

## Legalización de la Marihuana en México y su uso terapéutico

CASTAÑEDA-OLIVARES, Felipe†\*, VARGAS-CABRERA, Leticia, GARCÍA-GARCÍA, Raúl y LEMUS-HERNÁNDEZ, Julio César

*Universidad Tecnológica de San Juan del Río*

Recibido Diciembre 09, 2015; Aceptado Abril 30, 2016

### Resumen

El objetivo del trabajo realizado es aportar evidencia científica de los beneficios del uso medicinal del Cannabidiol extraído de la marihuana, establecer el marco jurídico respecto a su posible Legalización en México y aportar una opinión sobre el debate nacional respecto al tema. La investigación se realizó de forma sistemática en bibliografía reconocida en el ámbito científico, en los diarios de circulación nacional e instituciones nacionales e internacionales reconocidas. El marco jurídico se obtuvo de las leyes vigentes en México hasta el momento. Las evidencias aportadas abren un panorama alentador para el uso del Cannabidiol para diversos padecimientos, tales como el glaucoma, algunos tumores, Alzheimer y la depresión, pero principalmente en el tratamiento de la epilepsia. Los pasos a seguir en el país será legislar el uso terapéutico y apoyar a los centros de investigación para que realicen el trabajo que se espera de ellos, hasta lograr comercializar el producto. La principal contribución de ésta investigación es la de aclarar la importancia de la legalización del uso terapéutico del Cannabidiol extraído de la marihuana y que la opinión pública confunde con la legalización que buscan algunos grupos para uso lúdico de la marihuana.

**Cannabidiol, Marihuana, Epilepsia, Legalización en México**

### Abstract

The objective of our research is to provide scientific evidence of the benefits of Cannabidiol extract taken from marijuana for medicinal purposes. We will also review the legal framework regarding the possible legislation of its use in Mexico. In addition, we will provide our opinion regarding this matter. This research was systematically conducted in literature and newspapers specialized in this field and in renowned national and international institutions. In addition, we have taken into consideration the existing legal framework in Mexico. The evidence obtained in this research promises encouraging data which shows that Cannabidiol can be used in the treatment of a variety of illnesses such as glaucoma, some tumors, Alzheimer's and depression but most importantly in the treatment of epilepsy. The next step is the legislation of Cannabidiol as a therapeutic substance in Mexico and provide funds for research centers to continue their investigations as is expected of them until they are able to market this product. The most important aspect of this research is to clarify the importance of legalizing the use of Cannabidiol for theatrical purposes only. And by doing so, we wish to change the mistaken perception that public has that its legalization is being promoted by some groups for recreational purposes.

**Cannabidiol, Marijuana, Epilepsy, Legalization in Mexico**

**Citación:** CASTAÑEDA-OLIVARES, Felipe, VARGAS-CABRERA, Leticia, GARCÍA-GARCÍA, Raúl y LEMUS-HERNÁNDEZ, Julio César. Legalización de la Marihuana en México y su uso terapéutico. Revista de Ciencias de la Salud. 2016. 3-7: 38-47.

\*Correspondencia al Autor (Correo Electrónico: fcastanedao@utsjr.edu.mx)

† Investigador contribuyendo como primer autor.

## Introducción

En México es completamente ilegal cualquier actividad relacionada con la planta de Marihuana (*Cannabis sativa*). La legislación para las drogas en México está establecida en la Ley General de Salud de 1984, junto con lo que en materia de drogas establece el Código Penal Federal luego de las reformas de 1994. El 21 de agosto de 2009 entró en vigor un decreto que reforma la Ley General de Salud, el Código Penal Federal y el Código Federal de Procedimientos Penales. El decreto se conoce popularmente como Ley de Narcomenudeo, dado que su principal objetivo es justamente combatir la modalidad del comercio de drogas al por menor. El decreto determina también cantidades máximas de las diversas sustancias permitidas para el consumo personal. De esta forma, las reformas hechas en 1994 al Código Penal Federal - junto con lo establecido en la Ley General de Salud - conforman en gran parte la legislación vigente en México en materia de drogas. (Transnational Institute drugs and democracy, 2014).

Esta legislación ha dejado de lado su posible uso para efectos medicinales, por lo que éste artículo de opinión tiene como finalidad aportar evidencia científica de los beneficios del uso medicinal de la marihuana. Como se verá más adelante existe confusión entre la población respecto al tema, por lo que se tratará de aclarar algunos aspectos para la comprensión del tema y poder tomar decisiones en un momento dado.

## Antecedentes

Desde mediados de la década pasada se han presentado en México varias iniciativas de ley sobre la marihuana en distintas comisiones parlamentarias, dos en el ámbito local (la Asamblea Legislativa del Distrito Federal y el Congreso del estado de México), y cinco a nivel federal (cuatro en la Cámara de Diputados y una en la Cámara de Senadores).

