

ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS Y DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ACEITE DE CANNABIDIOL EN PACIENTES CON EPILEPSIA FOCAL RESISTENTE AL TRATAMIENTO

ANALYSIS OF PSYCHIATRIC ASPECTS AND COGNITIVE FUNCTIONS BEFORE AND AFTER TREATMENT WITH CANNABIDIOL OIL IN PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT FOCAL EPILEPSY

ANÁLISE DOS ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS E FUNÇÕES COGNITIVAS ANTES E APÓS TRATAMENTO COM ÓLEO DE CANNABIDIOL EM PACIENTES COM EPILEPSIA FOCAL RESISTENTE AO TRATAMENTO.

JULIÁN A LAMONARCA¹, MANUELA VILLANUEVA¹, LILIANA BAYARRES¹, ANILU DAZA-RESTREPO, SILVIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ, INÉS MINTZ¹, SILVIA ODDO¹, BRENDA GIAGANTE¹, SILVIA KOCHEN¹.

Contacto: Inés Mintz – **Email:** inesmintz@gmail.com

FILIACIONES: 1. Unidad de Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS), Unidad de Epilepsia, CONICET, Hosp. El cruce “N. Kirchner”, Univ. Nat. A. Jauretche (UNAJ), F. Varela, Prov. Buenos Aires. Argentina.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

Citar como: Lamonarca JA, Villanueva M, Bayarres L, Daza-Restrepo A, González Martínez S, Mintz I, Oddo S, Giagante B, Kochen S. *Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento.* Desde Acá. 2024, 2: p-p. 109-138

Resumen:

El aceite de cannabidiol (CBD) ha sido aprobado como fármaco antiepiléptico para el tratamiento de la epilepsia resistente al tratamiento en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y complejo de esclerosis tuberosa.

Nuestro objetivo fue evaluar la calidad de vida, el estado cognitivo, los síntomas depresivos/ansiosos y la somnolencia diurna, antes y después del tratamiento con CBD.

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, observacional, abierto, evaluado mediante un diseño antes-después no controlado (serie temporal). El período de seguimiento fue de 6-9 meses.

Evaluación neurocognitiva: se realizó una comparación por dominio específico: memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, atención, habilidades visuoespaciales. Se utilizó para muestra estadística la prueba T de Student para muestras relacionadas.

Psiquiatría: el 95,5% (21) respondieron favorablemente al tratamiento con CBD, y el 71,5% (15) cumplieron los criterios de depresión mínima o nula. El 54,5% tenían síntomas de ansiedad y depresión. Después del tratamiento con CBD, 17 pacientes (71%) tuvieron mejoras en sus síntomas ansiosos/depresivos y 11 (65%) terminaron sin comorbilidad ansiosa/depresiva. El 68% (30) mejoraron su calidad de vida. No encontramos cambios en las puntuaciones de la escala de somnolencia diurna.

Palabras clave: Cannabis, epilepsia focal farmacorresistente, psiquiatría, neuropsicología, calidad de vida, depresión

Abstract

Cannabidiol (CBD) oil has been approved as an antiepileptic drug for the treatment of treatment-resistant epilepsy in paediatric patients with Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome and tuberous sclerosis complex.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

Our aim was to assess quality of life, cognitive status, depressive/anxious symptoms and daytime sleepiness before and after CBD treatment.

We conducted a prospective, observational, open-label, prospective cohort study evaluated using an uncontrolled before-after design (time series). The follow-up period was 6-9 months.

Neurocognitive assessment: a comparison was made by specific domain: memory, language, executive functions, attention, visuospatial skills. Student's t-test for related samples was used for statistical sampling.

Psychiatry: 95.5% (21) responded favourably to CBD treatment, and 71.5% (15) met the criteria for minimal or no depression. 54.5% had symptoms of anxiety and depression. After CBD treatment, 17 patients (71%) had improvements in their anxious/depressive symptoms and 11 (65%) ended up with no anxious/depressive comorbidity. 68% (30) improved their quality of life. We found no change in daytime sleepiness scale scores.

Keywords: Cannabis, drug-resistant focal epilepsy, Psychiatry, Neuropsychology, depression, quality of life.

Resumo

O óleo de canabidiol (CBD) foi aprovado como fármaco antiepiléptico para o tratamento da epilepsia resistente ao tratamento em pacientes pediátricos com síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut e complexo de esclerose tuberosa. Nosso objetivo foi avaliar a qualidade de vida, o estado cognitivo, os sintomas depressivos/ansiosos e a sonolência diurna, antes e depois do tratamento com CBD. Realizamos um estudo de coorte prospectivo, observacional, aberto, avaliado por meio de um desenho antes-depois não controlado (série temporal). O período de acompanhamento foi de 6-9 meses.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

Avaliação neurocognitiva: fizemos uma comparação por domínio específico: memória, linguagem, funções executivas, atenção, habilidades visuoespaciais. Utilizamos o teste T de Student para amostras relacionadas como medida estatística. Psiquiatria: 95,5% (21) responderam favoravelmente ao tratamento com CBD, e 71,5% (15) atenderam aos critérios de depressão mínima ou nula. 54,5% tinham sintomas de ansiedade e depressão. Após o tratamento com CBD, 17 pacientes (71%) apresentaram melhora em seus sintomas ansiosos/depressivos e 11 (65%) terminaram sem comorbidade ansiosa/depressiva. 68% (30) melhoraram sua qualidade de vida. Não encontramos mudanças nas pontuações da escala de sonolência diurna.

Palavras-chave: Cannabis, epilepsia focal farmacorresistente, psiquiatria, neuropsicologia, qualidade de vida, depressão.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamamarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS Y DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ACEITE DE CANNABIDIOL EN PACIENTES CON EPILEPSIA FOCAL RESISTENTE AL TRATAMIENTO

JULIÁN A LAMONARCA, MANUELA VILLANUEVA, LILIANA BAYARRES, ANILU DAZA-RESTREPO, SILVIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ, INÉS MINTZ, SILVIA ODDO, BRENDA GIAGANTE, SILVIA KOCHEN.

