

## 1. Título

Terapia electroconvulsiva en esquizofrenia resistente a tratamiento farmacológico.

## 2. Resumen

El uso de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a manejo farmacológico suscita en la actualidad diferentes posiciones respecto a su utilidad y eficacia en el control del espectro de síntomas presentados por este tipo de pacientes.

*Objetivo:* Determinar la efectividad de la terapia electroconvulsiva en esquizofrenia resistente a tratamiento farmacológico. *Materiales y métodos:* Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se incluyeron dos estudios aleatorizados controlados y siete estudios abiertos cuasi experimentales. Se excluyeron 12 estudios y otros cinco estudios se clasificaron en curso, es decir, que a la fecha no se han terminado ni publicado. *Resultados:* La evidencia disponible, respalda el uso de la terapia electroconvulsiva como terapia coadyuvante al tratamiento farmacológico en pacientes con esquizofrenia refractaria. Un grupo de cuatro estudios cuasi experimentales mostró reducción clínicamente significativa de la escala BPRS al igual que los dos estudios aleatorizados controlados. El grupo restante de tres estudios cuasi experimentales, mostró reducción clínicamente significativa de la escala PANSS. Estos resultados, se dan en el marco de la existencia de pocos ensayos clínicos aleatorizados disponibles. *Conclusiones:* La TEC combinada con medicamento antipsicótico provee la mejor opción terapéutica en el tratamiento agudo y a largo plazo de la esquizofrenia refractaria. Es necesaria la realización de estudios clínicos que aporten mayor nivel de evidencia.

*Palabras clave:* *terapia electroconvulsiva, esquizofrenia, esquizofrenia resistente a tratamiento.*

## Abstract

The use of Electroconvulsive Therapy for pharmacology treatment resistant schizophrenia currently raises different positions about its utility and effectiveness in treat the broad spectrum symptoms of these patients. *Aim:* To determinate the

effectiveness of electroconvulsive therapy for pharmacology treatment resistant schizophrenia. *Materials and methods:* A systematic review was done. It included two randomized controlled trials and seven semi experimental design trials. Twelve articles were excluded and five was ongoing not finished trials. *Outcomes:* The available evidence supports the use of electroconvulsive therapy as adjuvant treatment to pharmacotherapy for treatment resistant schizophrenic patients. Four semis experimental design trials shown clinically significant reduce of the BPRS scale score as the two randomized controlled trials shown. The other three semis experimental design trials, shown clinically significant reduce of the PANSS scale score. These outcomes occur in the context of few controlled clinical trials available. *Conclusions:* The ECT combined with antipsychotic drugs, provides the best therapeutic option in acute and maintenance treatment for treatment resistant schizophrenia. It is necessary to conduct clinical trials to provide a higher level of evidence.

*Key words:* Electroconvulsive therapy (ECT), Schizophrenia, Treatment resistant schizophrenia (TRS).

### **3. Introducción**

#### **3.1. Problema de estudio**

El tratamiento de la esquizofrenia ha presentado retos en el campo de la terapéutica farmacológica especialmente en los casos de refractariedad. El uso de antipsicóticos atípicos, principalmente clozapina, ha ofrecido una opción aceptada y universalmente utilizada en la actualidad. No obstante, el porcentaje de respuesta en estos casos es apenas del 50%, esto sumado al potencial de efectos adversos de la medicación ha hecho necesaria la consideración de alternativas terapéuticas (1). La terapia electroconvulsiva (TEC) ha sido usada desde su introducción en 1938 para el tratamiento de la psicosis incluida la esquizofrenia, pero la posterior aparición de fármacos con perfiles más seguros y la consideración del método como invasivo, costoso y potencialmente nocivo para el sistema nervioso central, lo hizo caer en desuso (2). Posteriormente, la evidencia de la efectividad

limitada de los fármacos en los casos de ausencia de respuesta, dio cabida nuevamente a la consideración de la TEC como línea de tratamiento. Aun así, los estudios realizados no muestran consenso en cuanto a la recomendación de su uso ya sea como única terapia o combinada con neurolépticos.

### **3.2. Pregunta**

La pregunta que genera el interés de realizar este trabajo es:

¿En pacientes con esquizofrenia refractaria el uso de la TEC sola o combinada es más efectivo que la terapia farmacológica, tomando como base una revisión sistemática de la literatura?

### **3.3. Justificación**

La esquizofrenia es una de las patologías psiquiátricas que genera más incapacidad en términos de deterioro funcional y cognoscitivo en quienes la padecen. Solamente en Estados Unidos, el tratamiento de los pacientes que tienen esquizofrenia representa un costo anual de 40 billones de dólares, además del costo social asociado al impacto en la calidad de vida, la economía emocional y social que hacen necesaria la búsqueda de una terapéutica eficaz y costo efectiva (3). La refractariedad de esta patología ha generado la necesidad de encaminar los esfuerzos terapéuticos hacia opciones diferentes al manejo farmacológico, el cual ha mostrado resultados limitados y consecuencias en términos de efectos adversos que deterioran aún más la calidad de vida del paciente. La revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de la TEC en esquizofrenia resistente, brinda a través del análisis de ensayos clínicos controlados y estudios cuasi experimentales, la posibilidad de alcanzar evidencias sobre su aplicación, teniendo en cuenta las variables referentes a la patología, las condiciones clínicas y la idiosincrasia de los pacientes. La conclusión acerca de la conveniencia de este tipo de terapia facilitaría no solo la toma de las decisiones terapéuticas referentes a la esquizofrenia refractaria, sino que también evitaría el empleo errático y potencialmente dañino de agentes farmacológicos o de la TEC misma. El uso de la metodología de la revisión sistemática de la literatura aporta una síntesis a partir

de la combinación de las evidencias contenidas en los artículos incluidos, generando así una nueva fuente de conocimiento respecto al problema planteado.

#### **4. Marco teórico**

##### **Esquizofrenia Refractaria**

Los pacientes con esquizofrenia refractaria representan el grado máximo de alteración en la funcionalidad individual, familiar y social. La esquizofrenia refractaria se define como aquella que no ha mejorado significativamente en términos de remisión de síntomas después de tratamientos equivalentes a dosis de al menos 1000 mg diarios de clorpromazina durante al menos seis semanas, o con tres o más antipsicóticos de al menos dos clases distintas en los últimos cinco años (1). Respecto al tratamiento farmacológico y de otro tipo, muchas opciones complementarias se han propuesto (litio, anticonvulsivantes, benzodiazepinas, terapia cognitiva, etc.) aunque ninguno de estos ha demostrado eficacia para la refractariedad. Se ha demostrado eficacia de la clozapina de la cual se recomiendan entre 300 y 800 mg/día durante al menos ocho semanas con base en la amplitud de su espectro de acción y su baja ocupación de receptores D2. Los resultados de otros antipsicóticos de segunda generación son poco válidos o bien no son concluyentes (2).

Otros abordajes se basan en la adición o combinación de fármacos. Se ha postulado que la adición de fármacos selectivos como sulpirida o amisulpirida al tratamiento con clozapina puede ser de utilidad en algunos pacientes resistentes con buenos resultados en los estudios. La risperidona y la pimozida también han sido usadas en adición a la clozapina. No obstante, siendo la clozapina el fármaco de elección para la refractariedad en esquizofrenia, la tasa de respuesta es del 50% aproximadamente (4). Por otro lado, aun cuando esta estrategia de combinación de fármacos está indicada, en algunos casos los diferentes efectos secundarios hacen que los pacientes la rehúsen o abandonen. Por tal motivo, la búsqueda de tratamientos potencialmente mejores para la esquizofrenia refractaria es un tema de vital importancia y el fundamento de esta revisión(5).

## **Terapia electroconvulsiva en esquizofrenia**

La TEC comprende la inducción de una crisis convulsiva con fines terapéuticos mediante la administración de estímulos eléctricos de frecuencia variable al cerebro a través de electrodos colocados directamente en el cuero cabelludo. El impacto físico del procedimiento es usualmente atenuado mediante la utilización de agentes anestésicos de acción corta y relajantes musculares. Lo anterior reduce la aprehensión y evita los efectos secundarios indeseables como las fracturas de la columna vertebral y las extremidades debido a las contracciones musculares que ocurrirían si un relajante muscular no fuera utilizado. Aun así, en algunos lugares del mundo donde la disponibilidad de fármacos es escasa, se realiza la TEC sin el uso coadyuvante de anestésicos o relajantes musculares. Las modificaciones de la técnica en las últimas cinco décadas han aumentado considerablemente su seguridad. Aunque existan algunas preocupaciones actualmente, la TEC en ocasiones produce alteraciones mnésicas de evocación en memoria anterógrada y confusión que son transitorios. En algunos casos, pueden persistir amnesia retrograda de sucesos específicos. No hay evidencia que la TEC produzca algún tipo de daño cerebral.