A éstas se suma la propuesta del diputado Fernando Belaunzarán (PRD) presentada en noviembre de 2012 que contempla permisos para plantar la marihuana de consumo personal.

En este documento se hace un recuento de las iniciativas legislativas más destacadas y de importantes pronunciamientos relacionados con cambios a las leyes y políticas de drogas en el país entre 2006 y 2012. (Transnational Institute drugs and democracy, 2014)

Los resultados de todos éstos intentos de cambiar las leyes no han rendido frutos, sin embargo el pasado 5 de noviembre del 2015, la Suprema Corte de Justicia de la Nación presentó la sentencia en la que concedió amparo a cuatro personas para que puedan cultivar, poseer, transportar y consumir marihuana con fines recreativos. Estas cuatro personas son miembros de la Sociedad Mexicana de Autoconsumo Responsable y Tolerante (SMART), un club que defiende el derecho humano de libertad de elección frente al consumo de la marihuana. Estos activistas, según aclararon, no son consumidores y no interpusieron el amparo legal ante el Estado Mexicano para fumar marihuana, sino con el objetivo de descriminalizar las políticas públicas sobre las drogas: "Queremos que este derecho se haga extensivo a todos los mexicanos para que el estado deje de criminalizar el consumo y se dedique a protegernos de lo que nos puede afectar como los secuestros y las extorsiones, crímenes que violentan la convivencia ciudadana, este es un tema de salud, no penal", dijo Juan Francisco Torres, uno de los mexicanos que recibió la autorización. (Redacción BBC Mundo, 2015).

Ésta acción de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, abrió las puertas para un nuevo debate a nivel Nacional sobre la legalización de la marihuana.

En Abril de 2016 el propio presidente, Enrique Peña Nieto, había mostrado una postura de flexibilidad en el tema y había propuesto una iniciativa que incluía la legalización de la marihuana con fines terapéuticos, y un aumento de 5 a 28 gramos en la cantidad de esta hierba que un individuo puede portar, sin riesgo de ser detenido. Sin embargo, el propio Partido Revolucionario Institucional (PRI), el partido del presidente, votó a favor de posponer la discusión de la reforma. Esto ha generado dudas sobre si la iniciativa presentada por Peña Nieto fue sólo para mostrar mayor apertura y tener así buenas relaciones públicas. (Hernández, 2016).

Dicha situación se vió reflejada en los últimos acontecimientos al no lograr acuerdos en el senado por lo que la marihuana para uso medicinal no fue aprobada en el anterior período extraordinario de sesiones del Senado de la República, al no alcanzarse un acuerdo entre los senadores sobre el espectro de medicamentos permitidos y el gramaje que cada ciudadano podría portar del enervante.

Así lo dio a conocer el presidente de la Comisión de Salud en el Senado, Salvador López Brito, pese a que anteriormente se había aprobado un dictamen por unanimidad de todos los partidos políticos que permitiría la despenalización de la marihuana para uso medicinal y la siembra en el país de cannabis con fines científicos y de investigación. Al interior de las bancadas con más senadores: PRI y PAN no se logró el acuerdo para abordar este tema y se postergó para el presente período ordinario de sesiones del Congreso de la Unión, que se realizará entre septiembre y diciembre del 2016. (Figuroa Alcántara, 2016). Para la nueva legislatura se agendó como tema no prioritario el seguir impulsando el uso de la marihuana medicinal, es decir, quitar la prohibición al uso médico de derivados farmacológicos del cannabis. (Zavala, Jiménez, & Alcántara, 2016)

Como se abordará más adelante, falta aclarar y distinguir el uso medicinal de la marihuana, de las actividades “recreativas”, pues en realidad son cosas muy diferentes y no necesariamente deben de verse en conjunto.

## Metodología

El presente artículo de opinión se basa en la recopilación científica y periodística relacionada con el problema original de aportar suficiente evidencia del porqué debería autorizarse el uso de los compuestos de la marihuana para uso terapéutico. La discusión nacional en un amplio sector de la sociedad se ha basado en el desconocimiento de que el Cannabidiol (CBD) se puede usar en forma terapéutica y no es un compuesto psicotrópico, como otros compuestos presentes en la planta de *Cannabis sativa*.

Para dar fundamento a la investigación se hablará de la Historia, la caracterización del CBD, cómo funciona, su aplicación en enfermedades, además de su uso en el tratamiento de la epilepsia en México y el mundo.