1. Introducción:

El cannabis se ha utilizado para tratar diversas enfermedades ya desde la antigüedad. Algunos de sus productos se han utilizado como “remedio natural a base de hierbas” para tratar, por ejemplo, trastornos convulsivos. Pero no fue hasta hace algunos años que profesionales de la salud e investigadores/as aceptaron el uso del cannabis como una opción terapéutica, debido a los aportes científicos relacionados con la planta de cannabis, con el descubrimiento del sistema endocannabinoide (SEC) y su eficacia clínica. Así, tenemos al $\Delta(9)$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta(9)$ -THC) que es el principal ingrediente psicoactivo, y el CBD el principal ingrediente no psicoactivo del cannabis.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

En el ámbito de la neurología, el aceite de cannabidiol (CBD) fue aprobado en 2018 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) como medicamento anticonvulsivo para el tratamiento del síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Un año después fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con las mismas indicaciones. La FDA incluyó el Complejo de Esclerosis Tuberosa entre las enfermedades aprobadas para el tratamiento con CBD en 2022.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más prevalentes en Argentina¹, que afecta de 4 a 10 personas por cada 1000 habitantes. El diagnóstico de epilepsia es fundamentalmente clínico y se establece por la presencia de al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de diferencia, o una crisis en un paciente con un alto riesgo (mayor al 60%) de presentar recurrencia del episodio, o en presencia de un síndrome epiléptico. El 70% de estos pacientes se controla adecuadamente con la medicación anticrisis. El 30% restante presenta epilepsia resistente al tratamiento farmacológico². En esta población de pacientes las comorbilidades psiquiátricas son muy frecuentes (se estima que los trastornos psiquiátricos pueden afectar alrededor del 30 al 50% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente)^{3, 4, 5}. Los trastornos reportados con mayor frecuencia son depresión, ansiedad y psicosis. Por otra parte, la esfera cognitiva también puede verse comprometida. Los dominios cognitivos que se reportan frecuentemente afectados a causa de las crisis no controladas son: memoria, atención (sostenida y alternante), lenguaje, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales. La conducta y la cognición en pacientes con epilepsia pueden ser afectadas por diversos factores, tales como la etiología de la enfermedad, edad de la primera crisis, factores hereditarios, características de las crisis (tipo, frecuencia, duración y severidad de las mismas) condiciones psicosociales, y efectos adversos de los fármacos antiepilépticos. Por tanto, la presencia de crisis recurrentes y no controladas, conlleva a un impacto en la esfera neurológica, psicológica, social y cognitiva^{35, 58}.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

A la fecha, existen escasas publicaciones sobre el uso de CBD en pacientes adultos con epilepsia (general y focales resistente a los tratamientos), y su relación con comorbilidades psiquiátricas y al rendimiento cognitivo. Recientemente nuestro equipo ha publicado resultados sobre el uso de CBD como medicación adyuvante en adultos con epilepsia focal resistente a fármacos, con entusiastas conclusiones^{6,7,8}.

El **objetivo general** es evaluar la calidad de vida, depresión y rendimiento cognitivo de pacientes con *epilepsia farmacorresistente* residentes de Argentina antes y después del uso de cannabidiol (CBD).

2. Materiales y métodos:

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, observacional, abierto, evaluado mediante un diseño antes-después no controlado (serie temporal). Fueron considerados elegibles para el estudio pacientes de 18 a 60 años, reclutados en la Sección de Neurociencias, Epilepsia, del Hospital El Cruce Néstor Kirchner (HEC) de Florencio Varela. El período de seguimiento para cada sujeto fue de 6 a 9 meses, entre el 2021 y 2022 y posterior análisis de los datos recolectados.

La cohorte está formada por 44 pacientes adultos entre 18 y 60 años, con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital El Cruce. El cannabidiol utilizado fue donado por Hemp Meds (RS-HO-X), 5000 mg de CBD, 236 ml (21 mg/ml).

- Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos de 16 a 60 años, con epilepsias farmacorresistentes definidas como aquellos que no respondieron a las drogas antiepilépticas tradicionales y nuevas, y/o a la dieta cetogénica, y/o estimulador del nervio vago, y que no son candidatos para la cirugía o no respondieron a la cirugía, en los cuales se indique agregar aceite de cannabis (CBD), a su tratamiento de base, que se asistan en el HEC. Todos los pacientes se evaluarán con el protocolo del Servicio de Neurociencias (video-EEG, Resonancia magnética cerebral, evaluación neuropsicológica, evaluación psiquiátrica), según los criterios vigentes establecidos por la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia).
- Firma del consentimiento informado.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

- Frecuencia de crisis mayor o igual a 2 crisis por mes en los últimos 4 meses, definidos por el paciente según su diario de crisis.
- Niveles funcionales de escritura y lectura comprensiva.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico no confirmado, que reciben corticoides, que no pasaron por las alternativas terapéuticas previas o no se adhirieron correctamente a las drogas antiepilépticas.
- Crisis epilépticas secundarias a desórdenes metabólicos, tóxicos, infecciosos, psicogénicos, abuso de drogas, relacionadas con una enfermedad aguda.
- Pacientes embarazadas y en período de lactancia.
- Paciente con Insuficiencia cardíaca, renal, hepática, pancreática, o disfunción hematológica con valores sobre los límites normales de creatinina y urea; valores 2 veces del límite normal de transaminasas, lipasa y amilasa sérica; plaquetas $< 80000/\text{mm}^3$, y recuento de glóbulos blancos $< 3000/\text{mm}^3$.
- Condición médica severa no controlada como: enfermedad hepática, cirrosis, hepatitis crónica (hepatitis B o C), diabetes no controlada (definida como glucosa sérica $> 150 \text{ mg}\%$), infecciones activas (crónicas o agudas) o infecciones severas no controladas, sangrados activos.
- Pacientes cuyas familias no accedan a cumplir con los requerimientos y visitas del estudio, o a criterio del médico tratante presenten alto riesgo de incumplimiento del protocolo.
- Alergia a alguno de los componentes del aceite de cannabis.
- Antecedentes psiquiátricos de ideación suicida
- Antecedentes de status/cluster de crisis último año
- Haber presentado status epiléptico clínico en el último año
- Encefalopatía/Retraso en adquisición de pautas madurativas.
- Paciente que por criterio clínico del investigador se evidencian dificultades que impedirían el correcto entendimiento del presente estudio.
- Pacientes que no accedan a firmar el consentimiento informado