La TEC ha sido usada en el tratamiento de la esquizofrenia desde su introducción en 1938 (6) predominando sobre el uso de medicamentos por más de una década ganando aceptación en el contexto de pocas alternativas existentes en ese momento y la ausencia de ensayos clínicos (7). Sin embargo, la aparición de tratamientos farmacológicos eficaces y el concepto de expertos y autoridades públicas acerca de que la TEC era invasiva y además producía daño cerebral, llevó a una caída en el uso de esta terapia entre los años de 1960 y 1970. Posteriormente, cuando las limitaciones en la eficacia de estos medicamentos y los efectos adversos significativos aparecieron, la TEC volvió a tomar fuerza como posibilidad terapéutica. La eficacia de esta terapia en trastornos depresivos fue aceptada gracias a una serie de estudios en la década de 1970 (8) en los cuales se demostró que durante el primer mes de terapia mejoró el funcionamiento global, la calidad de vida, las alteraciones cognoscitivas y el estado de ánimo. No obstante, las indicaciones para su uso en esquizofrenia y su posición en la jerarquía de tratamientos para los pacientes con esta patología, es menos clara debido al débil rigor metodológico de las investigaciones en este campo. En algunos países desarrollados, la TEC todavía se tiene en cuenta para el manejo

de casos de psicosis asociada a enfermedades congénitas ya que en estos países esta terapia está disponible y no resulta muy costosa (9).

La TEC sola o en combinación con fármacos antipsicóticos ha demostrado eficacia en un cierto porcentaje de pacientes con esquizofrenia aguda particularmente en el subtipo catatónico y en algunas formas de trastorno esquizo afectivo. El uso y la eficacia de la TEC en esquizofrenia refractaria es un tema más controversial. Algunos autores pertenecientes a la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) y el Colegio Real de Psiquiatras (RCP) consideran que la TEC no está indicada en este tipo de esquizofrenia. La APA tiene una posición y unos lineamientos claros sobre las indicaciones para su uso (10):

1. La TEC es eficaz para exacerbaciones psicóticas en pacientes esquizofrénicos cuando la enfermedad es del tipo catatónico, cuando los síntomas psicóticos en el actual episodio son abruptos o de inicio súbito o cuando existe una historia de respuesta favorable a TEC.
2. La TEC es eficaz en trastornos psicóticos relacionados con esquizofrenia, esto es, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizo afectivo.

Asimismo, el RCP maneja los siguientes criterios (11):

1. La TEC no está recomendada para pacientes esquizofrénicos tipo 2 (predominio de síntomas negativos) salvo que estén presentes síntomas depresivos marcados.
2. La eficacia de la TEC en pacientes esquizofrénicos tipo 1 (predominio de síntomas positivos) está limitada a aquellos que son incapaces de tolerar dosis de neurolépticos equivalentes a 500 mg de clorpromazina diaria, aquellos con pobre respuesta a dosis de neurolépticos equivalentes a 500 mg de clorpromazina diaria, aquellos en los cuales se requiere el tipo máximo de respuesta sintomática y aquellos que se encuentran en subgrupos específicos (estados catatónicos agudos, trastorno esquizo afectivo, etc.).
3. La TEC puede disminuir el comportamiento antisocial derivado de los síntomas psicóticos cuando los medicamentos antipsicóticos fallan en el control sintomático.

En una revisión de Cochrane, Tharyan y Adams (12), sugieren que la TEC combinada con medicamentos antipsicóticos, puede ser considerada una opción de tratamiento para pacientes con esquizofrenia, particularmente en aquellos en los cuales se desea una mejoría

global y una remisión de síntomas rápidamente. También se menciona la eficacia en aquellos pacientes que muestran respuesta limitada a tratamiento farmacológico como única terapia. No obstante, los autores enfatizan en la debilidad metodológica de la investigación en esta área. Por otro lado, autores como Fink (13) concluyen que su eficacia depende del tiempo de evolución de la enfermedad y de la frecuencia y el número total de sesiones de TEC. Una de las posiciones más críticas es la expuesta por el Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) que dictamina que la evidencia de la efectividad de la TEC en general no es concluyente y su uso no debe ser recomendado para esta población y que puede ser igual o menos eficaz que la farmacoterapia.

Un importante grupo de revisiones fueron resumidas por Chanpattana y Andrade (14) en un trabajo que pretendió generar una controversia respecto a la posición de NICE en el Reino Unido. Las publicaciones previas a 1980 (15) coinciden en que la eficacia de la TEC se da cuando existe esquizofrenia crónica con predominio de síntomas catatónicos o afectivos o cuando hay predominio de síntomas positivos en enfermedad aguda (no cuando se presentan de forma contraria, es decir síntomas positivos crónicos o fases agudas con predominio de catatonía y síntomas negativos y que puede ser efectiva en casos de refractariedad al tratamiento. Las debilidades encontradas eran básicamente que muchos de los ensayos eran no controlados, no ciegos y no aleatorizados con falta de claridad en la definición de criterios diagnósticos, heterogeneidad de la muestra, limitaciones en la técnica de la terapia electroconvulsiva y en el manejo posterior, utilización de instrumentos no estandarizados para valoración de la evolución de los síntomas psicóticos, operacionalización inapropiada de las mediciones de respuesta, no inclusión de variables importantes que afectaban los resultados finales y debilidad en los análisis estadísticos.

Por otra parte, las publicaciones del año 1980 en adelante (16), muestran resultados concluyentes respecto a la eficacia en pacientes con enfermedad aguda y que no hayan tenido pobre respuesta al manejo farmacológico (aquí no hay beneficio a corto y mediano plazo de la TEC en comparación con medicamentos). En aquellos con pobre respuesta a medicamentos, la TEC es mejor que la monoterapia farmacológica, aunque la evaluación de la respuesta a los medicamentos en dichas publicaciones, no va más allá del primer mes. Las debilidades encontradas hacían referencia a errores en el procedimiento en el momento

de la aplicación de la TEC, regímenes inadecuados de aplicación de la terapia, características inadecuadas en los estímulos eléctricos, criterios de selección muy amplios que dificultaban la generalización de los resultados y muestras muy pequeñas.

En investigaciones recientes como la de Kuipers en 1996 (17), la TEC se considera como último recurso terapéutico en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, aun así, su eficacia no ha sido sistemáticamente investigada. Algunas evidencias aisladas como el reporte de caso de Shear (18) y la serie de casos de Sajatovic y Meltzer, sugieren que el uso de la TEC en combinación con medicamentos antipsicóticos puede ser efectivo en algunos casos de refractariedad. De la misma manera, el uso de clozapina combinada con TEC ha sido informado como efectivo en casos de esquizofrenia resistente a manejo con clozapina (19).

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo General**

- Establecer la efectividad de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria.

### **5.2. Objetivos específicos**

- Determinar la efectividad de la terapia electroconvulsiva sola, como tratamiento único de la esquizofrenia refractaria.
- Determinar la efectividad de la terapia electroconvulsiva combinada con farmacoterapia en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria.
- Determinar la efectividad de la terapia electroconvulsiva combinada con antipsicóticos tanto en la fase aguda como en el mantenimiento de la esquizofrenia refractaria.

## **6. Formulación de hipótesis**

Los pacientes con esquizofrenia refractaria pueden obtener una mejoría significativa al ser tratados con TEC sola o combinada siendo mayor la respuesta que con el uso de la terapia farmacológica

Los pacientes con esquizofrenia refractaria pueden obtener una mejoría significativa al ser tratados con TEC sola o combinada, presentando menos efectos secundarios.

## **7. Metodología**

### **7.1. Tipo y diseño general del estudio**

Revisión sistemática de la literatura, estudio de tipo integrativo (20).

Se siguieron los lineamientos de la *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011(20), teniendo en cuenta elementos fundamentales como la identificación de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos; presentación de una metodología explícita y reproducible; una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad; evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos; presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.

### **7.2. Materiales y métodos de búsqueda para la identificación de estudios**

#### **7.2.1 Búsqueda electrónica**

Se utilizaron las siguientes bases de datos con los intervalos de tiempo señalados:

- Cochrane Schizophrenia Group's Register (Enero 2011).

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2007, Issue 1).
- Medline (1980-2011).
- Lilacs (1990-2010).

### 7.2.2 Definición de términos de búsqueda

Los siguientes fueron los términos MeSH empleados para la búsqueda:

Electroconvulsive therapy (ECT), treatment resistant schizophrenia, (neuroleptic resistant, clozapine resistant), refractory schizophrenia.