## Resultados

### Historia

El uso de la marihuana fue conocido en China hace unos cinco mil años. Fue utilizada para la obtención de fibra y de aceite. Sus propiedades curativas aparecen reflejadas en varios tratados médicos de una notable antigüedad. En la India, formaba parte de algunos rituales religiosos y fue utilizado por sus propiedades curativas, práctica que se ha conservado hasta muy recientemente. También se ha descrito su utilización por los asirios, los escitas o los persas, para calmar el dolor mediante una aplicación local u oral. Así, se ponían cataplasmas en las zonas relacionadas con el dolor.

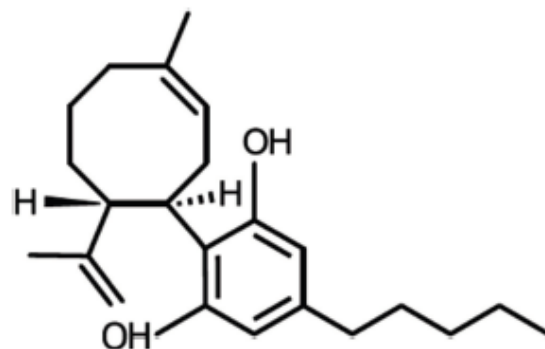
Se pensaba que servía para aumentar el apetito y como tónico general, para aliviar la fatiga, actuar como diurético, reducir el delirium tremens, disminuir la hinchazón de los testículos o actuar como un afrodisiaco (Adams, Hunt, & Clark, 1940) (Atance, J. R., & Ruiz, J. F., 2000) ( Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003)

Hay constancia de su uso para el tratamiento del reuma, la gripe y el paludismo en los tratados médicos chinos de 2700 a.C.; y fue introducida en Europa durante el siglo XIII. Hasta el siglo XIX la Cannabis fue uno de los preparados usados habitualmente en medicina como anticonvulsivante, analgésica, ansiolítica y antiemética. (Osorio & Tangarife, 2009).

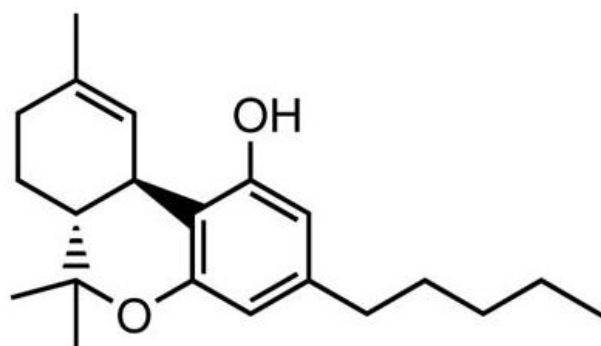
### Qué es el CBD

La planta de marihuana (*Cannabis sativa*), debe sus efectos biológicos a un conjunto de compuestos presentes en la resina secretada por las hojas y brotes florecidos de la planta, la que produce cerca de cuatrocientos compuestos químicos, de los cuales unos sesenta se consideran dentro del grupo de los cannabinoides (Baker y col. 2006).

De estos compuestos, el CBD (Cannabidiol) (Figura 1) y THC (tetrahidrocannabinol: es el agente químico que provoca los efectos psicotrópicos de la marihuana) (Figura 2) por lo general están presentes en las concentraciones más altas, y por lo tanto son los más reconocidos y estudiados. El CBD no causa trastornos, a diferencia del THC. (Adams, Baker & Wearn, 1940a).



**Figura 1** Estructura del Cannabidiol (CBD). Fuente: Mello y col., 2014



**Figura 2** Estructura del  $\Delta^9$ tetrahidrocannabinol. Fuente: Osorio, 2009

La razón por la que el CBD es no psicoactivo es debido a su falta de afinidad por los receptores CB1 (Receptor cannabinoide de tipo 1, que es un receptor cannabinoide localizado principalmente en el cerebro).

Los receptores CB1 se encuentran en altas concentraciones en el cerebro, y son las vías responsables de los efectos psicoactivos del THC. (Izzo, Borelli, Capasso, Di Marzo, & Mechoulam, 2009) (Zozaya, Medina & Tamayo, 2011) (Gloss & Vickrey, 2012)

El efecto analgésico se ha considerado inseparable del efecto psicomimético; sin embargo, existen datos de algunos cannabinoides, no psicoactivos, que tienen propiedades analgésicas. Así, el cannabidiol, cannabinoide no psicoactivo, tiene un potente efecto analgésico. (Adams & Martin, 1996). Los cannabinoides de la planta son muy similares a unas moléculas naturales del cuerpo humano, que probablemente cumplen importantes funciones en el desarrollo del sistema nervioso y en el control de la actividad neuronal que transmite la sensación de dolor y otras señales. (Devinsky y Col., 2014).

