-I). La CGI-S consta d'un únic ítem que valora la gravetat amb una escala tipus Likert de 8 valors: 0, no avaluat; 1, normal, cap trastorn; 2, al límit de la malaltia; 3, lleument malalt; 4, moderadament malalt; 5, marcadament malalt; 6, greument malalt; i 7, extremadament malalt. La CGI-I, també consta d'un únic ítem (amb una escala tipus Likert de 8 valors) que valora el canvi clínic experimentat: 0, no avaluat; 1, moltíssim millor; 2, molt millor; 3, mínimament millor; 4, sense canvis; 5, una mica pitjor; 6, molt pitjor; i 7, moltíssim pitjor.

- ***CORE system***: desenvolupada per Parker en 1996, per subtipificar la depressió melancòlica, basant-se en la consideració que les alteracions psicomotores observables són una característica clau de la malenconia (Parker i Hadzi-Pavlovic, 1996). Consta de 18 ítems que s'avaluen mitjançant l'observació de la conducta del pacient per part d'un clínic entrenat. Inclou 3 subescales o dimensions que avaluen la no interactivitat (6 ítems), el retard (7 ítems) i l'agitació (5 ítems). Per a cada ítem, l'escala proporciona criteris operatius de puntuació (0-3). La puntuació oscil·la de 0-54 (a la versió original, puntuacions de 8 o més eren indicatives de melancolia). La versió espanyola (Soria i cols., 2016) té una bona consistència interna (coeficient alfa de Cronbach = 0.93), un alt coeficient de correlació intra-classe per a la puntuació total (0.96) i les tres subescales (al voltant de 0.8).

- ***Global Assessment of Function*** (GAF) o Escala d'Avaluació de l'Activitat Global: Instrument heteroaplicat, desenvolupat per l'*American Psychiatric Association* (APA) en 1987 per avaluar el funcionament general dels pacients amb trastorn mental, al llarg d'un hipotètic *continuum* de salut i malaltia. Consta d'un únic ítem que es puntuava mitjançant una escala que oscil·la de 1 a 100. No existeixen punts de tall; a major puntuació, millor nivell d'activitat.

- ***Hamilton Depression Rating Scale*** (HDRS o HAM-D): Escala dissenyada per Hamilton l'any 1960, per a l'avaluació de la simptomatologia depressiva (quant al perfil de símptomes i la gravetat), revisada i modificada pel mateix autor en 1967 (Hamilton, 1967), reduint-la a 21 ítems. És una escala heteroaplicada, que ha de ser administrada per un clínic. Existeixen versions de 6, 17, 21 i 24 ítems. Per a cada ítem, l'escala proporciona criteris operatius de puntuació (0-2, 0-3, o 0-4, segons l'ítem). La puntuació global s'obté sumant les puntuacions de cada ítem: puntuacions més altes de la HDRS indiquen símptomes més greus. La versió de 21 ítems va ser adaptada al castellà per Conde i Franch en 1984 (Conde i Franch, 1984). Ramos-Brieva i Cordero-Villafafila van adaptar al castellà i validar la versió reduïda de 17 ítems (Ramos-Brieva i Cordero-Villafafila, 1986, 1988). En els estudis d'aquesta tesi s'ha utilitzat la versió de 21 ítems. La versió espanyola de l'escala que s'ha utilitzat té una bona consistència interna (alfa de Cronbach = 0.78) i fiabilitat de test-retest (0.92) (Bobes i cols., 2003; Ramos-Brieva i Cordero, 1986).

- ***Mini Mental State Examination*** (MMSE): Escala heteroaplicada desenvolupada per Folstein i cols. en 1975. És una eina de cribratge de dèficit cognitiu (permet detectar-lo i avaluar la gravetat, així com establir un seguiment al llarg del temps). Explora les següents àrees cognitives: orientació (temporal i espacial), memòria immediata, atenció i càlcul, memòria diferida i llenguatge i praxis. Es va traduir i adaptar al castellà per Lobo i cols. en 1979 (primera versió), amb algunes modificacions respecte el test original. Posteriorment, aquesta primera versió es va revalidar i normalitzar, fent-la més aproximada a l'original (Mini-Examen Cognoscitivo o MEC-30; Lobo i cols., 1999). Les puntuacions oscil·len entre zero i 30 (a menor puntuació, major alteració o dèficit). En general s'accepta un punt de tall de 24 en les persones escolaritzades.

- ***Simplified Medication Adherence Questionnaire*** (SMAQ): Qüestionari simplificat d'adherència a medicaments (per a mesurar l'adherència) desenvolupat per un grup d'investigadors (Knobel i cols., 2002), basat en l'escala de Morisky (Morisky i cols., 1986). Consta de sis preguntes que avaluen diferents aspectes relacionats amb el compliment del tractament: oblit, rutina, efectes adversos i quantificació d'omissions. És un qüestionari dicotòmic, pel que qualsevol resposta en el sentit de no adherència a les preguntes qualitatives es considera incompliment (no adherent); també quan a les preguntes quantitatives es reporta que no es van prendre més de dues dosis durant la setmana prèvia o durant dos dies sencers en els darrers 3 mesos.

- ***Thase and Rush staging method*** o Índex de Thase i Rush: mètode desenvolupat per Thase i Rush en 1997. Consta de 5 estadis, segons el nivell de resistència (de grau menor a major de resistència): I, fracàs a un assaig de tractament adequat en monoteràpia; II, fracàs a dos assajos de tractament adequat amb diferents perfils terapèutics; III, estadi 2 + fracàs a un assaig adequat amb antidepressius tricíclics o una estratègia de potenciació d'un dels tractaments en monoteràpia; IV, estadi 3 + fracàs a una segona estratègia de potenciació o fracàs a un assaig amb IMAOs; V, estadi 4 + fracàs a TEC bilateral.

- ***Utvælg for Kliniske Undersøgelser*** (UKU) o Escala d'Efectes Secundaris: És un instrument heteroaplicat, dissenyat per Lingjaerd i cols. en 1987, per avaluar els efectes secundaris dels psicofàrmacs. Consta de 54 ítems que s'agrupen en 4 subescales i que avaluen el grau en que estan presents els símptomes i signes, i també la possible relació causal. Les subescales corresponen a: efectes psíquics (10 ítems), efectes neurològics (8 ítems), efectes autonòmics (11 ítems), i altres efectes (25 ítems). No existeixen punts de tall; a major puntuació, major gravetat.