Las combinaciones de sintaxis respectiva fueron las siguientes:

Búsqueda	Término MeSH	Bouleano	Término MeSH
1	<i>Electroconvulsive therapy (ECT)</i>	AND	<i>Treatment resistant schizophrenia</i>
2	<i>Electroconvulsive therapy (ECT)</i>	AND	<i>Neuroleptic resistant schizophrenia</i>
3	<i>Electroconvulsive therapy (ECT)</i>	AND	<i>Clozapine resistant schizophrenia</i>
4	<i>Electroconvulsive therapy (ECT)</i>	AND	<i>Refractory schizophrenia</i>

**Tabla 1.** Sintaxis de búsqueda

Límite establecido: Ensayo clínico (*Clinical trial*).

### 7.2.3 Búsqueda de revisiones sistemáticas previas existentes

Con el fin de descartar que hubiese revisiones sistemáticas ya elaboradas del tema que invalidaran la realización de una nueva por repetición, se realizó búsqueda en las bases de datos mencionadas de la siguiente manera:

<b>MEDLINE</b>	Búsqueda: ECT and treatment failure schizophrenia. Limits: Meta-Analysis, Scientific Integrity Review. Resultados: 0
	Búsqueda: ECT and treatment resistant schizophrenia. Limits: Meta-Analysis, Scientific Integrity Review. Resultados: 0
	Búsqueda: ECT and refractory schizophrenia. Limits: Meta-Analysis, Scientific Integrity Review. Resultados: 0
<b>Cochrane</b>	Búsqueda: ECT and treatment failure schizophrenia. Limits: Meta-Analysis, Scientific Integrity Review. Resultados: 0
	Búsqueda: ECT and treatment resistant schizophrenia. Limits: Meta-Analysis, Scientific Integrity Review. Resultados: 0
	Búsqueda: ECT and refractory schizophrenia. Limits: Meta-Analysis, Scientific Integrity Review. Resultados: 0

**Tabla 2.** *Búsqueda de revisiones*

### 7.3. Estrategia de búsqueda

La siguiente estrategia de búsqueda fue implementada previamente a la definición de los criterios de inclusión:

<b>Población.</b>	Población general de ambos géneros sin distinción de raza entre 16 y 65 años diagnosticada con esquizofrenia y que cumplan criterios de refractariedad.
<b>Intervención.</b>	Terapia electroconvulsiva (TEC) sola o combinada.
<b>Comparación.</b>	Farmacoterapia sola, TEC falsa, intervenciones no farmacológicas y otras terapias biológicas.
<b>Resultado.</b>	Criterios de mejoría clínica.
<b>Tipo de estudio.</b>	Ensayos clínicos controlados aleatorizados y/o cuasi experimentales.

**Tabla 3.** *Estrategia de búsqueda*

#### **7.4. Selección de ensayos clínicos**

Se revisó cada uno de los artículos identificados por la estrategia de búsqueda. Dos revisores de manera independiente seleccionaron los artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Los desacuerdos se definieron por consenso.

#### **7.5. Criterios para considerar los estudios para esta revisión**

##### **7.5.1. Tipos de estudios**

Ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasi experimentales (abiertos, no controlados no aleatorizados).

##### **7.5.2. Tipos de participantes**

Pacientes diagnosticados con esquizofrenia que cumplieran criterios de refractariedad. Diagnóstico realizado de acuerdo a los criterios vigentes DSM IV y criterios de refractariedad.

##### **7.5.3. Tipos de intervenciones**

- a. TEC (modificada o no modificada) cualquier dosis, frecuencia o nivel de estímulo sola o combinada o contra una o más de las siguientes intervenciones:
- b. TEC falsa, TEC simulada (sin estímulo eléctrico) o TEC subconvulsiva (estímulo eléctrico sin convulsión).
- c. Intervenciones farmacológicas con antipsicóticos u otros medicamentos.
- d. Intervenciones no farmacológicas (psicoterapia o intervenciones sociales).
- e. Otras terapias biológicas (estimulación cerebral profunda, estimulación magnética transcraneana, estimulación del nervio vago).

##### **7.5.4. Tipos de medida de resultados**

Las medidas de resultados en general según los artículos incluidos fueron:

### *Medidas de eficacia*

- a. Puntaje en la escala utilizada según el estudio (*Brief Psychiatric Rating Scale **BPRS**, Global Assessment of Functioning **GAF**, Mini Mental State Examination **MMSE**, Clinical Global Impression **CGI**, Positive and Negative Syndrome Scale **PANSS***)
- b. Evaluación clínica.
- c. Medicación de rescate.
- d. Nuevos ingresos hospitalarios

Los anteriores resultados se encontraban definidos en cada estudio de acuerdo a las escalas clínicas validadas mencionadas.

#### **7.5.5. Evaluación de la calidad metodológica**

Se evaluó la calidad de los estudios utilizando dos escalas. Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la escala de Jadad (21) la cual evalúa aspectos relacionados con los principales puntos susceptibles de sesgos enfatizando en la aleatorización, el enmascaramiento y la descripción de las pérdidas de seguimiento. Para la evaluación de los estudios cuasi experimentales se utilizó la escala de Estabrooks (22) (ver **Anexo 1**).

#### **7.5.6. Evaluación de niveles de evidencia**

Se utilizó la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality ya que es frecuentemente usada y práctica en su aplicación.

<b>Grados de recomendación</b>	
<b>A</b>	Existe buena evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>B</b>	Existe moderada evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>C</b>	La recomendación se basa con la opinión de expertos o un panel de consenso

<b>D</b>	Existe evidencia de riesgo para esta intervención
----------	---

**Tabla 4.** *Grados de recomendación*

<b>Clasificación de las recomendaciones en función de nivel de evidencia disponible</b>	
<b>I</b>	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria
<b>Ib</b>	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria
<b>IIa</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria
<b>IIb</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado
<b>III</b>	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
<b>IV</b>	La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

**Tabla 5.** *Niveles de evidencia*

## 7.6. Análisis de los datos

Los artículos seleccionados fueron evaluados en función de los grados de calidad y evidencia. Una vez identificados los estudios se revisaron y compararon los aspectos referentes a:

- a. Medidas de resultados (escalas clínicas) en tiempo, frecuencia de aplicación e interpretación.
- b. Tamaño de muestra.
- c. Intervenciones comparadas.
- d. Tiempo de estudio y seguimiento.
- e. Análisis de variables clínicas y demográficas.
- f. Medidas estadísticas utilizadas.

Para las características individuales de los estudios ver **Anexos 2, 3 y 4**.

### **7.7 Control de errores y sesgos**

Se utilizaron los criterios de selección (ver numeral 7.5) para determinar los estudios que se incluirían en la revisión. Se aplicaron criterios de exclusión con el fin de disminuir el sesgo del investigador que tiende a incluir estudios según los resultados positivos.

Para evitar sesgos de publicación se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura así como búsqueda manual en las revistas especializadas.

## **8. Resultados**

La búsqueda realizada en las diferentes bases de datos arrojó los siguientes resultados:

- Medline: 20 resultados (10 relevantes). (ver descripción párrafo siguiente)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Cuatro resultados (cuatro relevantes).
- Cochrane Schizophrenia Group's Register: Tres resultados (tres relevantes).
- Lilacs: Ningún resultado.

