

Análisis del tratamiento con cannabidiol en las funciones cognitivas de pacientes con epilepsia resistente al tratamiento

Inés Mintz^{*}, Patricia Solís, Silvia Oddo, Manuela Villanueva, Anilú Daza Restrepo, Silvia González, Liliana Bayarres, Ivana Vilella, Julián Lamonarca, Juan Pablo Princich, Alejandro Nasimbera, Pablo Seoane, Silvia Kochen y Brenda Giagante

Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS). Buenos Aires, Argentina

Hospital El Cruce “Néstor Carlos Kirchner” (HEC). Buenos Aires, Argentina
Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ). Buenos Aires, Argentina

Resumen

El objetivo general es evaluar el estado cognitivo y la calidad de vida de pacientes con epilepsia farmacorresistente residentes de Argentina antes y después del uso de cannabidiol (CBD). Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, observacional, abierto, con un diseño antes-después no controlado (serie temporal). Se incluyeron 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. Se realizó una comparación por dominio cognitivo específico: memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, atención, habilidades visuoespaciales. Se utilizó para muestra estadística la prueba T de Student para muestras relacionadas. Para el análisis estadístico se realizó un análisis por proceso. Del total de pacientes evaluados (N=46) encontramos cambios estadísticamente significativos en la Lista Auditiva Verbal de Rey (RAVLT, listas 1-6) ($P < .000$). Encontramos cambios estadísticamente significativos en el test de la Figura Compleja de Rey, específicamente en tareas de recuerdo inmediato ($P < .000$) y diferido ($P < .000$). También encontramos cambios estadísticamente significativos en el Trail Making Test B (TMT B), que permite evaluar la alternancia atencional, la capacidad de rastreo visuo-motor, velocidad de respuesta y memoria de trabajo. Los cambios ocurridos en la disminución en la frecuencia, duración e intensidad de las crisis así como en la calidad de vida, favorecieron significativamente la atención sostenida, una de las condiciones requeridas 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.

Palabras clave: Epilepsia - Cannabis - Neuropsicología.

*Correspondencia con la primera autora: inesmintz@gmail.com

Artículo recibido: 31 de diciembre de 2023

Artículo aceptado: 2 de febrero de 2024

El presente trabajo obtuvo el primer premio en la Categoría de Adultos de la presentación de trabajos libres en el XV Congreso Argentino de Neuropsicología-SONEPSA 2023.

Abstract

Analysis of cannabidiol treatment on cognitive functions in patients with treatment-resistant epilepsy. The overall objective is to assess the cognitive status and quality of life of patients with drug-resistant epilepsy living in Argentina before and after the use of cannabidiol (CBD). A prospective, observational, open-label, prospective cohort study was conducted, evaluated using an uncontrolled before-after design (time series). Patients aged 18 to 60 years, recruited at the Neurosciences Section, Epilepsy, of the Hospital El Cruce Néstor Kirchner (HEC) of Florencio Varela, were included. The follow-up period for each subject was 6 to 9 months. 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. For the statistical analysis, a process analysis was performed. Of the total number of patients evaluated (N=46) we found statistically significant changes in the Rey's Auditory Verbal Checklist (RAVLT, checklists 1-6) ($P < .000$). We found statistically significant changes in the Rey's Complex Figure test, specifically in immediate ($P < .000$) and delayed recall tasks ($P < .000$). We also found statistically significant changes in the Trail Making Test B (TMT B), which assesses attentional alternation, visuo-motor tracking ability, speed of response and working memory. The changes that occurred in the decrease in the frequency, duration and intensity of seizures as well as in the quality of life, significantly favored sustained attention, one of the conditions required for the immediate recovery of the memory items found; as well as the improvement in alternating attention, evidenced in the TMT B results.

Key words: Epilepsy - Cannabis - Neuropsychology

1. Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más prevalentes, que afecta de 4 a 10 personas por cada 1000 habitantes, es decir, aproximadamente una de cada 200 personas. 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 farmacológico. La presencia de crisis recurrentes no controladas conlleva a un impacto en la esfera neurológica, psicológica, social y cognitiva.