REFERÈNCIES

9. REFERÈNCIES

- About-Saleh, M.T., Papakostas, Y., Zervas, I., & Christodoulou G. (2004). The World Psychiatric Association position statement on the use and safety of electroconvulsive therapy. *Bulletin of the WPA Scientific Sections, 1*, 7-11.
- Abrams, R., Taylor, M. A., Faber, R., Ts'o, T. O., Williams, R. A., & Almy, G. (1983). Bilateral versus unilateral electroconvulsive therapy: Efficacy in melancholia. *American Journal of Psychiatry, 140*(4), 463–465.
<https://doi:10.1176/ajp.140.4.463>
- Abrams, R. (2002). Efficacy of electroconvulsive therapy. In: *Electroconvulsive Therapy*. (4th ed, pp. 17-42). New York: Oxford University Press.
- Alcoverro, O., Rojo, J. E., & Ibarra, M. (2005). Tipos de amnesia post-TEC y factores implicados. *Psiquiatría Biológica, 12*(4), 150-158. Recuperat de <https://www.elsevier.es/en-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-tipos-amnesia-post-tec-factores-implicados-13078157>
- American Psychiatric Association (APA). (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R)* (3rd ed. revised). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-R)* (4th ed. revised). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA). (2001). *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association* (2nd. ed). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA). (2010). *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder*. (3rd ed). Recuperat de: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
- Andersson, J.E., & Bolwig, T.G. (2002). Electroconvulsive therapy in Denmark 1999. A nation-wide questionnaire study. *Ugeskrift for Laeger, 164*(26):3449-3452. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12119757/>
- Andrade, C., & Kurinji, S. (2002). Continuation and maintenance ECT: A review of recent research. *The Journal of ECT, 18*(3), 149–158.
<http://doi:10.1097/00124509-200209000-00007>
- Andrade, C., Arumugham, S.S., & Thirhalli, J. (2016). Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatric Clinics of North America, 39*(3), 513–530.
<http://doi:10.1016/j.psc.2016.04.004>
- Agarwal, A. K., & Andrade, C. (1997). Indian psychiatrists' attitudes towards electroconvulsive therapy. *Indian Journal of Psychiatry, 39*(1), 54-60. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21584045/>
- Aziz, M., Mehninger, A.M., Mozurkewich, E., & Razik, G.N. (2005). Cost-utility of 2 maintenance treatments for older adults with depression who responded to a course of electroconvulsive therapy: Results from a decision analytic model. *Canadian*

- Journal of Psychiatry*, 50(7), 389–397. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086536/>
- Barcia, D., & Martínez Pardo, F. (1978). Encuesta acerca de las actitudes de los psiquiatras españoles ante la TEC [Surveys on the attitude of the Spanish psychiatrists on electroshock therapy]. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 6(2), 117-156. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/676813/>
- Barton, J. L., Mehta, S., & Snaith, R. P. (1973). The prophylactic value of extra ECT in depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 49(4), 386-392. <https://doi:10.1111/j.1600-0447.1973.tb04432.x>
- Baudis, P. Electroconvulsive therapy in the Czech Republic 1981–1989 [Czech]. (1992). *Ceskoslovenska Psychiatrie*, 88(1), 41–47. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1591802/>
- Bellini, H., Cretaz, E., Rigonatti, L. F., De Conto, C. D. R., Melzer-Ribeiro, D. L., Busatto-Filho, G., ... Gallucci-Neto, J. (2020). Electroconvulsive therapy practice during the COVID-19 pandemic. *Clinics*, 75, e2056. <http://doi:10.6061/clinics/2020/e2056>
- Benadhira, R., & Télès, A. (2001). Current status of electroconvulsive therapy in adult psychiatric care in France [French]. *Encéphale*, 27(2), 129–136. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11407264/>
- Benson-Martin, J. J., & Milligan, P. D. (2015). A Survey of the Practice of Electroconvulsive Therapy in South Africa. *The Journal of ECT*, 31(4):253-257. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000239>
- Bernardo, M., Arrufat, F., Pintor, L., Catarineu, S., Buisán, E., & Ballús, C. (1996). Patrones de uso de la terapéutica electroconvulsiva en Barcelona. *Medicina Clínica*, 106(6), 201-204. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8667659/>
- Bernardo, M., & Urretavizcaya, M. (2015). Dignifying Electroconvulsive Therapy based on evidence. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 8(2), 51-4. <http://doi:10.1016/j.rpsm.2015.01.002>
- Bertolín-Guillén, J.M., Peiró-Moreno, S., & Hernández-de-Pablo, M.E. (2006). Patterns of electroconvulsive therapy use in Spain. *European Psychiatry*, 21(7), 463–470. <http://doi:10.1016/j.eurpsy.2004.11.005>
- Birkenhäger, T. K., Pluijms, E. M., & Lucius, S. A. P. (2003). ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 74(2), 191–195. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00005-8](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00005-8)
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., & Ibarra, N. (Grupo de Validacion en Espanol de Escalas Psicometricas). (2003). A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale. *Medicina Clínica*, 120(18), 693–700. [http://doi:10.1016/s0025-7753\(03\)73814-7](http://doi:10.1016/s0025-7753(03)73814-7)
- Bourgon, L. N., & Kellner, C. H. (2000). Relapse of depression after ECT: a review. *The Journal of ECT*, 16(1), 19–31. <http://doi:10.1097/00124509-200003000-00003>
- Bourne, H. (1954). Convulsion Dependence. *Lancet*, 267(6850), 1193–1196. [http://doi:10.1016/S0140-6736\(54\)92259-x](http://doi:10.1016/S0140-6736(54)92259-x)