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamomarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

En las historias clínicas se detallaron: datos demográficos, tipo de crisis, frecuencia de crisis, tratamiento actual, historia farmacológica de drogas antiepilépticas recibidas, informes neuropsicológicos e informes adicionales (RNM por ejemplo).

- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA:

Se realizó la evaluación neuropsicológica según el protocolo del Servicio de Neurociencias del Hospital el Cruce. Se administró una entrevista semi-estructurada sobre su historia clínica y un protocolo de valoración neuropsicológica general de evaluación de pacientes con epilepsia farmacorresistente⁴⁵. Se implementó el protocolo detallado a continuación. Las evaluaciones tuvieron una duración de dos horas aproximadamente, con un descanso entre tareas.

Coficiente Intelectual: WASI (Wechsler, 1999). Es una escala de estimación del rendimiento cognitivo global que incluye dos subtest del WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) para la Escala Ejecutiva: Diseño con Bloques y Test de Matrices Progresivas, y dos subtest para la Escala Verbal: Vocabulario y Analogías.

- **Atención:** El Trail Making Test (Reitan, 1958; Tombaugh, 2004)
- **Memoria de Trabajo:** Span Dígitos inversos, WAIS III (Wechsler, 2006.) para evaluar memoria de trabajo verbal. Para evaluar memoria de trabajo visual, se realiza la prueba de cubos de Corsi (Torralva et al, 2009).
- **Percepción visual:** Copia de la Figura Compleja de Rey (Rey, 2003).
- **Lenguaje:** Test de Denominación de Boston (abreviado) (Allegri et al., 1997), Fluidez verbal: Fluencia verbal fonológica y Fluencia verbal semántica (FVS) (Butman, Allegri, Harris, & Drake, 2000).

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

- **Memoria:** Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (Burin, Ramenzoni, & Arizaga, 2003), Test de la Figura Compleja de Rey (Rey, 2003).
- **Funciones ejecutivas:** Ineco Frontal Screening (IFS) (Torralva et al, 2009), Trail Making Test parte B.

Tabla 1: Protocolo de evaluación cognitiva estandarizado y publicado, utilizado en el Servicio de Neurociencias-Epilepsia en el Hospital El Cruce (Oddo et al., 2023)

Dominio cognitivo	Tarea
Memoria material verbal	Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey
Memoria material visual	Test de la Figura Compleja de Rey
Lenguaje	Test de Denominación Visual de Boston (abreviado); Fluencia verbal semántica (FVS)
Funciones Ejecutivas	Ineco Frontal Screening (IFS); Trail Making Test parte B; Fluencia verbal fonológica (FVF)
Atención	Trail Making Test; Span Dígitos directos
Coeficiente Intelectual	WASI: Escala Ejecutiva: Diseño con Bloques y Test de Matrices Progresivas Escala Verbal: Vocabulario y Analogías

- EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA:

Se realizó la evaluación psiquiátrica administrando cuestionarios autoadministrados, de relevancia y validación en Argentina, y en habla hispana, para conocer el estado previo y basal de la calidad de vida y síntomas depresivos de los pacientes a estudiar.

- **Calidad de vida:** QOLIE-1020.
- **Depresión:** Inventario de Depresión de Beck - Segunda Versión (BDI-II)18.

La evaluación por salud mental se llevó a cabo previamente al inicio del tratamiento con CBD, y luego, a los 6 meses posteriores al mismo.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamonaarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

3. Resultados:

5.1 Evolución:

Datos demográficos:

Cuarenta y cuatro (80 %) pacientes finalizaron el ensayo clínico. La edad de inicio de las convulsiones fue entre 19 y 60 años (media 35, DE 10), mujeres 66%.

La frecuencia inicial media de crisis por mes en la primera visita fue 51 (DE: 63), mediana 33. Veintitrés (52%) tuvieron crisis focales que evolucionaron a bilaterales, media 3,5 (DE: 6). La Zona Epileptógena (EZ) fue lóbulo temporal mesial en 10 pacientes, temporal lateral en 6 pacientes y lóbulo extratemporal en 28 pacientes (14 pacientes con EZ frontal y 14 pacientes con EZ posterior).

El tiempo medio con epilepsia fue de 21 años (DE): 14) Los pacientes recibieron una media de 3 (DE: 0,8) medicamentos anticonvulsivos (MAS) como tratamiento coadyuvante, siendo el fármaco más utilizado levetiracetam (29 pacientes, 66%), carbamazepina y clonazepam (16, 36%), ácido valproico (15 pacientes, 34%), lamotrigina (14, 32%) y lacosamida (11, 25%).

En nuestra muestra, 9 pacientes (21%) estaban en tratamiento con clobazam (dosis inferior a 30 mg/día). Seis (14%) pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico y un paciente (2%) recibió estimulación del nervio vago (ENV), ninguno de los pacientes había recibido dieta cetogénica.

Para el análisis de la eficacia, se separaron los pacientes según control de Crisis: *Respondedores*: 38 pacientes (86%), *No Respondedores*: 5 pacientes (11%) y *Empeoramiento*: 1 paciente (2%).