La afectación en la calidad de vida de las personas con epilepsia resistente al tratamiento no solo se asocia a la frecuencia de crisis. La enfermedad genera un estigma social: los pacientes suelen tener un menor nivel educativo, opciones laborales limitadas, lo que conlleva un bajo nivel socioeconómico y menor participación en actividades sociales y físicas. Además la frecuente comorbilidad de depresión y ansiedad, y en algunos casos, la dependencia funcional, constituyen factores que impactan negativamente en la vida de los pacientes.

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.

Las comorbilidades psiquiátricas son entre 2 a 3 veces más frecuentes en pacientes con epilepsia que en la población general, y la prevalencia de los trastornos psiquiátricos, fundamentalmente depresión y ansiedad, se han informado en 30 al 80% de los pacientes con epilepsia focal resistente a fármacos.

El objetivo del tratamiento en la epilepsia resistente es ofrecer al paciente el medicamento más adecuado, con la mayor eficacia posible y la menor cantidad de eventos adversos.

El cannabis se ha utilizado para tratar enfermedades desde la antigüedad. El $\Delta(9)$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta(9)$ -THC) es el principal ingrediente psicoactivo y el CBD es el principal ingrediente no psicoactivo del cannabis. El cannabis y el $\Delta(9)$ -THC son anticonvulsivos en la mayoría de los modelos animales, pero pueden ser pro convulsivos en algunos animales sanos. Los efectos psicotrópicos del $\Delta(9)$ -THC limitan la tolerabilidad. El CBD es anticonvulsivo en muchos modelos animales agudos, pero hay datos limitados en modelos crónicos. Existen principalmente dos especies de Cannabis, sativa e indica, el cannabidiol (CBD), la especie sativa, tiene propiedades anticonvulsivas y no produce efectos secundarios eufóricos o intrusivos.

Pese a que los productos de CBD se han utilizado como “remedio a base de hierbas” para los trastornos convulsivos desde la antigüedad (Perucca, 2017), su utilidad potencial comenzó a convertirse en un tema de gran impacto en 2013, cuando los medios de comunicación publicaron la historia de Charlotte Figi, una niña con síndrome de Dravet (SD) que había experimentado una importante reducción de sus crisis de epilepsia después de tomar un extracto de Cannabis con un alto contenido de cannabidiol (CBD) (Maa & Figi, 2014). Desde hacía ya algún tiempo, basados en estudios en modelos experimentales de convulsiones y epilepsia, y ensayos piloto anteriores en pacientes con epilepsia, el estudio del CBD generaba gran interés para su desarrollo clínico como medicamento anticonvulsivo (Cunha et al., 1980; Franco y Perucca, 2019). Se demostró que en comparación con el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el CBD muestra un perfil de actividad anticonvulsiva más consistente en modelos animales (Devinsky et al.,

2014) y carece de efectos psicoactivos adversos similares al THC (Assareh et al., 2020; Mechoulam et al., 1970).

El CBD es hasta la fecha el único fármaco cannabinoide que ha demostrado actividad anticonvulsiva en ensayos aleatorizados controlados con placebo bien diseñados (Franco y Perucca 2019). El aceite de CBD altamente purificado derivado de Cannabis sativa fue aprobado en 2018 por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (Epidiolex, 2020), y en 2019 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (Epidyolex, 2020), como antiepiléptico para el tratamiento SD, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC).

El estudio de los efectos del CBD en la cognición está en constante crecimiento, pero aún queda un largo camino por recorrer. Martin et al. (2019) llevaron a cabo un estudio prospectivo, abierto en el cual compararon el rendimiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente en una evaluación neurocognitiva. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el lapso de un año, excepto en un pequeño grupo que obtuvo un rendimiento más bajo en tareas ejecutivas respecto al estado basal. Se plantea en la discusión que aún queda por estudiar si esto puede deberse a los efectos del CBD ya que lo mismo no fue observado en todos los pacientes ni en otras funciones cognitivas, tales como atención, memoria o lenguaje.