- Braithwaite, R., McKeown, H. L., Lawrence, V. J., & Cramer, O. (2020). Successful Electroconvulsive Therapy in a Patient with Confirmed, Symptomatic COVID-19. *The Journal of ECT*, *36*(3), 222-223. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000706>
- Brown, E. D., Lee, H., Scott, D., & Cummings, G. G. (2014). Efficacy of Continuation/Maintenance Electroconvulsive Therapy for the Prevention of Recurrence of a Major Depressive Episode in Adults With Unipolar Depression. *The Journal of ECT*, *30*(3), 195-202. <http://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000085>
- Bryson, E. O., & Aloysi, A. S. (2020). A Strategy for Management of Electroconvulsive Therapy Patients during the COVID-19 Pandemic. *The Journal of ECT*, *36*(3), 149-151. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000702>
- Buchan, H., Johnstone, E., McPherson, K., Palmer, R. L., Crow, T. J., & Brandon, S. (1992). Who benefits from electroconvulsive therapy? Combined results of the Leicester and Northwick Park trials. *British Journal of Psychiatry*, *160*, 355–359. <http://doi.org/10.1192/bjp.160.3.355>
- Cabelguen, C., Caillet, P., Poulet, E., Szekely, D., Desmidt, T., Pichot, A., ... Bulteau S. (2020). Recurrence After Stopping Maintenance Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Case Series. *The Journal of ECT*, *36*(4), 265-271. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000693>
- CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). (2016). Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *61*(9), 561-575. <http://doi:10.1177/0706743716660033>
- Castel, B., Chamorro, L., Olivares, D., & Huertas, D. (2000). Utilización de la terapia electroconvulsiva en una unidad de agudos de hospital general [The use of electroconvulsive therapy in acute services at the general hospital]. *Actas Española de Psiquiatría*, *28*(2), 88-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937389/>
- Cerletti, U., & L. Bini. (1938). Un nuovo metodo di shock terapie: 'l'elettroshock' (riassunto). Reale Accademia Medica (Comunicazione alla seduta del 28 maggio 1938-XVI della Reale Accademia Medica di Roma), Rome.
- Chanpattana, W. (2007). A questionnaire survey of ECT practice in Australia. *The Journal of ECT*, *23*(2), 89–92. <https://doi:10.1097/YCT.0b013e318031bc50>
- Chanpattana, W., & Kramer, B. A. (2003). Acute and maintenance ECT with flupenthixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychopathology, quality of life, and social outcomes. *Schizophrenia Research*, *63*(1–2), 189–193. [https://doi:10.1016/s0920-9964\(02\)00330-4](https://doi:10.1016/s0920-9964(02)00330-4)
- Chanpattana, W., Kramer, B.A., Kunigiri, G., Gangadhar, B. N., Kitphati, R., & Andrade, C. (2010). A survey of the practice of electroconvulsive therapy in Asia. *The Journal of ECT*, *26*(1), 5–10. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3181a74368>
- Colbert, S. A., McCarron, S., Ryan, G., & McLoughlin, D. M. (2020). Immediate Impact of Coronavirus Disease 2019 on Electroconvulsive Therapy Practice. *The Journal of ECT*, *36*(2), 86-87. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000688>

- Conde, V., & Franch, J. I. (1984). Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología de los trastornos angustiosos y depresivos. Autoedición: Valladolid.
- Cronholm, B., & Ottosson, J.-O. (1960). Experimental studies of the therapeutic action of Electroconvulsive Therapy in endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 35(S145), 69–101. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1960.tb08351.x>
- Demas ML. (2020). Electroconvulsive therapy and triaging during reduced access and the COVID-19 pandemic: A personal perspective. *The Journal of ECT*, 36(4), 226-228. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000713>
- De Vreede, I. M., Burger, H., & Van Vliet, I. M. (2005). Prediction of response to ECT with routinely collected data in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 86(2–3), 323–327. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2005.03.008>
- Dombrovski, A. Y., Mulsant, B. H., Haskett, R. F., Prudic, J., Begley, A. E., & Sackeim, H. A. (2005). Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(8), 1043–1049. <http://doi.org/10.4088/JCP.v66n0813>
- Dragasek, J. (2012). Electroconvulsive therapy in Slovakia. *The Journal of ECT*, 28(2), e7–e8. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e31823c08ca>
- Druss, B. G. (2020). Addressing the COVID-19 pandemic in populations with serious mental illness. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 77(9), 891-892. <http://doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0894>
- Elias, A., Chathanchirayil, S. J., Bhat, R., & Prudic, J. (2014). Maintenance electroconvulsive therapy up to 12 years. *Journal of Affective Disorders*, 156, 228-231. <http://doi:10.1016/j.jad.2013.11.005>
- Elias, A., Phutane, V.H., Clarke, S., & Prudic, J. (2018). Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(5), 415–424. <http://doi:10.1177/0004867417743343>
- Estadística dels centres hospitalaris de Catalunya. (EESRI, 2010). Recuperat de https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/943/estadistica_centres_hospitalaris_Catalunya_2010_resum_actualitzat_130425.pdf?sequence=2
- Espinoza, R. T., Kellner, C. H., & McCall, W. V. (2020). Electroconvulsive Therapy During COVID-19: An Essential Medical Procedure-Maintaining Service Viability and Accessibility. *The Journal of ECT*, 36(2), 78-79. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000689>
- Fava, M., & Davidson, K. G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *The Psychiatric Clinics of North America*, 19(2), 179–200. [http://doi:10.1016/s0193-953x\(05\)70283-5](http://doi:10.1016/s0193-953x(05)70283-5)
- Fernández-Candil, J., Castelltort, L., Fàbregas, N., Urretavizcaya, M., Bernardo, M., & Valero, R. (2020). Anaesthesia in electroconvulsive therapy. Special conditions. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 13(1), 36-46. <http://doi:10.1016/j.rpsm.2018.05.002>
- Flexman, A. M., Abcejo, A. S., Avitsian, R., De Sloovere, V., Highton, D., Juul, N., ... Rozet, I. (2020). Neuroanesthesia Practice during the COVID-19 Pandemic:

- Recommendations from Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (SNACC). *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 32(3), 202–209. <http://doi:10.1097/ANA.0000000000000691>
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [http://doi:10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., ... Weissman, M. M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48(9), 851–855. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011>
- Frederikse, M., Petrides, G., & Kellner, C. (2006). Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: A response to the National Institute for Clinical Excellence report. *The Journal of ECT*, 22(1), 13–17. <http://doi:10.1097/00124509-200603000-00003>
- Gagné, G. G., Furman, M. J., Carpenter, L. L., & Price, L. H. (2000). Efficacy of Continuation ECT and Antidepressant Drugs Compared to Long-Term Antidepressants Alone in Depressed Patients. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1960–1965. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1960>
- Gazdag, G., Kocsis, N., & Lipcsey, A. (2004). Rates of electroconvulsive therapy use in Hungary in 2002. *The Journal of ECT*, 20(1), 42–44. <http://doi:10.1097/00124509-200403000-00009>
- Gazdag, G., Palinska, D., Kloszewska, I., & Sobow, T. (2009). Electroconvulsive therapy practice in Poland. *The Journal of ECT*, 25(1), 34–38. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3181794690>
- Geoghegan, J.J., & Stevenson, G.H. (1949). Prophylactic electroshock. *American Journal of Psychiatry*, 105(7), 494–496. <http://doi:10.1176/ajp.105.7.494>
- Gil-Badenes, J., Valero, R., Valentí, M., Macau, E., Bertran, M. J., Claver, G., ... Vieta, E. (2020). Electroconvulsive therapy protocol adaptation during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders*, 276, 241–248. <http://doi:10.1016/j.jad.2020.06.051>
- Gill, S. P., & Kellner, C. H. (2019Mar). Clinical Practice Recommendations for Continuation and Maintenance Electroconvulsive Therapy for Depression: Outcomes From a Review of the Evidence and a Consensus Workshop Held in Australia in May 2017. *The Journal of ECT*, 35(1), 14–20. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000484>
- Golenkov, A., Ungvari, G. S., & Gazdag, G. (2010). ECT practice and psychiatrists’ attitudes towards ECT in the Chuvash Republic of the Russian Federation. *European Psychiatry*, 25(2), 126–128. <http://doi:10.1016/j.eurpsy.2009.02.011>
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B., & Goodwin, G. M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 165(6), 731–739. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07040574>
- Greenhalgh, J., Knight, C., Hind, D., Beverley, C., & Walters, S. (2005). Clinical and

- cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: Systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technology Assessment*, 9(9), 1-156. <http://doi:10.3310/hta9090>
- Gupta, S., Tobiansky, R., Bassett, P., & Warner, J. (2008). Efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in recurrent depression: a naturalistic study. *The Journal of ECT*, 24(3), 191-194. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3181608bf2>
- Guy, W. (1976). *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU). Assessment Manual for Psychopharmacology*. Health, N.I.M., Ed.: Rockville, 217-222.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56–62. <http://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6(4), 278–96. <http://doi:10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
- Haq, A. U., Sitzmann, A. F., Goldman, M. L., Maixner, D. F., & Mickey, B. J. (2015). Response of depression to electroconvulsive therapy: A meta-analysis of clinical predictors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(10), 1374–1384. <http://doi.org/10.4088/JCP.14r09528>
- Helmreich, I., Wagner, S., König, J., Kohnen, R., Szegedi, A., Hiemke, C., & Tadić, A. (2015). Hamilton depression rating subscales to predict antidepressant treatment outcome in the early course of treatment. *Journal of Affective Disorders*, 175, 199-208. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.043>
- Hemphill, K. E., & Walter, W. G. (1941). The treatment of mental disorders by electrically induced convulsions. *Journal of Mental Science*, 87, 256–275. <http://doi.org/10.1192/bjp.87.367.256>
- Henkel, V., Seemüller, F., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Mundt, C., ... Riedel, M. (2009). Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? - Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 439–449. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.011>
- Hermann, R. C., Dorwart, R. A., Hoover, C. W., & Brody, J. (1995). Variation in ECT use in the United States. *The American Journal of Psychiatry*, 152(6), 869–875. <http://doi:10.1176/ajp.152.6.869>
- Hickie, I., Mason, C., Parker, G., & Brodaty, H. (1996). Prediction of ECT response: Validation of a refined sign-based (CORE) system for defining melancholia. *British Journal of Psychiatry*, 169(1), 68–74. <http://doi.org/10.1192/bjp.169.1.68>
- Hickie, I., Parsonage, B., & Parker, G. (1990). Prediction of response to electroconvulsive therapy. Preliminary validation of a sign-based typology of depression. *British Journal of Psychiatry*, 157, 65–71. <http://doi.org/10.1192/bjp.157.1.65>
- Hranov, L. G., Hranov, G., Ungvari, G. S., & Gazdag, G. (2012). Electroconvulsive therapy in Bulgaria. A snapshot of past and present. *The Journal of ECT*, 28(2), 108–110. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e318245ca05>
- Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., ... Kellner, C. H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in

- ECT (CORE) report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(4), 485-491.
<http://doi.org/10.4088/JCP.v65n0406>
- Huuhka, K., Viikki, M., Tammentie, T., Tuohimaa, K., Björkqvist, M., Alanen, H.-M., ... Kampman, O. (2012). One-year follow-up after discontinuing maintenance electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 28(4), 225–228.
<http://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182548f93>
- International Society for ECT and Neurostimulation (ISEN). (2020). COVID-19 and ECT. Recuperat de
<https://www.isen-ect.org/sites/default/files/ISEN.COVID19.letter.pdf>
- Institut Nacional d'Estadística de Catalunya. Recuperat de
<http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=245&lang=es>
- Itagaki, K., Takebayashi, M., Shibasaki, C., Kajitani, N., Abe, H., Okada-Tsuchioka, I.M., & Yamawaki, S. (2017). Factors associated with relapse after a response to electroconvulsive therapy in unipolar versus bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 208, 113–119. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.047>
- Jarosch-von Schweder, L. J., Lydersen, S., Wahlund, B., Bergsholm, P., & Linaker, O. M. (2011). Electroconvulsive therapy in Norway. Rates of use, clinical characteristics, diagnoses, and attitude. *The Journal of ECT*, 27(4), 292–295.
<http://doi:10.1097/YCT.0b013e318208e24b>
- Jarosch-von Schweder, L. J., Wahlund, B., Bergsholm, P., & Linaker, O. M. (2011). Questionnaire study about the practice of electroconvulsive therapy in Norway. *The Journal of ECT*, 27(4), 296–299. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e31821ff3bd>
- Jelovac, A., Kolshus, E., & McLoughlin, D. M. (2013). Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2467–2474.
<http://doi.org/10.1038/npp.2013.149>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., ... Keller, M. B. (1998). Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of Affective Disorders*, 50(2–3), 97–108.
[http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00138-4](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00138-4)
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., ... Keller, M. B. (1998). A prospective 12-year study of subsyndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 55(8), 694-700. <http://doi:10.1001/archpsyc.55.8.694>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Zeller, P. J., Paulus, M., Leon, A. C., Maser, J. D., ... Keller, M. B. (2000). Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(4), 375–80.
<http://doi: 10.1001/archpsyc.57.4.375>
- Kalinowsky, L. B. (1943). Electric convulsive therapy, with emphasis on importance of adequate treatment. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 50(6), 652–660.
<http://doi:10.1001/archneurpsyc.1943.02290240036002>
- Kaliora, S. C., Braga, R. J., Petrides, G., Chatzimanolis, J., Papadimitriou, G. N., & Zervas, I. M. (2003). The practice of electroconvulsive therapy in Greece. *The Journal of ECT*, 29(3), 219-224. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e31827e0d49>