Dentro del Grupo respondedores, 2 pacientes (5%) permanecieron libres de crisis, 14 pacientes (32%) redujeron entre un 80% y un 99%, 22 pacientes (50%) redujeron entre un 50% y un 79% su frecuencia de crisis mensuales.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

Grupo de empeoramiento: un paciente presentó un aumento en la frecuencia de las convulsiones incluso hasta una dosis de 500 mg/día. Este paciente presenta una epilepsia no lesional, con EZ temporal derecha definida por estereo electroencefalografía (SEEG), actualmente tratada con lamotrigina y ácido valproico.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos (respondedores, no respondedores y empeoramiento) cuando se analizaron las siguientes variables: dosis al inicio y al final del ensayo, número de convulsiones al inicio, tiempo con epilepsia, cantidad de medicamento anticonvulsivo, tratamiento con clobazam, edad, uso de VNS, cirugía y lesión por resonancia magnética.

En cuanto a los eventos adversos, 15 pacientes (34%) no presentaron. Los 29 pacientes restantes (66%) presentaron síntomas leves.

Tabla 2: Características demográficas de los pacientes que fueron incluidos en el ensayo clínico

Características demográficas	Valor
Individuos (n)	44
Edad (años) Media (DE)	19-60 35 (10)
Coficiente intelectual. Media (DE)	29 (64)
Tiempo con epilepsia (años). Media (DE)	21 (14)
Frecuencia basal de crisis/mes. Media (DE)	51 (63)
Frecuencia de crisis que evolucionan a bilateral. Media (DE)	35 (6)
Medicaciones anticrisis al inicio. Media (DE)	3 (0.8)

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

5.2 Evaluación Neuropsicológica:

En análisis preliminar (N=44) encontramos cambios estadísticamente significativos en el rendimiento de memoria episódica verbal en la Lista Auditiva Verbal de Rey (RAVLT, listas 1-6) ($P < .000$).

Antes del tratamiento con CBD, de los 44 pacientes que finalizaron el trial, 17 de ellos (36.96%) obtuvieron un puntaje deficitario en el primer ensayo de la Lista Auditiva Verbal de Rey (RAVLT). A su vez, 5 (10.87%) obtuvieron también un puntaje deficitario en la lista 5 de esa misma prueba. Al evaluar el recuerdo inmediato, 17 (39.96%) tuvieron una evocación deficitaria, y 15 (32.61%) mostraron también una deficitaria evocación diferida. Al finalizar el trial, en la lista 1 fueron 9 pacientes (19.57%) los que presentaron un rendimiento por debajo de lo esperado. En el ensayo 5, 42 pacientes (91.30%) presentaron un rendimiento dentro de lo esperable. Respecto al recuerdo inmediato (lista 6) y recuerdo diferido, fueron 4 (8.70%) los pacientes que presentaron un rendimiento deficitario en ambas instancias. En la etapa de reconocimiento, al comenzar el tratamiento fueron 4 (8.70%) los pacientes con un rendimiento deficitario, mientras que, al finalizar, luego de los 6 meses, 2 pacientes (4.35%) obtuvieron un puntaje deficitario.

En la memoria episódica no verbal encontramos cambios estadísticamente significativos en el test de la Figura Compleja de Rey, específicamente en tareas de recuerdo inmediato ($P < .000$) y diferido ($P < .000$).

Previo al inicio del tratamiento, en el recuerdo inmediato de la Figura Compleja de Rey (FCR), 31 pacientes (67.39%) obtuvieron un puntaje deficitario, y luego de 6 meses en tratamiento con CBD, fueron 16 (35.56%) quienes alcanzaron un puntaje por debajo de lo esperado. En la evocación diferida, en la etapa pretratamiento, 30 pacientes (65.22%) obtuvieron un puntaje deficitario, y al finalizar el trial eran 17 (36.96%) los que fallaron en esta etapa. Respecto al reconocimiento en la etapa basal, 23 pacientes (52.27%) fallaron en esta etapa, y al finalizar, en el control, fueron 17 (36.96%) los pacientes que obtuvieron un puntaje deficitario.

Encontramos cambios estadísticamente significativos en el rendimiento para la alternancia atencional, la capacidad de rastreo visuo-motor, velocidad de respuesta y memoria de trabajo de en el Trail Making Test B (TMT B).

En el TMT B pre-tratamiento, 31 pacientes (72.09%) obtuvieron un puntaje deficitario, mientras que al finalizar, fueron 26 (59.09%) los pacientes con un puntaje por debajo de lo esperado.

Tabla 3: Resultados pre-post tratamiento con CBD.

Dominio cognitivo	Tarea	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		t	p
		Mean	SD	Mean	SD		
Memoria Verbal	RAVLT inmediato	-0.90	1.18	0.20	0.96	-6.89	<0.05*
	RAVLT diferido	-0.94	1.04	-0.06	0.14	-6.23	<0.05*
	RAVLT reconocimiento	-0.02	1.11	0.50	0.62	-3.46	<0.05*
Memoria visual	RCF inmediato	-2.10	1.68	-0.89	1.45	-6.04	<0.05*
	RCF diferido	-2.35	1.61	-1.03	1.26	-7.07	<0.05*
	RCF reconocimiento	-1.82	1.89	-1.41	1.58	-1.36	0.19
Lenguaje	Boston Test	-2.99	2.94	-2.77	3.96	-0.72	0.47
	Fluencia semántica	-1.15	0.98	-1.09	1.01	-0.43	0.67
Funciones Ejecutivas	IFS	-1.34	1.60	-1.61	1.23	1.37	0.18
	TMT B	-4.61	3.92	-3.09	2.89	-3.20	<0.05*
	Fluencia fonológica	-0.99	0.75	-0.89	0.80	-0.67	0.51
	Dígitos inversos	-1.24	0.77	-1.19	0.65	-0.42	0.68
Atención	TMT A	-2.88	3.11	-1.93	2.30	-2.03	0.50
	Dígitos directos	-1.26	0.80	-1.02	0.70	-1.78	0.08

RAVLT: Lista Auditiva Verbal de Rey; RCF: Figura Compleja de Rey; IFS: INECO Frontal Screening; TMT: Trail Making Test

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Gigante, Silvia Kochen.