Resulta relevante investigar el impacto desde el punto de vista cognitivo, clínico y de calidad de vida que tiene el uso del CBD en pacientes con epilepsia farmacorresistente, despejando así los preconceptos y prejuicios que hay alrededor de este tratamiento.

Objetivos

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

Los objetivos específicos:

- Describir el rendimiento cognitivo de los pacientes mediante un protocolo estandarizado y el posterior análisis del rendimiento de los pacientes en cada dominio cognitivo.
- Identificar si el CBD produce efectos adversos (EA) cognitivos en la memoria, atención, lenguaje y habilidades visuoespaciales.
- Identificar los pacientes que presentan previamente ansiedad y depresión para así analizar el efecto del CBD sobre los mismos (aumento de los síntomas +100% o disminución -50% del basal) y su impacto en la calidad de vida
- Contabilizar la frecuencia de crisis de pacientes que inician tratamiento con CBD para evaluar su eficacia (aumento de crisis +100% o disminución -50% del basal), seguridad y tolerabilidad.

2. Método

Participantes

Estudio de cohorte prospectivo, observacional, abierto, evaluado mediante un diseño antes-después no controlado (serie temporal). Se incluyeron 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 y posterior análisis de los datos recolectados.

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
- 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/mm³, y recuento de glóbulos blancos < 3000/mm³.
- Condición médica severa no controlada como: enfermedad hepática, cirrosis, hepatitis crónica (hepatitis B o C), diabetes no controlada (definida como glucosa sérica >150 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

La cohorte fue integrada por una muestra consecutiva de todos los pacientes elegibles reclutados en el HEC. Para el tratamiento con CBD se utilizó un preparado comercial de aceite de cannabidiol estandarizado (semilla de cáñamo estandarizada), (Hemp Oil RSHO-X 21 mg CBD c/1 ml, 236 ml).

Se accedió a una historia clínica electrónica (OPEN MRS) confeccionada para pacientes con epilepsia, y con la historia clínica digitalizada del HEC para el registro de pacientes que se atienden por epilepsia. 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)

Materiales

Se realizó la evaluación neuropsicológica según el protocolo del Servicio de Neurociencias del Hospital el Cruce (ver Tabla 1). Se administró una entrevista semi-estructurada sobre su historia clínica y un protocolo de valoración neuropsicológica general de evaluación de pacientes con epilepsia farmacorresistente (Oddo et al, 2003). Se implementó el protocolo detallado a continuación. Las evaluaciones tuvieron una duración de dos horas aproximadamente, con un descanso entre tareas.

Se administraron los siguientes test o pruebas:

- Coeficiente 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) y Span Dígitos directo (Wechsler, 1999).
- Memoria de Trabajo: Span Dígitos inversos, WAIS III (Wechsler, 2006), cubos de Corsi (Torralva et al, 2009).
- Habilidades visoconstructivas: Copia de la Figura Compleja de Rey (Rey, 2003).
- Lenguaje: Test de Denominación de Boston (abreviado) (Allegri et al., 1997). Fluencia verbal semántica (FVS) (Butman, Allegri, Harris, & Drake, 2000).
- 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. Fluencia verbal fonológica (FVF).
- Calidad de vida: QOLIE-10
- Depresión: Inventario de Depresión de Beck - Segunda Versión (BDI-II)
- Ansiedad: Escala de ansiedad de Beck (BAI)

La aplicación del protocolo estandarizado y descrito permitió obtener el estado basal (mes 0) y el control a los 6 meses de iniciado el tratamiento con CBD. Los puntajes brutos obtenidos (PB) fueron convertidos a puntaje Z y cotejados con valores establecidos de normalidad (media y desvío estándar -DE-) de género-edad-escolaridad para cada paciente en los dos tiempos (basal y control).