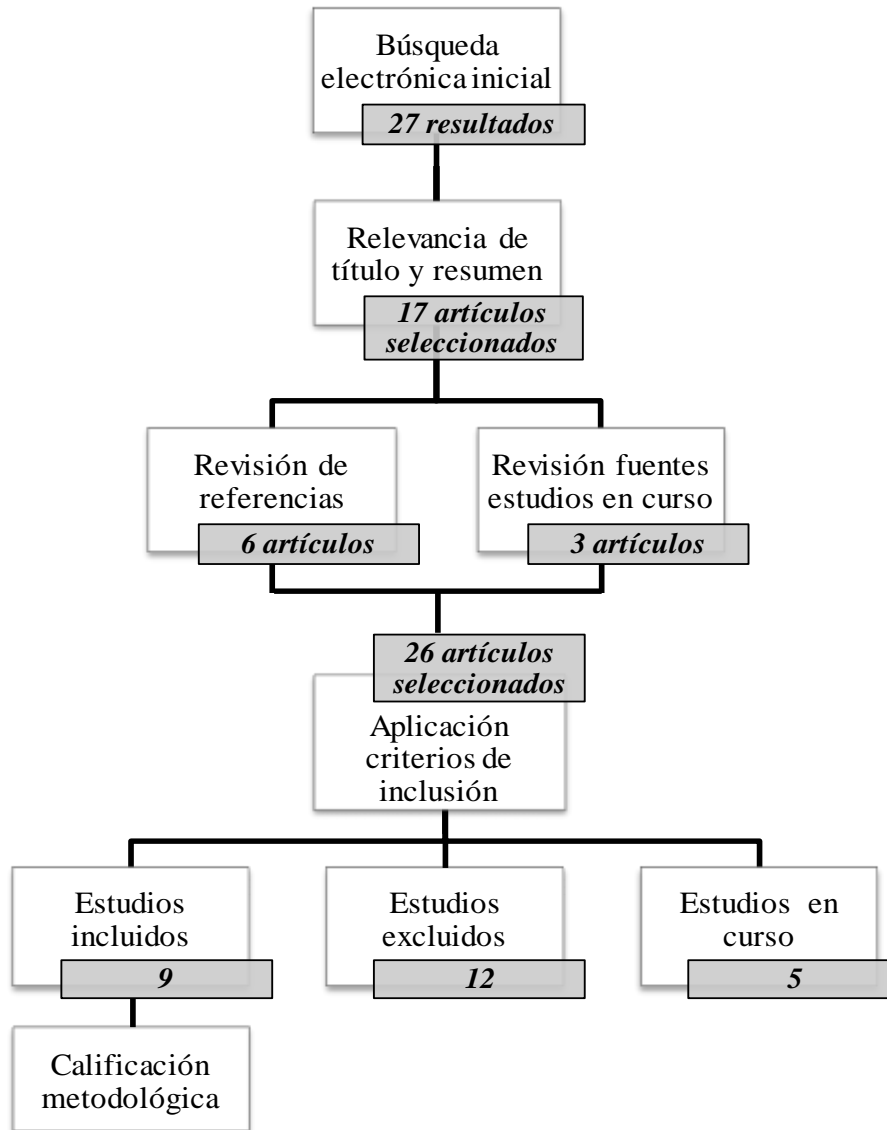
Se descartaron 10 artículos cuya relevancia para la revisión era nula ya que, correspondían a coincidencias de términos MeSH sin correspondencia al tema de la revisión. De un total de 17 artículos seleccionados en el paso anterior, se revisaron las referencias bibliográficas de cada uno de ellos para detectar posibles estudios relacionados, encontrándose un total de

seis adicionales. Para estudios en curso, se utilizaron las fuentes [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y [trialregister.nl](http://trialregister.nl) encontrándose un total de tres. Lo anterior arrojó un total de 26 artículos.

Un total de 12 artículos fueron excluidos (ver **Anexo 2**). De estos, cinco correspondieron a reportes de caso individual, cinco a serie de casos y dos correspondían a estudios descriptivos de variables asociadas a predicción de respuesta. Cumplieron con los criterios para ser incluidos 14 artículos. De estos, cinco se encontraban reportados en desarrollo por lo cual se revisó nuevamente la fuente bibliográfica y se contactó vía correo electrónico a cuatro autores de ensayos clínicos en curso para obtención de documentos vía correo electrónico (Braga 2009, Kho 2008, Paholpak 2008, Oleneva 2005). Solo un autor no respondió al contacto (Oleneva 2005).

Finalmente, tras el proceso descrito, nueve artículos fueron seleccionados para ser incluidos y evaluados metodológicamente: dos ensayos clínicos controlados aleatorizados y siete estudios abiertos cuasi experimentales (ver **Anexo 3**).

### **Figura 1. Organigrama de búsqueda y selección de estudios**



Después de seleccionar los estudios según los criterios de inclusión y exclusión, se realizó la evaluación de la calidad metodológica. Para los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la escala de Jadad la cual evalúa la aleatorización, el cegamiento y el seguimiento (ver **Tabla 6**). En ninguno de los ensayos se describe con detalle el mecanismo de aleatorización ni cegamiento, aunque se describen las pérdidas durante el estudio.

<b>Evaluación de calidad de los ECA (Escala de Jadad)</b>				
Estudio	Calidad Total (/5)	Aleatorización (/2)	Cegamiento (/2)	Seguimiento (/1)
<b>Chanpattana 1999</b>	<b>2</b>	1	0	1
<b>Goswami 2003</b>	<b>3</b>	1	1	1

**Tabla 6.** Evaluación de ECA según escala Jadad.

Para los ensayos clínicos cuasi experimentales se utilizó la escala de Estabrooks. Dos de los estudios reportaron puntajes altos en el índice de validez, tres de ellos obtuvieron puntajes medios y uno de ellos puntaje bajo (ver **Tabla 7**).

<b>Evaluación de los ECNA (Escala de Estabrooks)</b>							
Estudio	Índice Total de validez (/35)	Diseño y asignación (/5)	Reclutamiento (/6)	Inclusión y exclusión (/4)	De la intervención (/4)	Análisis estadístico y conclusiones (/6)	Medida de resultado (/10)
Tang, 2002	26 (media)	2	5	4	4	4	7
Ravanic, 2009	15 (baja)	1	0	3	2	5	4
Masoudzadeh, 2007	21 (medio)	2	1	2	2	5	9
Kho, 2004	16 (medio)	1	1	4	2	3	5
Chanpattana, 1998	28 (alto)	3	5	4	4	4	8
Chanpattana, 2002	28 (alto)	2	5	4	2	5	10

**Tabla 7.** Evaluación de los ECNA según escala de Estabrooks.

Entre los estudios seleccionados, dos se clasificaron como evidencia Ib y siete se clasificaron como evidencia Iib según la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality.

Artículos seleccionados:

	<b>Año</b>	<b>Nombre del estudio</b>	<b>Autor</b>	<b>Nivel de</b>
--	------------	---------------------------	--------------	-----------------

				<b>evidencia</b>
1	2002	Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial	Tang W	I Ib
2	2009	Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia	Ravanic D	I Ib
3	2007	Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients	Masoudzadeh A	I Ib
4	2004	Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia	Kho K	I Ib
5	1999	Short-Term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia	Chanpattana W	I Ib
6	2001	Acute and maintenance ECT with flupenthixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychopathology, quality of life, and social outcomes	Chanpattana W	I Ib
7	2000	Maintenance ECT in treatment-resistant schizophrenia	Chanpattana W	I Ib
8	2001	Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A double-blind study	Goswami U	Ib
9	1998	Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: A controlled study	Chanpattana W	Ib

**Tabla 8.** *Evaluación de niveles de evidencia.*

Posterior a la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, se realizó un análisis de forma cualitativa de dos grupos; uno que incluyó los estudios abiertos cuasi experimentales (siete artículos) y otro que incluyó los estudios aleatorizados controlados (dos artículos).

### 8.1 Estudios cuasi experimentales

Los siete estudios cuasi experimentales evaluados para la revisión sistemática, incluyeron 227 pacientes entre hombres y mujeres, con un rango que oscila entre 11 como el mínimo de pacientes evaluados a 70 como el máximo de pacientes (ver **tabla 9**).

ESTUDIO	TAMAÑO DE MUESTRA
Tang, 2002	30 pacientes: Con ECT + medicamento: 15 pacientes Control: 15 pacientes
Ravanic, 2009	70 pacientes: Grupo 1: 17 pacientes Grupo 2: 26 pacientes Grupo 3: 27 pacientes
Masoudzadeh, 2007	18 pacientes: Grupo 1: 6 pacientes (3 hombres, 3 mujeres) Grupo 2: 6 pacientes (3 hombres, 3 mujeres) Grupo 3: 6 pacientes (3 hombres, 3 mujeres)
Kho, 2004	11 pacientes: 5 mujeres 6 hombres
Chanpattana, 1998	31 pacientes
Chanpattana, 2002	46 pacientes
Chanpattana, 2000	21 pacientes

**Tabla 9.** *Tamaño de muestra de los estudios cuasiexperimentales.*

Cuatro estudios cuasi experimentales (Chanpattana 2000, Chanpattana 2003, Tang 2003 y Chanpattana 1999) (23, 24, 25, 26) evaluaron la eficacia de la TEC combinada con medicación en grupos de pacientes diagnosticados con esquizofrenia y que cumplían con

criterios de refractariedad. La respuesta y la mejoría fueron medidas en los cuatro estudios con la escala BPRS con puntaje menor a 25. Los tiempos fueron de un año para fase I (Chanpattana 2000 y Chanpattana 2003), dos meses (Tang 2003) y seis semanas (Chanpattana 1999). Los resultados observados mostraron disminución significativa de puntaje de la escala BPRS en 70-73% (Chanpattana 2000) y 69% global con 39% en síntomas negativos y 83% en síntomas positivos (Chanpattana 2003).