- Karliner, W., & Wehrheim, H. K. (1965). Maintenance convulsive treatments. *The American Journal of Psychiatry*, *121*, 1113–1115. <http://doi:10.1176/ajp.121.11.1113>
- Kellner, C. H. Lessons from the methohexital shortage. (2003). *The Journal of ECT*, *19*(3), 127–128. <http://doi:10.1097/00124509-200309000-00001>
- Kellner, C. H., Knapp, R. G., Petrides, G., Rummans, T. A., Husain, M. M., Rasmussen, K., ... Fink, M. (2006). Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of General Psychiatry*, *63*(12), 1337–1344. <http://doi:10.1001/archpsyc.63.12.1337>
- Kellner, C. H., Tobias, K. G., & Wiegand, J. (2010). Electrode placement in electroconvulsive therapy (ECT): A review of the literature. *The Journal of ECT*, *26*(3), 175–180. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3181e48154>.
- Kellner, C. H., Husain, M. M., Knapp, R. G., McCall, W. V., Petrides, G., Rudorfer, M. V., ... Lisanby, S. H. (CORE/PRIDE Work Group). (2016). Right Unilateral Ultrabrief Pulse ECT in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(11), 1101–1109. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15081101>
- Kellner, C. H., Husain, M. M., Knapp, R. G., McCall, W. V., Petrides, G., Rudorfer, M. V., ... Lisanby, S. H. (CORE/PRIDE Work Group). (2016). A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(11), 1110–1118. <http://doi:10.1176/appi.ajp.2016.16010118>
- Kennedy, N., & Paykel, E. S. (2004). Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Journal of Affective Disorders*, *80*(2-3), 135–144. [http://doi:10.1016/S0165-0327\(03\)00054-5](http://doi:10.1016/S0165-0327(03)00054-5)
- Kerman, E.F. (1957). Prevention of recurrence of mental illness with modified prophylactic electroshock therapy. *Diseases of the Nervous System*, *18*(5), 189–191. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13427656/>
- Kho, K. H., Blansjaar, B. A., Vothknecht, S., Cornelissen, N. M. P., Koomen, E., Zwinderman, A. H., & Linszen, D. H. (2004). A study into predictors for the speed of response to electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, *20*(4), 154–159. <http://doi.org/10.1097/00124509-200409000-00006>
- Kho, K. H., Zwinderman, A. H., & Blansjaar, B. A. (2005). Predictors for the efficacy of electroconvulsive therapy: Chart review of a naturalistic study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(7), 894–899. <http://doi.org/10.4088/JCP.v66n0712>
- Knobel, H., Alonso, J., Casado, J.L., Collazos, J., González, J., Ruiz, I., ... Ocampo, A. (2002). Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA study. *AIDS*, *16*(4), 605–613. <http://doi:10.1097/00002030-200203080-00012>
- Kok, R. M., Van Baarsen, C., Nolen, W. A., & Heeren, T. J. (2009). Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(11), 1299–1303. <http://doi.org/10.1002/gps.2261>
- Kramer, B. A. (1986). Practice Patterns of Electroconvulsive Therapy: A California Perspective. *Convulsive Therapy*, *2*(4), 239–244.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940871/>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A. Jr., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9(1), 127. <http://doi:10.1038/s41398-019-0460-3>
- Lapid, M. I., Seiner, S., Heintz, H., Hermida, A. P., Nykamp, L., Sanghani, S. N., ... Forester, B. P. (2020). Electroconvulsive Therapy Practice Changes in Older Individuals Due to COVID-19: Expert Consensus Statement. *American Journal of Psychiatry*, 28(11), 1133-1145. <http://doi:10.1016/j.jagp.2020.08.001>
- Leiknes, K. A., Jarosh-von Schweder, L., & Høie, B. (2012). Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain and Behaviour*, 2(3), 283-344. <http://doi:10.1002/brb3.37>
- Lin, C.-H., Chen, M.-C., Yang, W.-C., & Lane, H.-Y. (2016). Early improvement predicts outcome of major depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(2), 225-33. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.019>
- Lingjærde, O., Ahlfors, U.G., Bech, P., Dencker, S.J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 1-100. <http://doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
- Lisanby, S.H., Sampson, S., Husain, M.M., Petrides, G., Knapp, R.G., McCall, V., ... Kellner, C.H. (2008). Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: Piloting the symptom-titrated, algorithm-based longitudinal ECT (STABLE) intervention. *The Journal of ECT*, 24(3), 179-182. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e318185fa6b>
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J.L., De La Cámara, C., Ventura, T., ... Aznar, S. (1999). Revalidación y normalización del mini-examen cognoscitivo (primera version en castellano del mini-mental status examination) en la población general geriátrica. *Medicina Clinica*, 112, 767-774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10422057/>
- Loo, C. K., Mahon, M., Katalinic, N., Lyndon, B., & Hadzi-Pavlovic, D. (2011). Predictors of response to ultrabrief right unilateral electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, 130(1-2), 192-197. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.016>
- Martínez-Amorós, E., & Urretavizcaya, M. (2011). Tratamientos Fisicobiológicos. A: Vallejo Ruiloba, J. *Introducción a la psiquiatría y psicopatología*. (7ª edición). Barcelona: Ed. Masson.
- Martínez-Amorós, E., Cardoner, N., Gálvez, V., & Urretavizcaya, M. (2012). Effectiveness and pattern of use of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(4), 241-253. <http://doi:10.1016/j.rpsm.2012.06.004>
- Martínez-Amorós, E., Cardoner, N., Soria, V., Gálvez, V., Menchón, J. M., & Urretavizcaya, M. (2012). Long-Term Treatment Strategies in Major Depression: a 2-year prospective naturalistic follow-up after successful electroconvulsive