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
Habilidades visuoespaciales	Copia de la Figura Compleja de Rey
Coficiente Intelectual	WASI: Escala Ejecutiva: Diseño con Bloques y Test de Matrices Progresivas Escala Verbal: Vocabulario y Analogías
Escalas de salud mental	QOLIE-10; Inventario de Depresión de Beck - Segunda Versión (BDI-II); Escala de ansiedad de Beck (BAI)

3. Resultados

Evolución

Cincuenta y cinco pacientes fueron incluidos en el ensayo, tres pacientes (5,4%) abandonaron a lo largo del estudio debido a la presencia de acontecimientos adversos gastrointestinales leves. Ocho pacientes (14,5%), abandonaron el estudio por violación del protocolo. Cuarenta y cuatro (80 %) pacientes finalizaron el ensayo.

Datos demográficos

El análisis descriptivo corresponde a los 44 pacientes que finalizaron el ensayo clínico (ver Tabla 2).

La edad de inicio de las crisis fue entre 19-60 años (media 35, DE 10), mujeres 66%.

La media de la frecuencia basal de las crisis por mes en la primera visita fue de 51 (DE: 63), mediana 33. Veintitrés (52%) presentan crisis focales evolucionadas a bilaterales, media 3,5 (DE: 6).

El tiempo medio con epilepsia fue de 21 años (DE: 14).

En cuanto a la etiología, 20 pacientes (46%) tenían malformaciones del desarrollo cortical, cuatro pacientes (9%) tenían esclerosis hipocampal, tres pacientes (7%) encontraron gliosis en la resonancia magnética cerebral sin otra lesión, un paciente (2%) tenía tumor (tumores neuroectodérmicos primitivos o ganglioglioma), un paciente (2%) tiene etiología inflamatoria, un paciente (2%) tenía una malformación vascular, un paciente (2%) complejo de esclerosis tuberosa y 13 pacientes (30%) presentaban epilepsia no lesional.

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

Características demográficas	Valor
Individuos (n)	44
Edad (años)	19-60
Media (DE)	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)

Respecto a la escolaridad (ver Figura 1), 6 pacientes (13.63%) tienen entre 1-6 años de instrucción. 35 pacientes (79.55%) comenzaron y/o finalizaron la secundaria, y 3 pacientes (6.82%) tienen estudios superiores.

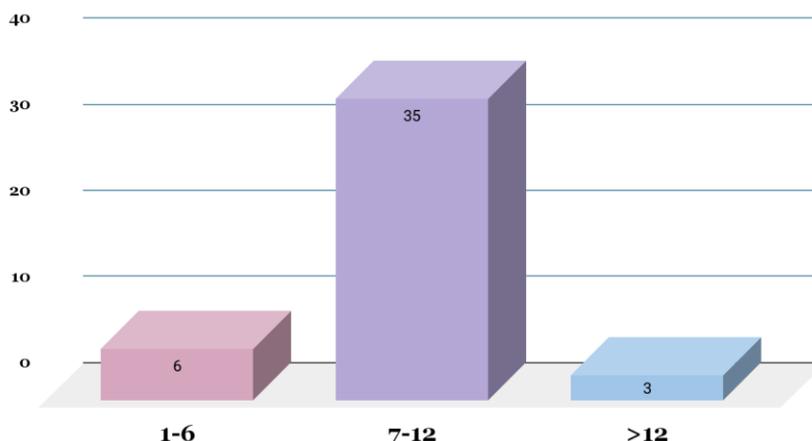
Escolaridad (Años)

Figura 1. Años de escolaridad de los pacientes que participaron del ensayo clínico

Evaluación neurocognitiva

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) ($P < .000$).

También 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 ($P < .000$).

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

Frecuencia de crisis

El 5% de los pacientes quedaron libres de crisis, el 32% redujeron más del 80% de sus crisis y el 87% redujeron el 50% de sus crisis mensuales.