5.3 Comorbilidades psiquiátricas:

- BDI-II:

Antes del tratamiento con CBD, de un total de 44 pacientes, 22 (50%) presentaban criterios de depresión mayor por BDI-II. Para el análisis, esta población se dividió en dos grupos: el grupo de pacientes con síntomas de depresión (n=22) y el grupo de pacientes sin síntomas de depresión (n= 22).

Después del tratamiento, el grupo de con depresión presentó una mejoría significativa (P=0,001. Grafico 1) en 21 pacientes (95,4%), y 15 de ellos (71,5%) se normalizaron a “mínima o nula”. El paciente restante (4,5%) permaneció sin cambios.

En el grupo de pacientes sin depresión, después del tratamiento 1 de ellos incrementó sus síntomas depresivos. El resto no presentó cambios.

Cuando comparamos los resultados del BDI-II en relación al control de crisis, encontramos los siguientes resultados:

En el grupo que respondió (n=38), 18 pacientes (47,3%) mejoraron sus síntomas depresivos, 19 pacientes (50%) se mantuvieron sin cambios y 1 paciente (2,6%) presentó depresión “de novo”.

En el grupo que no respondió (n=5), 2 pacientes mejoraron sus síntomas depresivos (40%) y 3 pacientes (60%) permanecieron sin cambios. (Tabla 1)

En el grupo que empeoró (n=1), los pacientes mejoraron sus síntomas depresivos.

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

Gráfico 1: Resultados del BDI-II pre-post tratamiento

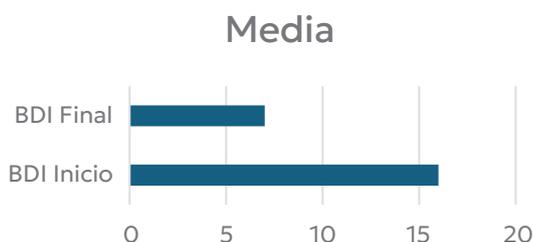


Tabla 3: Resultados del BDI-II pre-post tratamiento

	BDI-II antes				BDI-II despues			
	Mínimo N (%)	leve N (%)	Moderado N (%)	Grave N (%)	Mínimo N (%)	Leve N (%)	Moderado N (%)	Grave N (%)
Control de crisis = N	19 (50%)	6 (15%)	9 (24%)	4 (11%)	32 (84%)	2 (5%)	4 (11%)	-
Respondedores = 38	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	-	4 (80%)	1 (20%)	-	-
No respondedores = 5	-	-	-	1	-	-	1	-
Empeoraron = 1	-	-	-	-	-	-	1	-

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

- QOLIE 10:

Antes del tratamiento con CBD, la mediana de calidad de vida en la población general era de 24,5 puntos (calidad de vida regular). Luego del tratamiento con CBD la mediana fue de 20 puntos (calidad de vida buena) (grafico 2), donde 30 pacientes (68%) mejoraron su calidad de vida, 4 pacientes no presentaron cambios (9%) y 10 pacientes (22,7%) empeoraron.

Cuando comparamos los resultados de la escala QOLIE-10 con los grupos de frecuencia de crisis encontramos los siguientes resultados: (tabla 2)

En el grupo que respondió (n=38), 28 pacientes (74%) mejoraron su calidad de vida, 3 pacientes (8%) se mantuvieron sin cambios y 7 pacientes (18%) empeoraron su calidad de vida.

En el grupo que no respondió (n=5), 2 pacientes mejoraron su calidad de vida (40%) y 3 pacientes (60%) empeoraron su calidad de vida.

El paciente cuyas convulsiones empeoraron, después del tratamiento con CBD, no presentó cambios en la escala de calidad de vida. (ver gráfico 3).

Cuando comparamos los resultados del BDI-II y QOLIE 10 en la visita 1 ($p < 0,036$) y la visita 7 ($p < 0,001$), encontramos una relación directa significativa, cuando a mejores síntomas depresivos, mejor calidad de vida.

Gráfico 2: Resultados del QOLIE 10 pre-post tratamiento

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

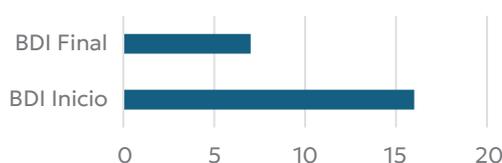


Tabla 4: Resultados del QOLIE 10 pre-post tratamiento

	Qolie 10 Antes				Qolie 10 Despues			
	Media	Buena N (%)	Regular N (%)	Mala N (%) /M	Media	Buena N (%) /M	Regular N (%) /M	Mala N (%) /M
Control de crisis = N								
Respondedores = 38	24,5	13 (34%)	23 (60%)	2 (6%) / 38	19	25 (66%)	11 (29%)	2(5%)
No respondedores = 5	23	1 (20%)	4 (80%)	-	24,5	1 (20%)	4 (80%)	-
Empeoraron = 1	26	-	26	-	26	-	26	-

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamomarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

Discusión

El objetivo de este artículo fue analizar la calidad de vida, los síntomas de depresión/ansiedad, somnolencia diurna y posibles cambios cognitivos antes y después del tratamiento con CBD, en pacientes adultos con epilepsia focal farmacorresistente.

En la evaluación basal encontramos que el 50% de los pacientes presentó síntomas de depresión mayor y el 53% presentó síntomas de ansiedad, coincidiendo con estudios presentados por nuestro grupo y por otros autores en esta población con epilepsia.

De manera similar, encontramos una correlación entre depresión y calidad de vida similar a la reportada en otras regiones, con una relación significativa y lineal entre las puntuaciones del BDI-II y la Calidad de Vida.