- therapy. *The Journal of ECT*, 28(2), 92–97.
<http://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31823e2705>
- Martínez-Amorós, E., Serra, P., Goldberg, X., Urraca, L., Palao, D.J., Urretavizcaya, M., & Cardoner, N. (2020). Clinical outcome after discontinuation of maintenance Electroconvulsive Therapy. A retrospective follow-up study. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 13(1), 5-10. <http://doi:10.1016/j.rpsm.2019.07.00>
- McCall, W. V. (2001). Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(3), 315–324. <http://doi:10.1017/S1461145701002437>
- Momen, N. C., Plana-Ripoll, O., Agerbo, E., Benros, M. E., Børghlum, A. D., Christensen, M. K., ... McGrath, J. J. (2020). Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1721-1731. <http://doi:10.1056/NEJMoa1915784>
- Moore, N.P. (1943). The Maintenance Treatment of Chronic Psychotics by Electrically Induced Convulsions. *Journal of Mental Science*, 89(375), 257–269.
<http://doi:10.1192/bjp.89.375.257>
- Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24(1), 67-74. <http://doi:10.1097/00005650-198601000-00007>
- Mukherjee, S., Sackeim, H. A., & Schnur, D. B. (1994). Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *The American Journal of Psychiatry*, 151(2), 169–76. <http://doi:10.1176/ajp.151.2.169>
- Muller, U., Klimke, A., Janner, M., & Gaebel, W. (1998). Electroconvulsive therapy in psychiatric clinics in Germany in 1995 [German]. *Nervenarzt*, 69(1), 15–26.
<http://doi:10.1007/s001150050234>
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). (April 2003, last modified: October 2009). *Guidance on the Use of Electroconvulsive Therapy. Technology Appraisal Guidance 59*. London: NICE. Recuperat de www.nice.org.uk/guidance/ta59
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). (October 2009). *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults*. London: NICE. Recuperat de www.nice.org.uk/guidance/cg90
- Navarro, V., Gastó, C., Torres, X., Masana, G., Penadés, R., Guarch, J., ... Catalán, R. (2008). Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(6), 498–505.
<http://doi:10.1097/JGP.0b013e318170a6fa>
- Nelson, A. I. (2005). A national survey of electroconvulsive therapy use in the Russian Federation. *The Journal of ECT*, 21(3), 151–157.
<http://doi:10.1097/01.yct.0000172569.44675.53>
- Nordenskjöld, A., von Knorring, L., & Engström, I. (2011). Predictors of Time to Relapse/Recurrence after Electroconvulsive Therapy in Patients with Major Depressive Disorder: A Population-Based Cohort Study. *Depression Research and Treatment*, 2011, 1–7. <http://doi.org/10.1155/2011/470985>
- Nordenskjöld, A., von Knorring, L., & Engström, I. (2012). Predictors of the short-term responder rate of Electroconvulsive therapy in depressive disorders--a population

- based study. *BioMed Central Psychiatry*, 12(1), 115. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-12-115>
- Nordenskjold, A., Von Knorring, L., Ljung, T., Carlborg, A., Brus, O., & Engstrom, I. (2013). Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: A randomized controlled trial. *The Journal of ECT*, 29(2), 86–92. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e318276591f>
- O'Connor, M. K., Knapp, R., Husain, M., Rummans, T. a, Petrides, G., Smith, G., ... Kellner, C. (2001). The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 9(4), 382–390. <http://doi.org/10.1176/appi.ajgp.9.4.382>
- O'Connor, D. W., Gardner, B., Presnell, I., Singh, D., Tsanglis, M., & White, E. (2010). The effectiveness of continuation-maintenance ECT in reducing depressed older patients' hospital re-admissions. *Journal of Affective Disorders*, 120(1–3), 62–66. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.005>
- O'Dea, J. F., Mitchell, P. B., & Hickie, I. B. (1991). Unilateral or bilateral electroconvulsive therapy for depression? A survey of practice and attitudes in Australia and New Zealand. *The Medical Journal of Australia*, 155(1), 9–11. <http://doi:10.5694/j.1326-5377.1991.tb116367.x>
- Odeberg, H., Rodriguez-Silva, B., Salander, P., & Mårtensson, B. (2008). Individualized continuation electroconvulsive therapy and medication as a bridge to relapse prevention after an index course of electroconvulsive therapy in severe mood disorders: a naturalistic 3-year cohort study. *The Journal of ECT*, 24(3):j, 183-190. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e318177275d>
- Okazaki, M., Tominaga, K., Higuchi, H., Utagawa, I., Nakamura, E., Noguchi, M., ... Yamaguchi, N. (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. *The Journal of ECT*, 26(2), 87–90. <http://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181b00f32>
- Parker G, Hadzi-Pavlovic D. (1996). *Melancholia. A disorder of movement and mood*. New York: Cambridge University Press, Ed.
- Paykel, E. S., Ramana, R., Hayhurst, H., Kerr, J., & Barocka, A. (1995). Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25(6), 1171-1180. <http://doi:10.1017/s0033291700033146>
- Perugi, G., Medda, P., Toni, C., Mariani, M., 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. *Current Neuropharmacology*, 15(3), 359–371. <http://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>
- Petrides, G., Dhossche, D., Fink, M., & Francis, A. (1994). Continuation ECT: relapse prevention in affective disorders. *Convulsive Therapy*, 10(3), 189–194. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7834255/>
- Petrides, G., & Fink, M. (1996). The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing.

- Convulsive Therapy*, 12(3), 138–146. Recuperat de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8872401/>
- Petrides, G., Fink, M., Husain, M. M., Knapp, R. G., Rush, a J., Mueller, M., ... Kellner, C. H. (2001). ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *The Journal of ECT*, 17(4), 244–253. <http://doi.org/10.1097/00124509-200112000-00003>
- Petrides, G., Tobias, K. G., Kellner, C. H., & Rudorfer, M. V. (2011). Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: Review of the literature. *Neuropsychobiology*, 64(3), 129–140. <http://doi.org/10.1159/000328943>
- Pla director de salut mental i addiccions. (2014). *Guia de bona pràctica clínica sobre la teràpia electroconvulsiva*. Barcelona: Direcció General de Planificació i Recerca en Salut, Generalitat de Catalunya.
- Porter, R. J., Baune, B. T., Morris, G., Hamilton, A., Bassett, D., Boyce, P., ... Malhi, G. S. (2020). Cognitive side-effects of electroconvulsive therapy: what are they, how to monitor them and what to tell patients. *BJPsych Open*, 6(3), e40. <http://doi: 10.1192/bjo.2020.17>
- Prudic, J., Haskett, R. F., Mulsant, B., Malone, K. M., Pettinati, H. M., Stephens, S., ... Sackeim, H. A. (1996). Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *American Journal of Psychiatry*, 153(8), 985–992. <http://doi.org/10.1176/ajp.153.8.985>
- Prudic, J., Olfson, M., & Sackeim, H.A. (2001). Electroconvulsive therapy practices in community. *Psychological Medicine*, 31(5), 929–934. <http://doi:10.1017/s0033291701003750>
- Rabheru, K. (2012). Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: Examining the evidence for who, what, when, and how? *The Journal of ECT*, 28(1), 39–47. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3182455758>
- Rami-González, L., Salamero, M., Boget, T., Catalan, R., Ferrer, J., & Bernardo, M. (2003). Pattern of cognitive dysfunction in depressive patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Psychological Medicine*, 33(2), 345-350. <http://doi:10.1017/s003329170200702x>
- Rami, L., Bernardo, M., Boget, T., Ferrer, J., Portella, M. J., Gil-Verona, J. A., & Salamero, M. (2004). Cognitive status of psychiatric patients under maintenance electroconvulsive therapy: a one-year longitudinal study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(4), 465-471. <http://doi:10.1176/jnp.16.4.465>
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero, V. A. (1986). Validation of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, 14(4), 324–334. Recuperat de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3776732/>
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatric Research*, 22(1), 21-28. [http://doi:10.1016/0022-3956\(88\)90024-6](http://doi:10.1016/0022-3956(88)90024-6)
- Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., Serata, D., Del Casale, A., Scatena, P., Mazzarini, L., ... Girardi, P. (2013). Prevention of relapse with maintenance electroconvulsive therapy in elderly patients with major depressive episode. *The Journal of ECT*, 29(1), 61-64. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e31826d369a>