En el estudio fase I con seguimiento a seis semanas (Chanpattana 1999) la diferencia de la reducción de BPRS fue de 65.1% en respondedores respecto a la de no respondedores de 12.5% ( $p<0.05$ ). Para el estudio con seguimiento a dos meses no se encontraron diferencias del puntaje del BPRS entre el grupo de TEC ( $n=15$ ) y el grupo control ( $n=15$ ). Otros tres estudios de las mismas características metodológicas, utilizaron como medida de resultados la escala PANSS (Kho 2004, Masoudzadeh 2007 y Ravanic 2009) (27, 28, 29) el tamaño de la muestra era de  $n=11$ ,  $n=18$  y  $n=70$  respectivamente. Los dos primeros estudios mostraron los resultados de la combinación de TEC con clozapina mostrando una reducción de la escala PANSS de 30% (Kho 2004) y 71% (Masoudzadeh 2007). El estudio restante (Ravanic 2009) comparó tres grupos de pacientes: el primero con risperidona más TEC ( $n=26$ ), el segundo con sulpiride más TEC ( $n=17$ ) y el tercero con olanzapina más TEC ( $n=27$ ). El grupo de olanzapina mostró mayor efectividad en reducción del PANSS global respecto a los otros dos ( $p<0.05$ ).

## **8.2. Ensayos clínicos aleatorizados**

El primer ensayo (Chanpattana 1999) (30), comparó la eficacia de la TEC combinada con flupentixol *versus* la TEC sola y *versus* la farmacoterapia con flupentixol solamente. Se realizó en pacientes diagnosticados con esquizofrenia refractaria dividiendo el estudio en dos fases. Como medida de resultado se utilizó la escala BPRS, la escala GAF y la escala MMSE.

La fase I, involucró 114 pacientes que recibieron tratamiento agudo con TEC más flupentixol (12 -24 mg/día). De estos, 13 pacientes abandonaron dejando 101 pacientes en

fase I. 58 pacientes cumplieron criterios de respuesta y pasaron a un periodo de estabilización de tres semanas en el cual se continuaba un calendario de tres sesiones de TEC en la primera semana y luego una TEC semanal las siguientes dos semanas. El puntaje de la escala BPRS menor a 25 fue tenido en cuenta como criterio. Para la fase II, de los 58 pacientes que habían cumplido con el criterio de respuesta, solo 51 firmaron el segundo consentimiento informado. Seis de los pacientes abandonaron el estudio por lo cual 45 pacientes finalmente fueron aleatorizados en los tres grupos mencionados (Tr1: TEC n=15, Tr2: TEC + Flx n=15, Tr3: Flx n=15). El tiempo de duración de la fase II fue de seis meses. Los resultados de este estudio para la fase I mostraron diferencias en un número de variables. Comparados con los no respondedores, los respondedores eran más jóvenes ( $p<0.001$ ), presentaban el subtipo paranoide ( $p<0.05$ ), menor duración de la enfermedad ( $p<0.001$ ), corta duración del episodio actual ( $p<0.001$ ), mayores ingresos a hospitalización psiquiátrica ( $p<0.05$ ), mayor puntaje al inicio y al final de la fase I de la escalas MMSE ( $p<0.001$ ), menores dosis de flupentixol ( $p<0.001$ ) y menor cantidad de TEC ( $p<0.001$ ).

El grupo Tr2, mostró beneficios superiores en prevención de recaídas respecto a los otros dos tanto en el análisis por intención de tratar como en la muestra completa. En la muestra completa, el gráfico de supervivencia acumulativa de Kaplan-Meier mostró diferencias para el Tr2 respecto de los otros dos, ya que este mostró mayor número de semanas sin recaída. Para las escalas BPRS, GAF y MMSE, se realizó una comparación respecto a los puntajes al inicio de la fase I, inicio de la fase II y final de la fase II. El grupo Tr2 demostró menor puntaje al final de la fase II respecto a los otros dos y mayor puntaje en la escala GAF en el mismo punto respecto a los otros. No hubo mayores cambios para el puntaje al final de la fase II entre los tres grupos según la escala MMSE.

El segundo ensayo (Goswami 2003) (31), comparó la efectividad y seguridad de la TEC *versus* TEC falsa. Se realizó en grupos de pacientes diagnosticados con esquizofrenia refractaria en un periodo de cuatro semanas utilizando un doble ciego. Como medidas de resultado, utilizaron las escalas BPRS y CGI. Se seleccionaron 45 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión de los cuales, solo 31 firmaron el consentimiento informado. Cinco pacientes no completaron el estudio y uno fue excluido por cambio en el diagnóstico. Solamente 25 pacientes completaron el estudio. Estos 25 pacientes fueron aleatorizados

mediante una tabla de números aleatorios en dos grupos (Tr1: TEC n=15, Tr2: TEC falsa n=10). Ambos grupos recibieron un promedio de 500 mg/día de clorpromazina durante el estudio. Los resultados no reportaron diferencias significativas respecto a variables clínicas, subtipo de enfermedad, historia de ECT u otras. El grupo Tr1, mostró una mejoría significativa del puntaje de la escala BPRS respecto al grupo Tr2 siendo relevante la información a partir de la segunda semana ( $p < 0.002$ ). El grupo de la TEC falsa no mostró diferencias significativas ( $p > 0.542$ ). Las diferencias en la escala CGI entre los dos grupos no fueron significativas.

### **8.3. Estudios en curso**

Se identificaron cinco estudios en curso (Braga 2009, Kho 2008, Paholpak 2008, Oleneva 2005 y Petrides 2002) los cuales son aleatorizados y controlados. Tres de estos (Braga 2009, Kho 2008 y Petrides 2002) actualmente se encuentran en estado de reclutamiento. Otro estudio (Paholpak 2008) se encuentra actualmente en proceso de análisis estadístico y del estudio restante no se tiene más información debido a que no fue posible obtener respuesta de los autores (Oleneva 2005). Para la información detallada de los estudios ver **Anexo 4**.

## **9. Discusión**

Dentro de los resultados obtenidos en esta revisión sistemática, es de vital importancia mencionar que el número de artículos incluidos fue reducido, lo cual obedece a la escasa cantidad de ensayos clínicos controlados aleatorizados que se han realizado respecto al tema de investigación. Se encontraron similitudes metodológicas entre los estudios cuasi experimentales incluidos, como la población objeto que coincidía con la búsqueda en esta revisión y las intervenciones pertinentes.

Cuatro estudios (Chanpattana 2000, Chanpattana 2003, Tang 2003 y Chanpattana 1999) utilizaron la escala BPRS y los resultados observados mostraron disminución significativa en los puntajes de base tanto globales como en las sub escalas de síntomas positivos y

negativos. Lo anterior favorece en términos clínicos y estadísticos la combinación de terapia electroconvulsiva (TEC) con medicación antipsicótica aún en poblaciones con diferentes variables y tiempos de seguimiento. En otros tres estudios de las mismas características metodológicas, se buscó la comparación de la escala PANSS como medida de resultado (Kho 2004, Masoudzadeh 2007 y Ravanic 2009). Los resultados de los dos primeros estudios mostraron evidencia clínica y estadística en favor de la combinación de TEC con clozapina con disminuciones en la escala PANSS respecto a los valores iniciales. El estudio restante no comparó la TEC en combinación con tres medicamentos diferentes, mostrando mejores resultados en el grupo de la olanzapina, un antipsicótico atípico. Lo anterior se mantiene en la misma línea de los estudios anteriormente mencionados y resalta la posible importancia del uso de antipsicóticos atípicos (clozapina y olanzapina) como parte de la terapia combinada con TEC en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria.

Los artículos aleatorizados controlados (Chanpattana 1999 y Goswami 2003), si bien cumplieron con los criterios establecidos, mostraron diferencias metodológicas importantes. Por una parte, los brazos de tratamiento definidos diferían en los dos estudios; en uno de ellos se comparaba la TEC *versus* TEC falsa (ambos con antipsicótico de base), mientras que en el otro, se comparaban tres brazos de tratamiento: TEC sola, TEC combinada con medicamento y medicamento solo. Además, los tiempos de estudio diferían de igual manera siendo de seis meses y cuatro semanas respectivamente. En el primer ensayo se describió con mayor detalle la diferencia de las variables entre grupos y se reportaron datos del análisis estadístico como medidas de tendencia central y valores de p.