En cuanto a los síntomas depresivos, observamos una mejora significativa después del tratamiento con CBD. Este hallazgo podría corresponder a la mejora general en la frecuencia de las crisis. Sin embargo, en el grupo de pacientes que respondieron, sólo el 47,3% mejoró significativamente.

El resto de pacientes de este grupo (50%) se mantuvo sin cambios. Además, hubo una mejoría en los síntomas depresivos en el grupo que no respondió, lo que no pudo explicarse mediante esta hipótesis. Algunos autores describen el efecto antidepressivo y ansiolítico del cannabidiol directamente relacionado con el SEC.

Algunos autores demuestran que la principal actividad de señalización y comunicación dentro del SEC se debe a la acción sobre los dos receptores cannabinoides conocidos: CB1 y CB2, y el efecto antidepressivo agudo del CBD parece depender de la facilitación de la neurotransmisión mediada por el SEC. Receptor 5HT1A, tanto directamente como mediante la interacción del receptor CB1

Análisis de los aspectos psiquiátricos y de las funciones cognitivas antes y después del tratamiento con aceite de cannabidiol en pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

En modelos animales, el mecanismo anterior también puede estar asociado con niveles extracelulares elevados de 5-HT y glutamato en la corteza prefrontal ventromedial, lo que se ha considerado una posible explicación para los efectos antidepressivos agudos inducidos por el CBD. Además, el CBD puede estar asociado con una acción indirecta sobre las vías de la serotonina mediante una elevación de los niveles de triptófano.

Un hallazgo similar ocurre al analizar los síntomas de ansiedad/depresión. Después del tratamiento con CBD, el 71% de la población total había mejorado sus síntomas. Sin embargo, sólo el 37% de los pacientes del grupo que respondieron mejoraron sus síntomas ansiosos/depresivos, el 55,2% permanecieron sin cambios y el 8% empeoraron sin que se observara una causa específica.

En cuanto al análisis de la calidad de vida, observamos que tras el tratamiento con CBD el 70,5% de los pacientes mejoró su calidad de vida, lo que podría estar asociado a una mejora en la frecuencia de las crisis. Este hallazgo se confirma cuando encontramos una relación inversa significativa entre los síntomas depresivos y la calidad de vida, antes y después del tratamiento con CBD.

Los pacientes que utilizaron CBD mostraron una mejora significativa en la curva de aprendizaje de la Lista Auditiva Verbal de Rey (RAVLT), así como en el recuerdo inmediato y diferido de la Figura Compleja de Rey. Además, el tiempo de ejecución del Trail Making Test B (TMT B) se redujo significativamente.

Estos resultados sugieren que el CBD puede tener un efecto beneficioso sobre las funciones cognitivas de pacientes con epilepsia resistente al tratamiento.

Creemos que estos resultados son importantes porque podrían ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. En particular, la mejora en la atención sostenida y alternante podría facilitar las actividades cotidianas, como el trabajo, el estudio y las relaciones sociales.

Los cambios ocurridos en la disminución en la frecuencia de crisis así como en la calidad de vida de los pacientes, favorecieron significativamente la atención sostenida, condición necesaria para la recuperación inmediata de los ítems de memoria hallados; así como la mejora en la atención alternante, evidenciada en los resultados del TMT B.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

Los resultados de este estudio sugieren que el CBD puede ser una terapia eficaz para disminuir la frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento. Esto tendría un impacto positivo tanto en las funciones cognitivas de los pacientes, así como en su calidad de vida. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros estudios que han demostrado que el CBD tiene propiedades neuroprotectoras y neuromoduladoras.

Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos. Sin embargo, nuestros resultados son prometedores y sugieren que el CBD podría ser una nueva opción terapéutica para pacientes con epilepsia resistente al tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Kochen S. *Atencion primaria de la salud*. Boletín Proaps-remediar. 2005; 3 (16).
2. Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P, et al. *Farmacoresistencia: epidemiología, mecanismos e impacto en el tratamiento de la epilepsia*. Neurofarmacología. 2020; 168: 107790.
3. Lombardi, N., Scévola , L., Sarudiansky , M., Giagante , B., Gargiulo , A., Alonso, N., D'Alessio , L. *Differential semiology based on VEEG monitoring between psychogenic non-epileptic seizures and temporal lobe epileptic seizures*. Psychosomatics. 2020. doi:10.1016/j.psym.2020.07.003 10.1016/j.psym.2020.07.003.
4. Scévola L, Teitelbaum J, Oddo S, Centurión E, Loidl CF, Kochen S. and D'Alessio L. *Psychiatric disorders in patients with psychogenic nonepileptic seizures and drug-resistant epilepsy: a study in an Argentine population*. Epilepsia y comportamiento. 2013; 29(1): 155-160. doi:10.1016/j.yebeh. 2013.07.012.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu Daza-Restrepo, Silvia González Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo, Brenda Giagante, Silvia Kochen.

5. Scévola L, Sarudiansky M, Lanzillotti A, Oddo S, Kochen S, and D'Alessio L. *To what extent does depression influence the quality of life of people with drug-resistant epilepsy in Argentina?*. *Epilepsy Behav.* 2017; 69: 133-138. doi:10.1016/j.yebeh.2017.01.007.
6. Kochen, S. *Medical Cannabis*. *Collective Health.* 2022; 18, e3991. <https://dx.doi.org/10.18294/sc.2022.3991>.
7. Kochen S, Manin A, Montiel R. *Artisanal Cannabis in Young and Adults Patients with Treatment Resistant Epilepsy: Prospective, Observational, Open-Label Study*. *Journal of Neurology and Neurological Disorders.* 2018; 4(2): 202. doi: 10.15744/2454-4981.4.202.
8. Kochen, S, Villanueva M, Bayarres L, Daza-Restrepo A, González Martínez S, Oddo S. *Cannabidiol as adjuvant treatment in adults with drug-resistant focal epilepsy*. *Epilepsy & Behavior.* 2023; 144.
9. Jansen C, Francomme L, Vignal J.-P, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, Maillard L and Hingray C. *Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: prevalence and influence of epilepsy location*. *Epilepsy and Behavior: E&B.* 2019; 94: 288-296. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.046>.
10. Lombardi N, Scévola L, Sarudiansky M, Giagante B, Gargiulo A, Alonso N, D'Alessio L. *Differential semiology based on VEEG monitoring between psychogenic non-epileptic seizures and temporal lobe epileptic seizures*. *Psychosomatics.* 2020. doi:10.1016/j.psych.2020.07.003
11. Scévola L, Teitelbaum J, Oddo S, Centurión E, Loidl CF, Kochen S and D'Alessio L. *Psychiatric disorders in patients with psychogenic nonepileptic seizures and drug-resistant epilepsy: a study in an Argentine*