- Ribeiro, R. B., Melzer-Ribeiro, D. L., Rigonatti, S. P., & Cordeiro, Q. (2012). Electroconvulsive therapy in Brazil after the "psychiatric reform": a public health problem-example from a university service. *The Journal of ECT*, 28(3), 170-173. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e31824d2889>
- Rich, C. L., Spiker, D. G., Jewell, S. W., Neil, J. F., & Black, N. A. (1984). The efficiency of ECT: I. Response rate in depressive episodes. *Psychiatry Research*, 11(3), 167-176. [http://doi.org/10.1016/0165-1781\(84\)90065-9](http://doi.org/10.1016/0165-1781(84)90065-9)
- Rodger, C. R., Scott, A. I. F., & Whalley, L. J. (1994). Is there a delay in the onset of the antidepressant effect of electroconvulsive therapy? *British Journal of Psychiatry*, 164(1), 106-109. <http://doi.org/10.1192/bjp.164.1.106>
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagny, A., Torio, I., Caballero, M., Ruiz, P., Rivas, F. de P.J., & Jimenez-Arriero, M.A. (2015). Clinical usefulness and economic implications of continuation/maintenance electroconvulsive therapy in a Spanish National Health System public hospital: A case series. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 8(2), 75-82. <http://doi:10.1016/j.rpsm.2014.10.002>
- Rose, D., Fleischmann, P., Wykes, T., Leese, M., & Bindman, J. (2003). Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *British Medical Journal (The BMJ)*, 326(7403), 1363. <http://doi:10.1136/bmj.326.7403.1363>
- Rosenbach, M. L., Hermann, R. C., & Dorwart, R. A. (1997). Use of electroconvulsive therapy in the Medicare population between 1987 and 1992. *Psychiatric Services*, 48(12), 1537-1542. <http://doi:10.1176/ps.48.12.1537>
- Russell, J. C., Rasmussen, K. G., O'Connor, M. K., Copeman, C. A., Ryan, D. A., & Rummans, T. A. (2003). Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome. *The Journal of ECT*, 19(1), 4-9. <http://doi:10.1097/00124509-200303000-00002>
- Saatcioglu, O., & Tomruk, N. B. (2008). Practice of electroconvulsive therapy at the research and training hospital in Turkey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43(8), 673-677. <http://doi:10.1007/s00127-008-0351-z>
- Sackeim, H. A., Haskett, R. F., Mulsant, B. H., Thase, M. E., Mann, J. J., Pettinati, H. M., ... Prudic, J. (2001). Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 285(10), 1299-1307. <http://doi.org/10.1001/jama.285.10.1299>
- Sagué-Vilavella, M., Gil-Badenes, J., Baldaquí Baeza, N., Gómez, S. M., Pacchiarotti, I., Cabrera, M. T. P., ... Bioque, M. (2021). The Other Victims of COVID-19: The Value of Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, 37(1), e1-e2. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000718>
- San, L., Bernardo, M., Gómez, A., & Peña, M. (2013). Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17(1), 2-9. <http://doi.org/10.3109/13651501.2012.687452>
- Sanghani, S. N., Petrides, G., & Kellner, C. H. (2018). Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(3), 213-222. <http://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000418>
- Sanz-Fuentenebro, J., Vera, I., Verdura, E., Urretavizcaya, M., Martínez-Amorós, E., Soria, V., & Bernardo, M. (2017). Pattern of electroconvulsive therapy use in

- Spain: Proposals for an optimal practice and equitable access. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 10(2), 87-95. <http://doi:10.1016/j.rpsm.2015.12.003>
- Scott, A. (2005). *The ECT Handbook*. (2nd edition). The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT.
- Segman, R. H., Gorfine, M., Lerer, B., & Shapira, B. (1995). Onset and time course of antidepressant action: psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology*, 119(4), 440-448. <http://doi.org/10.1007/BF02245860>
- Semkowska, M., & McLoughlin, D. M. (2010). Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 68(6), 568-577. <http://doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.009>
- Serra-Blasco, M., Portella, M. J., Gómez-Ansón, B., De Diego-Adelinó, J., Vives-Gilabert, Y., Puigdemont, D., ... Pérez, V. (2013). Effects of illness duration and treatment resistance on grey matter abnormalities in major depression. *British Journal of Psychiatry*, 202(6), 434-440. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116228>
- Sienaert, P., Bouckaert, F., Milo, W., & Peuskens, J. (2005). Electroconvulsive therapy in Belgium: a questionnaire study on the practice of electroconvulsive therapy in Flanders and the Brussels Capital region. *The Journal of ECT*, 21(1), 3-6. <http://doi:10.1097/01.yct.0000148622.26223.56>
- Sienaert, P., Dierick, M., Degraeve, G., & Peuskens, J. (2006). Electroconvulsive therapy in Belgium: a nationwide survey on the practice of electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, 90(1), 67-71. <http://doi:10.1016/j.jad.2005.09.016>
- Sienaert, P., Lambrichts, S., Popleu, L., Van Gerven, E., Buggenhout, S., & Bouckaert, F. (2020). Electroconvulsive Therapy During COVID-19-Times: Our Patients Cannot Wait. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 772-775. <http://doi:10.1016/j.jagp.2020.04.013>
- Smith, G.E., Rasmussen, K.G., Cullum, C.M., Felmlee-Devine, M.D., Petrides, G., Rummans, T.A., ... Kellner, C. H. (2010). A randomized controlled trial comparing the memory effects of continuation electroconvulsive therapy versus continuation pharmacotherapy: Results from the Consortium for Research in ECT (CORE) study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(2), 185-193. <http://doi:10.4088/JCP.08m04797gre>
- Sociedad Española de Psiquiatria. (1999). *Consenso Español sobre la terapia electroconvulsiva TEC*. Recuperat de [http://www.sepsiq.org/file/Consenso TEC.pdf](http://www.sepsiq.org/file/Consenso%20TEC.pdf)
- Sociedad Española de Psiquiatria Biológica (SEPB). (2018). *Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva*. Madrid: SEPB. Recuperat de [http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/SEPB - Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva.pdf](http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/SEPB%20-%20Consenso%20Español%20sobre%20la%20Terapia%20Electroconvulsiva.pdf)
- Sociedad Española de Psiquiatria Biológica (SEPB). (2020). Recomendaciones generales de la SEPB para adaptar la práctica de la terapia electroconvulsiva durante la pandemia de COVID-19. Recuperat de <https://sepb.es/webnew/wp-content/uploads/2020/05/TEC-COVID.pdf>