Los pacientes fueron categorizados para el análisis en subgrupos de eficacia basados en el cambio porcentual de la frecuencia de crisis en tres grupos: respondedores (38 pacientes, 86%), no respondedores (5, 11%) y empeoramiento (1, 2%). Dentro del grupo respondedor: dos pacientes (5%) estaban libres de crisis, 14 pacientes (32%) redujeron entre un 80-99%, 22 pacientes (50%), redujeron entre un 50-79% su frecuencia mensual de crisis.

Los pacientes libres de crisis presentaban una displasia cortical focal, uno de ellos fue operado de su epilepsia con mal resultado y está actualmente en tratamiento con clobazam. La paciente restante tiene esclerosis tuberosa y no fue considerada candidata a cirugía.

Grupo de empeoramiento: una paciente presentó un aumento de la frecuencia de las crisis incluso hasta una dosis de 500mg/día. Esta paciente tiene una epilepsia no lesional, con EZ temporal derecha definida por estereoelectroencefalografía (SEEG), actualmente tratada con lamotrigina y ácido valproico.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos cuando se analizaron las siguientes variables: dosis al inicio y al final del ensayo, número de

crisis al inicio, tiempo con epilepsia, cantidad de medicación anticonvulsiva, tratamiento con clobazam, edad, uso de VNS, cirugía y lesión por RMN.

Calidad de vida

Se compararon los resultados del cuestionario QOLIE 10 en la visita inicial y en la visita a los 6 meses. Se observó una mejora significativa tras el tratamiento con CBD en todos los ítems. Treinta y un pacientes (70,4%) mejoraron, 10 pacientes (22,7%) empeoraron y tres pacientes (6,8%) no tuvieron cambios. No observamos una relación significativa entre los resultados encontrados para la mejora de la calidad de vida y la disminución o empeoramiento de la frecuencia de las crisis.

4. Discusión

El estudio del cannabis, y en particular del cannabidiol (CBD), es un tema controvertido en el mundo en general y en Argentina en particular. Por un lado, existen estudios que sugieren que el CBD puede tener efectos beneficiosos en una variedad de condiciones médicas, incluyendo la epilepsia, la ansiedad, el dolor crónico y la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, también existen estudios que sugieren que el CBD puede tener efectos adversos, como la somnolencia, molestias gastrointestinales y la interacción con otros medicamentos.

En Argentina, el uso del cannabis con fines medicinales está regulado por la Ley 27.350, sancionada en 2017. Esta ley permite el cultivo, la producción y la distribución de cannabis con fines medicinales, pero establece una serie de requisitos que deben cumplirse para su uso.

En nuestro país, Caraballo y colaboradores (2022) demostraron que el tratamiento a largo plazo de cannabis medicinal enriquecido con CBD como terapia adyuvante en niños con encefalopatía epiléptica y del desarrollo resistentes a fármacos es segura, bien tolerada y eficaz, pudiendo observarse disminución en la frecuencia de crisis y mejoras en la calidad de vida de los pacientes.

Por su parte, Kochen y colaboradores (2023) publicaron un estudio en pacientes adultos con epilepsia focal resistente al tratamiento que coincidiría con estos datos: el tratamiento adyuvante con CBD en epilepsia focal resistente al tratamiento farmacológico es seguro, eficaz y bien tolerado a dosis iniciales bajas, lo cual se asociaría a una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes.

Nuestro estudio es el primero en nuestro país que hace un seguimiento de los posibles efectos cognitivos, además del control de las crisis. Los resultados sugieren que el CBD puede tener un efecto beneficioso en la cognición de los pacientes con epilepsia farmacorresistente. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de estudios previos realizados en otros países. Por otra parte, señalamos sus limitaciones, en primer lugar, el tamaño de la muestra fue pequeño. En segundo lugar, el seguimiento fue relativamente corto.

Se necesita de un número mayor de participantes, estudios multicéntricos y de seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos y poder analizar la implicancia del control de las crisis en el funcionamiento cognitivo, así como el mantenimiento de estas mejoras en el tiempo y la influencia de otras variables (MACs, calidad de vida, conducta).