En el primer estudio se midió la escala BPRS al inicio, en fase 1, antes de cada TEC durante el periodo agudo y el periodo de estabilización y al final de la fase, posteriormente en fase 2, se realizó con la misma frecuencia. En el segundo estudio, la medición de la escala BPRS se realizó al inicio y posteriormente con frecuencia semanal durante cuatro semanas. En la evaluación misma de la escala, también existieron diferencias ya que mientras en el primer estudio se prefirió un valor de 25 o menos como criterio de respuesta en vez de preferir la reducción del 20% comúnmente utilizada, en el segundo estudio se escogió como criterio el porcentaje mencionado. No obstante, las diferencias metodológicas entre los dos estudios, el análisis de la información clínica es relevante para el objetivo de

esta revisión. Es claro en los dos estudios que la combinación la TEC con medicación, muestra mejores resultados en fase aguda y a largo plazo en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria respecto a su uso sola o a la utilización de medicamento como monoterapia.

La comparación de los dos grupos de análisis, es decir, la de los estudios abiertos cuasi experimentales y la de los estudios aleatorizados controlados, muestra que la utilización de la terapia electroconvulsiva de forma combinada con medicamento, provee la mejor opción terapéutica en el tratamiento agudo y a largo plazo de la esquizofrenia refractaria. Es importante para futuros trabajos al respecto tener en cuenta las variables clínicas de pacientes no respondedores los cuales se beneficiarían de variaciones o adiciones terapéuticas.

Las limitaciones y principales debilidades de esta revisión, están relacionadas directamente con el bajo número de ensayos clínicos sobre el tema. Dentro de los factores asociados a este contexto es importante mencionar las implicaciones éticas de experimentar con poblaciones vulnerables como la que interesa a esta revisión y lograr proveer opciones terapéuticas que beneficien el curso de la enfermedad. Ahora bien, como se mencionó anteriormente, la TEC se presenta como una alternativa terapéutica de rescate cuya metodología de aplicación genera cierta controversia y rechazo por parte de los pacientes. Como se evidenció en los estudios en curso, el reclutamiento de sujetos para este tipo de ensayos clínicos es limitado, lo cual se ve reflejado en las muestras pequeñas observadas en los estudios incluidos en esta revisión.

## **10. Conclusiones**

La evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática de la literatura nos permite realizar las siguientes conclusiones:

**a.** La TEC es efectiva en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria como terapia coadyuvante.

- b.** La combinación de la TEC con antipsicóticos, es más efectiva en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria que el uso de las dos modalidades solas.
- c.** La TEC combinada con antipsicóticos es efectiva tanto en la fase aguda como en el mantenimiento de la esquizofrenia refractaria.
- d.** No existe evidencia actualmente que respalde el uso de algún antipsicótico sobre otro para manejo coadyuvante con TEC en esquizofrenia refractaria.

**NOTA:** Es importante aclarar que las conclusiones realizadas, se dan en el marco de la evidencia clínica obtenida en esta revisión y teniendo en cuenta que existen pocos estudios de calidad al respecto.

## **11. Recomendaciones**

La evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática nos permite realizar las siguientes recomendaciones para la práctica:

- a.** En pacientes diagnosticados con esquizofrenia refractaria, se recomienda el uso de la TEC como manejo coadyuvante a la terapia farmacológica.
- b.** La farmacoterapia de elección como coadyuvante debe ser de preferencia la que se venía manejando previamente a la implementación de la TEC. No obstante, no hay evidencia que respalde el uso de un antipsicótico sobre otro.
- c.** La TEC se recomienda también como tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica en mantenimiento para pacientes con esquizofrenia refractaria.

**NOTA:** Es importante aclarar que las recomendaciones realizadas, se dan en el marco de la evidencia clínica obtenida en esta revisión y teniendo en cuenta que existen pocos estudios de calidad al respecto.

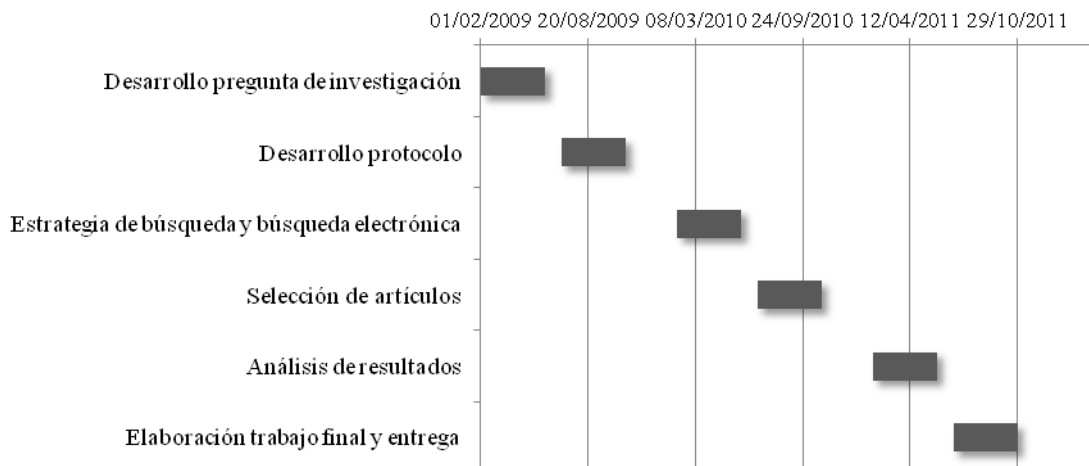
Asimismo, la evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática de la literatura nos permite realizar las siguientes recomendaciones para futuras investigaciones:

- a. Se deben realizar más ensayos clínicos controlados aleatorizados que estudien la efectividad de la TEC en pacientes con esquizofrenia refractaria.
- b. Dentro de los estudios recomendados, es importante incluir en las comparaciones medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos para mejorar la calidad de la evidencia clínica.
- c. Los ensayos clínicos deben incluir tamaños de muestra más grandes y tiempos de seguimiento mayores.
- d. La implementación de cegamiento en el diseño de los estudios, podría aumentar la calidad de estos.

## **12. Consideraciones éticas**

El presente trabajo se clasifica como investigación sin riesgo de acuerdo a lo estipulado en el artículo 11, resolución 008430 del 4 de octubre de 1993, Ministerio de Salud, República de Colombia.

### 13. Cronograma



Tiempo Proyectado	720 días
Tiempo Laborado	96 horas

Actividad	Fecha de Inicio	Duración (días)	Fecha Fin
Desarrollo pregunta de investigación	01/02/2009	120	31/05/2009
Desarrollo protocolo	01/07/2009	120	28/10/2009
Estrategia de búsqueda y búsqueda electrónica	01/02/2010	120	31/05/2010
Selección de artículos	01/07/2010	120	28/10/2010
Análisis de resultados	01/02/2011	120	31/05/2011
Elaboración trabajo final y entrega	01/07/2011	120	28/10/2011

## 14. Presupuesto

<b>Descripción</b>	<b>Valor Unit.</b>	<b>Cantidad</b>		<b>Total</b>
<b><i>Gastos Operacionales</i></b>				
Material de papelería				
Hojas	\$ 16	64	Unid	\$ 1,011
Impresión	\$ 300	64	Unid	\$ 19,200
Velobind	\$ 3,000	2	Unid	\$ 6,000
CD	\$ 1,000	1	Unid	\$ 1,000
<b><i>Subtotal</i></b>				<b>\$ 27,211</b>
<b><i>Costos de Personal</i></b>				
Investigadores	\$ 26,000	96	Horas	\$ 2,496,000
<b><i>Subtotal</i></b>				<b>\$ 2,496,000</b>
<b><i>Costos de Inversión</i></b>				
Adquisición material bibliográfico				
Artículo 1	\$ 88,695	1	Unid	\$ 88,695
Artículo 2	\$ 57,923	1	Unid	\$ 57,923
Artículo 3	\$ 57,923	1	Unid	\$ 57,923
<b><i>Subtotal</i></b>				<b>\$ 204,541</b>
<b>Total</b>				<b>\$ 2,727,753</b>

## 15. Referencias bibliográficas

1. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, et al. *A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients*. Psychopharmacology 1989, 99(suppl): 568Y 572.
2. Taylor PJ, Flemininger JJ. *ECT for schizophrenia*. Lancet, 1980; 28:1380-1382.
3. DP., Rice. *Economic burden of mental disorder in the United States*. Econ Neurosci., 1999; 1:40-44.
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. *Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double blind comparison with Chlorpromazine*. Arch Gen Psychiatry. 1988; 45: 789-796.
5. Lehman AH, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, et al. *The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recomendations*. Schizophrenia bulletin., 2003; 30: 193-217.
6. Vallejo J, Leal C. *Antipsicóticos*. En: ARS Médica editores. Tratado de psiquiatría. 2005. Vol. II. P. 1787-1805.
7. J Kane. *Treatment-resistant schizophrenic patients*. J Clin Psychiatry., 1996. 57(suppl 9):35-40.
8. Fink M, Sackeim HA. *Convulsive therapy in schizophrenia?* Schizophrenia bulletin., 1996. 22:7-39.
9. Cerletti U, Bini L. *Un nuevo metodo de terapia de choques: el electro choque*. Boll Accad Med Roma., 1938. 64:136Y 138.
10. American Psychiatric Association. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. American Psychiatric Press, 2001, Vol. 2nd ed.
11. London Royal College of Psychiatrists. *The ECT Handbook: The Second Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT*. 1995.
12. Tharyan P, Adams CE. *Electroconvulsive therapy for schizophrenia*. In: The Cochrane Library., 2002., Vol. Issue 3.
13. Fink, M. *Is ECT a useful therapy in schizophrenia?* Controversy in Psychiatry. 1978. pp. 183–193.
14. Chanpattana W, Andrade C. *ECT for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Response from the Far East to the UK*. NICE Report. J ECT, 2006. 22:4-12.