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

population. *Epilepsia y comportamiento*, 2013; 29(1): 155-160. doi:10.1016/j.yebeh.2013.07.012.

12. Gonzalez S et al. *Epilepsy & Behavioral Impulsivity comorbid after one year of epilepsy surgery*. *Epilepsy and Behavior*. 2021; 124. doi : 0.1016/j.yebeh.2021.108331.
13. D'Alessio L, Scévola L, Fernández Lima M, Oddo, S, Solís P, Seoane E & Kochen S. *Psychiatric outcome of epilepsy surgery in patients with psychosis and pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: a prospective case series*. *Epilepsy and Behavior*. 2014; 37: 165-170. doi:10.1016/j.yebeh.2014.06.002.
14. VanDolah HJ, Bauer BA and Mauck KF. *Physicians' guide to cannabidiol and hemp oils*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.003.
15. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S and Schifano F. *Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: a systematic*. *NeuroToxicology* 1019. doi:10.1016/j.jneuro.2019.08.002.
16. Beck AT and Steer RA. *BAI: Beck Anxiety Inventory*. 2011.
17. Beck AT, Steer RA and Brown GK. *Beck Depression Inventory (BDI-II) (Vol. 10, No. 3)*. London, UK: Pearson; 1996.
18. Beck AT, Rard CH, Mendelson C, Mock J, and Erbaugh J. *An inventory to measure depression*. *Archives of general psychiatry*. 1961; 4: 1961-1971 54.
19. Beck AT, Steer RA and Garbin MG. *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation*. *Review of Clinical Psychology*. 1988; 8: 77-100.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

20. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O and Meador, K. *A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy. The QOLIE-10. Epilepsia. 1996; 37(6): 577-582. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb 00612.*
21. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, Lahuerta J, Barriga J, Barrera S, Morales MD. *Group of investigators of the validation study of the QOLIE-10 questionnaire. Neurología. 2008; 23:3-157. Spanish. PMID.*
22. Stern A F. *Hospital Anxiety and Depression Scale. Occupational Medicine. 2014; 64 (5): 393-394, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu024>.*
23. Smarr KL and Keefer AL. *Measures of depression and symptoms Depressive disorders: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire. Arthritis Research and Care. 2011; 63 (S11): S454-S466. doi:10.1002/acr.20556.*
24. Johns MW. *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991; 14(6): 540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540. PMID: 1798888.*
25. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0. Armonk, New York: IBM Corp.
26. Mula M, Kanner AM, Jette N and Sander JW. *Psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. Neurology: Clinical Practice. 2020. 10.1212/CPJ.0000000000000874. doi:10.1212/cpj.0000000000000874.*

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamamarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

27. Kanner AM, Schachter SC, Barry JC, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M, Hermann B, Ettinger AE, Dunn D, Caplan R, Ryvlin P, Gilliam F. *Depression and epilepsy: epidemiological and neurobiological perspectives that may explain their high occurrence of comorbidities*. *Epilepsy and Behavior*. 2012; 24 (2): 156-168 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.007>.
28. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, et al, SOPHIE Study Group. *Determinants of health-related quality of life in drug-resistant epilepsy: results of a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments*. *Epilepsia* 2011; 52: 2181 -9.
29. Murillo- Rodriguez E, Pandi-Perumal SR and Monti, JM (Eds.). *Cannabinoids and neuropsychiatric disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021. doi:10.1007/978-3-030-57369-0.
30. Skelley JW, Deas CM, Curren Z. and Ennis J. *Cannabidiol use in anxiety and anxiety-related disorders*. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2019. doi:10.1016/j.japh.2019.11.008.
31. Sartim AG, Guimarães FS and Joca SRL. *Antidepressant effect of cannabidiol injection in the ventral medial prefrontal cortex: possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors*. *Behavioral Brain Research*. 2016; 303: 218-227. doi:10.1016/j.bbr.2016.01.033 .
32. Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP and UAB CBD Program. *Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy*. *Epilepsy and Behavior: E&B*. 2019; 95: 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.035>.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

33. Hao X, Chen Z, Yan B, Kwan P, Zhou D. *Impact of drug manipulation on seizure freedom in adults with uncontrolled epilepsy: a prospective controlled study in rural China*. CNS Drugs. 2017; 31: 237-243.
34. Tellez-Zenteno JF, Hernandez- Ronquillo L, Buckley S, Zahagun R, Rizvi S. *A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy*. epilepsia. 2014; 55:829-834.
35. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Kwan P. *Effect of failed dose of first antiepileptic drug on subsequent outcome*. epilepsia. 2013; 54: 194-198.
36. Kemp S, Morley S, Anderson E. *Coping with epilepsy: do illness representations play a role?* Br J Clin Psychol. 1999; 38(1): 43-58. <https://doi.org/10.1348/014466599162656>.
37. Kleinman A, Wang WZ, Li SC, Cheng XM, Dai XY, Li KT. *The social course of epilepsy: chronic illness as social experience in inner China*. Social Science and Medicine. 1995; 40 (10): 1319-1330. doi:10.1016/0277-9536(94)00254-q10.1016/0277-9536(94)00254
38. Wang YP, Gorenstein C. *Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II*. Clinicas (Sao Paulo). 2013; 68 (9): 1274-87. doi: 10.6061/clinicas/2013(09)15. PMID: 24141845; PMCID:PMC3782729.
39. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. *Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with new and established antiepileptic drugs-a 30-year longitudinal cohort study*. JAMA Neurol. 2018; 75 (3): 279-286. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamónarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