Los resultados 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 (memoria, atención alternante), 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.

Agradecimientos

Al servicio de Neurociencias - Epilepsia del Hospital El Cruce, los pacientes y familiares que allí se atienden y confían en el Grupo de trabajo.

Bibliografía

- Assareh N, Gururajan A, Zhou C, Luo JL, Kevin RC, Arnold JC (2020) Cannabidiol disrupts conditioned fear expression and cannabidiolic acid reduces trauma-induced anxiety-related behaviour in mice. *Behav Pharmacol.*;31(6):591–6.
- Beck AT, Brown GK, Steer RA (1997). Psychometric characteristics of the scale for suicide with psychiatric outpatients. *Behav Res Ther.* 35(11):1039–46.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ciervo CA, Rabat M (1997) Use of the beck anxiety and depression inventories for primary care with medical outpatients. *Assessment.* 4(3):211–9.
- Burin DI, Ramenzoni V, Arizaga RL (2003). Evaluación neuropsicológica del envejecimiento: normas según edad y nivel educacional. *Rev Neurológica Argentina.* 28(3):148–52.
- Butman J, Allegrí R, Harris P, Drake M. Spanish verbal fluency (2000). Normative data in Argentina. *Med (B Aires).* (60).
- Caraballo, R., Reyes, G., Demirdjian, G., Huaman, M., & Gutierrez, R. (2022). Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure*, 95, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.01.001>
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279–86.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Vol. 21, *Pharmacology.* p. 175–85.
- D’Alessio L, Mesarosova L, Anink JJ, Kochen S, Solís P, Oddo S, et al (2020). Reduced expression of the glucocorticoid receptor in the hippocampus of patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and comorbid depression. *Epilepsia.* 61(8):1595–605.

Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 55(6):791–802.

Doucet GE, Rider R, Taylor N, Skidmore C, Sharan A, Sperling M, et al (2015) Presurgery resting-state local graph-theory measures predict neurocognitive outcomes after brain surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 56(4):517–26.

McCormick C, Quraan M, Cohn M, Valiante TA, McAndrews MP (2013). Default mode network connectivity indicates episodic memory capacity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 54(5):809–18.

Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs* [Internet]. 2019;79(13):1435–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>

Kochen, S., Villanueva, M., Bayarres, L., Daza-Restrepo, A., Gonzalez Martinez, S., & Oddo, S. (2023). Cannabidiol as an adjuvant treatment in adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 144, 109210. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109210>

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 51(6):1069–77.

Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 2021;35(3):265–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y>

Lezak, MD., Howieson, DB., Bigler ED., Tranel D. (2012). *Neuropsychological assessment*, 5th edition. 5th edition. Oxford: Oxford University Press.

Lu PH, Boone KB, Cozolino L, Mitchell C (2003). Effectiveness of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and the Meyers and Meyers Recognition Trial in the Detection of Suspect Effort. *Clin Neuropsychol*. 17(3):426–40.

Melcon MO, Kochen S, Vergara RH (2007). Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina: A community-based study. *Neuroepidemiology*. 28(1):8–15.

Oddo S, Solís P, Consalvo D, Giagante B, Silva W, D’Alessio L, et al (2003). Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav*. 4(6):717–22.

Reitan RM, Tarshes EL (1959). Differential effects of lateralized brain lesions on the trail making test.

Sarudiansky M, Korman GP, Scévola L, Oddo S, Kochen S, D’Alessio L. A life with seizures: Argentine patients’ perspectives about the impact of drug-resistant epilepsy on their lives. *Seizure* [Internet]. 2018;63:52–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.008>

Stollar D. *Mechoulam* (1970). (10):611–2.

Tombaugh TN (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 19(2):203–14.

Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 15(5):777–86.

Tuft M, Henning O, Nakken K (2018) . *Epilepsy and Anxiety.*

Wechsler D (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence WASI.*

Wechsler D, Naglieri JA (2006). *Wechsler Nonverbal Scale of Ability.*