- Soria, V., Vives, M., Martínez-Amorós, E., Gálvez, V., Monzónn, S., Crespo, J. M., ... Urretavizcaya, M. (2016). The CORE system for sub-typing melancholic depression: Adaptation and psychometric properties of the Spanish version. *Psychiatry Research*, *239*, 179–183. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.024>
- Sundsted, K. K., Burton, M. C., Shah, R., & Lapid, M. I. (2014). Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *The Journal of ECT*, *30*(1), 35–42. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3182a3546f>
- Suzuki, K., Awata, S., & Matsuoka, H. (2004). One-year outcome after response to ECT in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia. *The Journal of ECT*, *20*(2), 99–106. <http://doi:10.1097/00124509-200406000-00005>
- Swoboda, E., Conca, A., König, P., Waanders, R., & Hansen, M. (2001). Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology*, *43*(1), 23–28. <http://doi:10.1159/000054861>
- Szegedi, A., Müller, M. J., Anghelescu, I., Klawe, C., Kohnen, R., & Benkert, O. (2003). Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(4), 413–20. <http://doi:10.4088/jcp.v64n0410>
- ten Doesschate, M. C., Bockting, C. L. H., Koeter, M. W. J., & Schene, A. H. (DELTA Study Group). (2010). Prediction of Recurrence in Recurrent Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(8), 984–991. <http://doi.org/10.4088/JCP.08m04858blu>
- Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, *58*, 23–29. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Tor, P-C., Phu, A. H. H., Koh, D. S. H., & Mok, Y. M. (2020). Electroconvulsive Therapy in a Time of Coronavirus Disease. *The Journal of ECT*, *36*(2), 80–85. <http://doi:10.1097/YCT.0000000000000690>
- Tor, P-C, Tan, J., & Loo, C. (2020). A Model for ethical triaging of electroconvulsive therapy patients during COVID-19 pandemic. *BJPsych Bulletin*, *19*, 1–4. <http://doi:10.1192/bjb.2020.99>
- Tørring, N., Sanghani, S.N., Petrides, G., Kellner, C.H., & Østergaard, S.D. (2017). The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(5), 388–397. <http://doi:10.1111/acps.12721>
- Trevino, K., McClintock, S.M., & Husain, M.M. (2010). A review of continuation electroconvulsive therapy: Application, safety, and efficacy. *The Journal of ECT*, *26*(3), 186–195. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3181efa1b2>
- Tundo, A., Musetti, L., Benedetti, A., Massimetti, E., Pergentini, I., Cambiali, E., & Dell'Osso, L. (2018). Predictors of recurrence during long-term treatment of bipolar I and II disorders. A 4 year prospective naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, *225*, 123–128. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.013>
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, *361*, 799–808. [http://doi.org/S0140-6736\(03\)12705-5](http://doi.org/S0140-6736(03)12705-5)

- Vaidya, N. A., Mahableshwarkar, A. R., & Shahid, R. (2003). Continuation and maintenance ECT in treatment-resistant bipolar disorder. *The Journal of ECT*, *19*(1), 10–16. <http://doi:10.1097/00124509-200303000-00003>
- Van Diermen, L., Van Den Aemele, S., Kamperman, A.M., Sabbe, B.C.G., Vermeulen, T., Schrijvers, D., & Birkenhäger, T.K. (2018). Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *212*(2), 71–80. <http://doi:10.1192/bjp.2017.28>.
- Van Schaik, A.M., Comijs, H.C., Sonnenberg, C.M., Beekman, A.T., Sienaert, P., & Stek, M.L. (2012). Efficacy and safety of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in depressed elderly patients: A systematic review. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(1), 5–17. <http://doi:10.1097/JGP.0b013e31820dcbf9>
- Van Waarde, J. A., Verwey, B., van den Broek, W. W., & van der Mast, R. C. (2009). Electroconvulsive therapy in the Netherlands. A questionnaire survey on contemporary practice. *The Journal of ECT*, *25*(3), 190–194. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e31819190b>
- Vera, I., Sanz-Fuentenebro, J., Urretavizcaya, M., Verdura, E., Soria, V., Martínez-Amorós, E., & Bernardo, M. (2016). Electroconvulsive Therapy Practice in Spain: A National Survey. *The Journal of ECT*, *32*(1), 55–61. <http://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000270>
- Vermeiden, M., Kamperman, A. M., Vulink, M. E., Van Den Broek, W. W., & Birkenhäger, T. K. (2015). Early improvement as a predictor of eventual antidepressant treatment response in severely depressed inpatients. *Psychopharmacology*, *232*(8), 1347–1356. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3765-1>
- Versiani, M., Cheniaux, E., & Landeira-Fernandez, J. (2011). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *The Journal of ECT*, *27*(2), 153-164. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3181e6332e>
- Waite, J., & Easton, A. (2013). *The ECT Handbook*. (3rd edition). London: Royal College of Psychiatrist.
- Ward, H. B., Szabo, S. T., & Rakesh, G. (2018). Maintenance ECT in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Research*, *264*, 131–142. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.033>
- Watts, B. V., Groft, A., Bagian, J. P., & Mills, P. D. (2011). An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. *The Journal of ECT*, *27*(2), 105-108. <http://doi:10.1097/YCT.0b013e3181f6d17f>
- Zervas, I. M., Theleritis, C., & Soldatos, C. R. (2012). Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective. *World Journal of Biological Psychiatry*, *13*(2), 96–105. <http://doi.org/10.3109/15622975.2011.564653>