15. Andrade C. *Electroconvulsive therapy in schizophrenia*. Schizophrenia. New Delhi: Allied Publishers; 2004:272Y 303.
16. Chanpattana W. *ECT in schizophrenia*. J Psychiatr Assoc Thai, 1999. 44:156-170.
17. Kuipers, E. *The management of difficult to treat patients with schizophrenia using non-drug therapies*. Br. J. Psychiatry 1996. 169 (Suppl. 31), S41– S51.
18. Shear, M.K., 1978. *Case conferences from Cornell*. Psychiatr. Q. 50, 299– 306.
19. Chanpattana W. *ECT in schizophrenia*. J Psychiatr Assoc Thai, 1999. 44:156-170.
20. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trial*. 1996 Feb;17(1):1-12.
22. Estabrooks CA, Goel V, Thiel E, Pinfold SP, Sawka C, Williams JI. Consumer decision aids: where do we stand? A systematic review of structured consumer decision aids. Technical Report. Institute for Clinical Evaluative Sciences 2000; 00-01-TR.
23. Chanpattana W. Maintenance ECT in treatment-resistant schizophrenia. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2000, 83(6):657-62.
24. Chanpattana W, Kramer B. Acute and maintenance ECT with flupenthixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychopathology, quality of life, and social outcomes. *Schizophrenia Research*, 2003, 63: Is 1-2,189-193.
25. Tang WK, Ungvari GS. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003, 27(3):373-9.
26. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Kongsakon R, Techakasem P, Buppanharun W. Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Journal of ECT*. 1999, 15(2):129-39.
27. Kho K, Blansjaar B, Vries S, Babuskova D, et al. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia; An open label study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004, 254, No. 6; 372.

- 28.** Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci.* 2007, 10(23):4287-90.
- 29.** Ravanić DB, Pantović MM, Milovanović DR, Dukić-Dejanović S, Janjić V, Ignjatović DR, Jović SD, Jurisić V, Jevtović I. Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia. *Psychiatria Danubina.* 2009, 21(2):179-86.
- 30.** Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, Kitaroonchai W, Kongsakon R, et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *Journal of ECT.* 1999, 15(3):178-92.
- 31.** Goswami U, Kumar U. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a double-blind study. *Indian Journal of Psychiatry.* 2003, 45(1): 26-29.

## Anexo 1.

### Escala de Jadad.

<b>Estudio:</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Bonificación</b>
1. ¿Se menciona si el estudio es aleatorizado			
2. ¿Se menciona si el estudio es doble ciego? (enmascaramiento del tratamiento a pacientes y a investigadores /evaluadores)			
3. ¿Se describen las pérdidas de seguimiento			
Puntuación final			

Puntuación final: 0 - 5 puntos (a mayor puntuación mayor calidad del estudio)

#### MÉTODO DE PUNTUACIÓN:

Se da 1 punto para cada SÍ y 0 puntos para cada NO

Se da 1 punto adicional si:

- en la pregunta 1 se describe el método de aleatorización y éste es adecuado

y/o

- en la pregunta 2 se describe el método de enmascaramiento del paciente y del investigador

y éstos son adecuados

Se resta 1 punto si:

- en la pregunta 1 se describe el método de aleatorización y es inadecuado

y/o

- en la pregunta 2 el método de enmascaramiento es inadecuado

## Escala de Estabrooks

Nº Estudio:	
Fecha de publicación:	
<b>DISEÑO Y ASIGNACIÓN</b>	
La descripción de la aleatorización fue:	Adecuada.....2 Parcial.....1 Inadecuada.....0
¿Crees que ha habido algún tipo de predisposición en la asignación de la intervención?	Sí.....0 Quizás.....1 No.....2
¿Se evalúa la equivalencia de los grupos a posteriori?	Sí.....1 No.....0
<i>Sub-Total Diseño y Asignación: /5</i>	
<b>RECLUTAMIENTO</b>	
¿Está la selección de la muestra adecuadamente descrita?	Sí.....1 No.....0
¿El índice de participación está claramente descrito?	Sí.....1 No.....0
¿Cuál es el índice de pérdida?	<20%.....2 21-50%.....1 >50%.....0
¿Existe justificación para el tamaño de la muestra?	No.....0 Sí.....2
<i>Sub-Total Reclutamiento: /6</i>	
<b>INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b>	
¿Los criterios de inclusión/exclusión estaban claramente definidos?	Sí.....2 Parcialmente.....1 No.....0
¿Sabemos cuántos pacientes elegibles fueron excluidos de la selección (no incluidos por razones logísticas, por no haber consentimiento, etc....)?	Sí.....2 Parcialmente.....1 No.....0
<i>Sub-Total Inclusión y Exclusión: /4</i>	
<b>DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN</b>	
¿Se describe la intervención para el grupo de tratamiento de forma detallada?	Sí.....2 Parcialmente.....1 No.....0
¿Se describe la intervención para el grupo control de forma detallada?	Sí.....2 Parcialmente.....1 No.....0
<i>Subtotal Descripción de la Intervención: /4</i>	
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO:</b>	
¿Incluye tests?	Sí.....1 No.....0
Significación estadística y/o C.I.	Sí.....1

	No.....	0
¿Es apropiado el análisis estadístico?	Sí.....	1
	No.....	0
¿Se intenta controlar estadísticamente las variables extrañas?	Sí/NA.....	1
	No.....	0
¿Las conclusiones expuestas son razonables y se sustentan en los datos?	Sí.....	2
	Algo.....	1
	No.....	0
<i>Sub-Total del Análisis Estadístico : /6</i>		
<b>MEDIDAS DE RESULTADO</b>		
¿Están claramente definidas las medidas de resultados (variables dependientes)?	Sí.....	2
	Algo.....	1
	No.....	0
¿Se describe claramente el protocolo de Recolección de datos?	Sí.....	2
	Algo.....	1
	No.....	0
¿Se informa de la fiabilidad y validez de las herramientas de medida (pasada)?	Sí.....	2
	Algo.....	1
	No.....	0
¿Se informa de la fiabilidad y validez de las herramientas de medida (presente)?	Sí.....	2
	Algo.....	1
	No.....	0
¿Es apropiado el seguimiento? Márquese 0 si las medidas post están planificadas de manera inapropiada Márquese 1 si a pesar de realizarse una sola medida post, parece coherente	>2 medidas post.....	2
	2 medidas post.....	1
	Sólo 1 post.....	0
<i>Sub-Total Medidas de Resultado: /10</i>		
<b>CÁLCULO DE PUNTUACIONES DE VALIDEZ</b>		
Categorías	Subtotal	índice
Diseño y asignación (5)		
Reclutamiento (6)		
Inclusión y exclusión (4)		
Descripción de la intervención (4)		
Análisis estadístico (6)		
Medidas de los resultados (10)		
<i>TOTAL (35 máximo)</i>		
<b>SUBESCALA Y RATIO DE VALIDEZ</b>		
Diseño y Asignación	0-1.....	Bajo
	2-3.....	Medio
Reclutamiento	0-2.....	Bajo
	3-4.....	Medio
	5-6.....	Alto
Inclusión y Exclusión	0-1.....	Bajo
	2-3.....	Medio

	4.....Alto
de la Intervención	0.....Bajo 1-2.....Medio 3-4.....Alto
Análisis Estadístico y Conclusiones	0-2.....Bajo 3-4.....Medio 5-6.....Alto
Medidas de Resultado	0-4.....Bajo 5-7.....Medio 8-10.....Alto
ÍNDICE TOTAL DE VALIDEZ	≥ Bajo.....Bajo < 2 Bajo, < 3 Alto.....Medio ≥ 3 Alto, 0 Bajo.....Alto

## Anexo 2.

### Características de estudios excluidos *(ordenados por autor)*

<b>Bhatia 1998.</b>	No aleatorizado, reporte de caso.
<b>Barrau 2011.</b>	No aleatorizado, reporte de caso.
<b>Benatov 1996.</b>	No aleatorizado, serie de casos.
<b>Biederman 2008</b>	No aleatorizado, reporte de caso.
<b>Chanpattana 2001.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Chanpattana 2010.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Höflich 1995.</b>	No aleatorizado, reporte de caso.
<b>Kales 1999.</b>	No aleatorizado, serie de casos.
<b>König 1990.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Lévy-Rueff 2010.</b>	No aleatorizado, serie de casos retrospectiva.
<b>Sharif 1998.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Shimizu 2007.</b>	No aleatorizado, reporte de caso.