40. Martin RC, Gaston TE, Thompson M, Amah SB, Cutter G, Bebin EM and Szaflarski JP. *Cognitive functioning after prolonged cannabidiol use in adults with treatment-resistant epilepsy*. *Epilepsy and Behavior: E&B*. 2019; 97: 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.044>.
41. McCormick C, Quraan M, Cohn M, Valiante TA, McAndrews MP. *Default mode network connectivity indicates episodic memory capacity in mesial temporal lobe epilepsy*. *epilepsia*. 2013; 54 (5): 809-18.43.
42. Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. *Prevalence and clinical characteristics of epilepsy in Argentina: a community-based study*. *Neuroepidemiology*. 2007; 28 (1): 8-15. Doi:10.1159/000097850.
43. Soichiro Nakahara, Megumi Adachi, Hiroyuki Ito, Mitsuyuki Matsumoto, Katsunori Tajima, Theo GM van Erp. *Pathophysiology of the hippocampus: shared community of temporal lobe epilepsy and psychiatric disorders*. *Neuroscience Journal*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4852359>.
44. Nabbout R, Thiele EA. *The role of cannabinoids in the treatment of epilepsy: a critical review of efficacy results from clinical trials*. *Epileptic Disorder*. 2020; 22 (S1): S23-S28. doi:10.1684/epd.2019.1124.
45. Oddo S, Solis P, Consalvo D, Giagante B, Silva W, D_ Alessio L, Centurion E, Saidon P, Kochen S. *Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: assessment of cognitive function in Hispanic patients*. *Epilepsy and Behavior*. 2003; 4: 717-722.
46. Princich et al. *Temporal dynamic connectivity profile of epilepsy patients with hippocampal sclerosis*. 34th International Epilepsy Virtual Poster (IEC), 2021, abstract.

47. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, Maestre GE, Ramos-Cerqueira AT, Caramelli P. *Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts*. Int Psychogeriatr. 2009; 21 (4): 622-30. doi: 10.1017/S104161020209009430. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19505354; PMCID: PMC8324310.
48. Prince M, Acosta D, Chiu H., Scazufca M, Varghese M and Dementia Research, G. *Dementia diagnosis in developing countries: a cross cultural validation study*. Lancet. 2003; 361(9361): 909-917. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)12772-9.
49. Silvia K, Zulma S, Julieta L, Medel N, Patricia S. *Screening of Cognitive Impairment: Undiagnosed or Over Diagnosis in a Vulnerable Population*. J Neurosci Cogn Stud. 2018; 2(1): 1009.
50. Miranda-Castillo C, Mascayano Tapia F, Roa Herrera A, Maray Ghigliotto F, Serraino Guerra L. *Implementation of a cognitive stimulation program in people with Alzheimer's type dementia: a pilot study in elderly Chileans*. Universitas psychologica. 2013; 12 (2): 445-455.
51. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. *Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence-based programme of cognition-based therapies for people with dementia*. Neuropsychological Rehabilitation. 2001; 11: 377-397.
52. Clare L, Woods RT. *Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review*. Neuropsychological Rehabilitation. 2004: 385-401.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamonarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.

53. Spector A, Orrell M, Woods B. *Cognitive Stimulation Therapy (TEC): Effects on different areas of cognitive function for people with dementia*. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2010; 25 (12): 1253-1258.
54. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies, S, Butterworth, M, Orrell M. *Efficacy of an evidencebased cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial*. The British Journal of Psychiatry. 2003; 183; 248- 254.
55. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, Spector A, Hallam, A, Woods B, Orrell M. *Cognitive stimulation therapy for dementia: Cost-effectiveness analysis*. The British Journal of Psychiatry. 2006; 188: 574-580.
56. Aguirre E, Spector A, Orrell M. *Guidelines for adapting cognitive stimulation therapy to other cultures*. Clinical Interventions in Aging. 2014; 9: 1003-1007.
57. Lobbia A, Carbone E, Faggian S, Gardini S, Piras F, Spector A, Borella E. *The efficacy of cognitive stimulation therapy (CST) for people with mild to moderate dementia: A review*. European Psychologist. 2018; 23: 43-61.
58. McDermott O, Charlesworth G, Hogervorst E, Stoner C, MonizCook E, Spector A, Csipke E, Orrell M. *Psychosocial interventions for people with dementia: A synthesis of systematic reviews*. Aging and Mental Health. 2019; 23: 393-403.
59. Hwang WC. *The formative method for adapting psychotherapy (FMAP): A community-based developmental approach to culturally adapting therapy*. Professional Psychology: Research and Practice. 2009; 40: 369-377.

60. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B Orrell M. *Making a difference: An evidence-based group programme to offer Cognitive Stimulation Therapy (CST) to people with dementia*. Manual for group leaders. United Kingdom: Hawker Publications; 2006.
61. Allegri RF, Russo MJ, Kremer J, Taragano FE, Brusco I, Ollari JA, et al. *Review of recommendations and new diagnosis criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease*. Vertex. 2012; 23 (101): 5-15.
62. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*, 5th edition 5th edition. Oxford University Press; 2012.

Análisis de los aspectos
psiquiátricos y de las funciones
cognitivas antes y después del
tratamiento con aceite
de cannabidiol en pacientes
con epilepsia focal resistente
al tratamiento

Julián A Lamamarca, Manuela
Villanueva, Liliana Bayarres, Anilu
Daza-Restrepo, Silvia González
Martínez, Inés Mintz, Silvia Oddo,
Brenda Giagante, Silvia Kochen.