### Anexo 3.

#### Características de estudios incluidos

#### *Ensayos Clínicos Aleatorizados Controlados*

#### **Chanpattana 1999.**

<b>Métodos</b>	Aleatorizado (método no descrito). Ciego. Seguimiento 17 meses.
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: Esquizofrenia Refractaria. Lugar: Tailandia. Pacientes ambulatorios y hospitalizados. N: 114 F1, 58 F2. Edad: 16 - 50. Género: M/F Criterios de exclusión: Enfermedad médica grave, hipersensibilidad a fármacos usados en ECT (tiopental y succinilcolina).
<b>Intervenciones</b>	1. TEC: Bilateral, 4/1 por semana luego 10 tratamientos / 1 cada 2 semanas. N:15 2. TEC + Flupentixol: Mismo protocolo TEC + Flupentixol 12 mg/día / 1 semana luego 24 mg/día a tolerancia. N: 15. 3. Flupentixol: 12mg/día/1 semana luego 24 mg/día a tolerancia. N: 15.
<b>Medición de Resultados</b>	Recaída, BPRS, GAF, MMSE.
<b>Notas</b>	114 pacientes iniciaron fase I, 58 pacientes cumplieron criterio de selección (estabilización de 3 semanas), 51 firmaron consentimiento y fueron aleatorizados.

#### **Goswami 2003.**

<b>Métodos</b>	Aleatorizado (método no descrito). Ciego. Seguimiento 6 meses.
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: Esquizofrenia Refractaria. Lugar: India. Ambulatorios. N: 45. Edad: NE. Género: M/F. Criterios de exclusión: Enfermedad no activa, no firma de consentimiento.

### **Goswami 2003.** *(Continuación)*

<b>Intervenciones</b>	1. TEC: Bilateral, 6 tratamientos. N:15 2. TEC: Falsa. N: 10. Todos recibieron Clorpromazina 500 mg/día.
<b>Medición de Resultados</b>	BPRS, CGI
<b>Notas</b>	45 pacientes cumplieron criterios, 31 firmaron consentimiento. 5 no completaron el estudio y 1 fue excluido por cambio en el diagnóstico.

### *Ensayos Clínicos Cuasi Experimentales*

<b>Chanpattana 1998.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Chanpattana 2000.</b>	No aleatorizado, ensayo clínico fase 1.
<b>Chanpattana 2003.</b>	No aleatorizado, ensayo clínico fase 1 y 2.
<b>Kho 2004.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Masoudzadeh 2007.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Ravanic 2009.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.
<b>Tang 2003.</b>	No aleatorizado, ensayo abierto.

#### Anexo 4.

### Características de estudios en curso

#### Braga 2009.

<b>Título</b>	A randomized controlled trial of ECT in clozapine - refractory schizophrenia.
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: Esquizofrenia refractaria. Número de pacientes: 32. Edad: 18 - 60. Sexo: Masculino.  Historia: Mínimo 2 años de enfermedad, síntomas activos, tratamiento con Clozapina al menos por 12 semanas con niveles séricos de mínimo 350 ng/ml.
<b>Intervenciones</b>	1. Clozapina. 2. TEC + Clozapina.
<b>Medición de Resultados</b>	Reducción de síntomas medidos en escala BPRS, Subescala de psicosis de la BPRS y escala CGI.
<b>Fecha</b>	Inicio: Desconocida. Publicación poster: Abril 15/2009 (Biological Psychiatry). Terminación: Desconocida.
<b>Información de Contacto</b>	Raphael J. Braga. MD. E-mail: rjacques@dr.com. Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks. New York, 11004, USA
<b>Notas</b>	Randomizado. Multicéntrico. Ensayo clínico. Patrocinado: NIMH. Estado actual: Reclutamiento. Web: NA

#### Kho 2008.

<b>Título</b>	ECT for patients suffering from clozapine resistant schizophrenia.
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: Esquizofrenia refractaria. Número de pacientes: 40. Edad: Mayores de 18 años. Sexo: M/F.

**Kho 2008.** (Continuación)

	Historia: Síntomas activos, tratamiento con Clozapina al menos por 8 semanas con niveles séricos de mínimo 350 ng/ml.
<b>Intervenciones</b>	1. Clozapina. 2. TEC + Clozapina.
<b>Medición de Resultados</b>	Reducción Escala de síntomas positivos en escala PANSS. Escala BPRS.
<b>Fecha</b>	Inicio: Febrero 11/2003. Terminación: Diciembre 1/2008.
<b>Información de Contacto</b>	King Kho. MD. E-mail: drkingkho@gmail.com. Psychiatrist GGZ Delfland St Jorisweg 2. Delft. Holanda.
<b>Notas</b>	Randomizado. Ciego. Controlado. Patrocinado: GGZ Delfland. Estado actual: Reclutamiento. Web: www.trialregister.nl NTR1292

**Oleneva 2005.**

<b>Título</b>	Combined olanzapine-ECT therapy for resistant schizophrenia.
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: Esquizofrenia refractaria. Número de pacientes: 40. Edad: 18-60. Sexo: NS. Historia: NS.
<b>Intervenciones</b>	1. Olanzapina. 2. TEC + Olanzapina.
<b>Medición de Resultados</b>	Reducción de síntomas Escala PANSS.
<b>Fecha</b>	Inicio: Desconocida. Publicación del poster: Enero 2005 (European Neuropsychopharmacology). Terminación: Desconocida.
<b>Información de Contacto</b>	Moscow Research Institute of Psychiatry. Department for therapy of mental disorders 3, Poteshnaya ul. Moscú 107076, Rusia.
<b>Notas</b>	Randomizado. Fase 1.

### Oleneva 2005. (Continuación)

	No fue posible obtener respuesta del autor. Web: NA.
--	---

### Paholpak 2008.

<b>Título</b>	Treat clozapine - resistant schizophrenia comparing between clozapine + haloperidol versus clozapine + electroconvulsive therapy (ECT).
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: Esquizofrenia refractaria. Número de pacientes: 30. Edad: Mayores de 18 años. Sexo: M/F. Historia: Síntomas activos, tratamiento con Clozapina al menos por 6 semanas a dosis terapéutica.
<b>Intervenciones</b>	1. Clozapina + Haloperidol. 2. TEC + Clozapina.
<b>Medición de Resultados</b>	Reducción de síntomas escalas PANSS, HAM-D, CGI, AIMS.
<b>Fecha</b>	Inicio: Junio 2008. Terminación: Octubre 2010.
<b>Información de Contacto</b>	Suchat Paholpak. MD. E-mail: suchat_p@kku.ac.th Department of Psychiatry. Faculty of Medicine. Khon Kaen University. Muang, Khon Kaen, Thailand, 40002.
<b>Notas</b>	Randomizado. Controlado. Patrocinado: Khon Kaen University. Estado actual: Análisis estadístico. Web: www.clinicaltrials.gov Identifier: NCT00753051

### Petrides 2002.

<b>Título</b>	Electroconvulsive Therapy in Clozapine Refractory Schizophrenia.
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: Esquizofrenia refractaria. Número de pacientes: 64. Edad: 18 - 60. Sexo: M/F.

## **Petrides 2002.** *(Continuación)*

	Historia: Síntomas activos al menos por 12 semanas con 8 semanas de tratamiento con dosis antipsicótica equivalente a 400 mg de clorpromazina.
<b>Intervenciones</b>	1. Clozapina. 2. TEC + Clozapina.
<b>Medición de Resultados</b>	No suministrados.
<b>Fecha</b>	Inicio: Diciembre 2000. Terminación: Desconocida.
<b>Información de Contacto</b>	Georgios Petrides. MD. E-mail: petrides@lij.edu Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks. New York, 11004, USA.
<b>Notas</b>	Randomizado. Controlado. Patrocinado: NIMH. Estado actual: Reclutamiento. Web: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> Identifier: NCT00042224