Los cannabinoides (sean humanos, vegetales o artificiales) sólo actúan tras acoplarse a un receptor específico situado en la membrana exterior de la célula. No todos los tejidos del cuerpo poseen esos receptores, se hallan sobre todo en el sistema nervioso. (Zuardi, y col. 1993). Según el Instituto Nacional Americano sobre el abuso de drogas, el humo de la marihuana contiene las mismas sustancias que el de tabaco que pueden causar enfisema y cáncer. Evidentemente cuando se mezclan ambos tipos el riesgo es mayor. Para que la planta sea psicoactiva, tiene que ser secada, solo así se pueden liberar las toxinas necesarias.

La sativa común presenta más contenido de THC cuanto más tropical sea su cultivo, se dice que "tiende a cañamizarse" cuanto más se aleje del trópico, siempre en condiciones naturales.

En 1964 los bioquímicos israelíes R. Mechoulam y Y. Gaoni aislaron al principal ingrediente psicoactivo de la planta de la marihuana: delta-9 THC, o delta-9-tetra- hydro-cannabinol-14, El THC se concentra en un orden decreciente en la resina, flores y hojas y prácticamente no se encuentra droga en el tallo, raíces o semillas. (Gaoni y Mechoulam, 1964)

## Funcionamiento de los Cannabidiolos

El cannabidiol induce efectos no psicotrópicos, y algunas de sus acciones biológicas en el sueño y muestra una gran cantidad de acciones que incluyen el estado de vigilia. Además,  $\Delta$  9-THC es un compuesto psicoactivo y produce comportamientos estereotipados, la activación de los receptores CB1. Por un lado, el CBD presenta propiedades anticonvulsivantes, sedantes, y propiedades ansiolíticas. (Murillo y Col. 2008) (Mijangos, Poot, Arankowskyl & Murillo, 2014) (Palomero y Col. 2011) (Devilet, M, 2014).

Hasta el momento, dos receptores de membrana de CBs, ambos acoplados a la proteína G y nombrado CB1 y CB2, han sido identificados. Mientras que los receptores CB1 se expresan principalmente en la zona central y el sistema periférico nervioso, los receptores CB2 se han detectado más abundantemente en las células del sistema inmune.

Por otra parte, dos receptores G acoplados a proteínas aisladas GPR119 y GPR55, posiblemente son activados por cannabinoides múltiples (Brown, 2007).

Los daños que causa el THC están reportados en el campo de la fisiología celular y han podido demostrar que el proceso de neurodegeneración puede describirse, cronológicamente hablando, en tres pasos: daño axonal primario, muerte de la neurona dañada, y daño y posterior muerte de neuronas adyacentes, lo que se denomina "degeneración secundaria".

Esta degeneración secundaria ocurre pues en neuronas inicialmente no dañadas pero que acaban muriendo por exposición a agentes citotóxicos liberados por la muerte de las neuronas con daño axonal primario. (Zozaya, Medina & Tamayo, 2011)

## El uso del CBD en enfermedades

Algunas de las enfermedades en las cuales existen evidencias de tratamiento con el CBD son:

La espasticidad que es un fenómeno complejo caracterizado por músculos tensos o rígidos. El glaucoma que se caracteriza principalmente por un aumento de la presión intraocular y hay observaciones que indican que en los fumadores de cannabis se produce un descenso de dicha presión.

Isquemia cerebral.

Tumores, cannabinoides frena el crecimiento de varios tipos de tumores en modelos animales, con lo que parecen ser agentes antineoplásicos selectivos.

En la enfermedad de Alzheimer, los Cannabinoides son capaces de prevenir dicho daño neuronal provocado por la toxicidad inducida por las placas neuríticas de beta-amiloide.

Depresión: Está bastante bien establecido que los cannabinoides son capaces de alterar el estado de ánimo. (Burguillo, 2015).

## Uso del CBD en la epilepsia

Las epilepsias pueden ser de muchas causas, pueden aparecer después de un traumatismo craneal, de una meningitis, de algún problema durante el parto, de una alteración metabólica, etc. Luego encontramos otras epilepsias de origen genético, y epilepsias de origen desconocido o idiopáticas. En ocasiones es muy difícil pautar estos medicamentos para contener las crisis según el tipo de epilepsia. La toxicidad y los efectos secundarios que se presentan en ocasiones, contraindican el uso de algunos antiepilépticos, añadiendo más dificultades al tratamiento de algunas epilepsias. (Carlini & Cunha, 1981)

Algunos cannabinoides modulan la actividad neuronal, atenuando la hiperexcitabilidad que presenta el paciente epiléptico. Además de ser efectivos contra la neuroinflamación y reducir el estrés oxidativo, que son responsables en gran parte del daño cerebral, hay un efecto neuroprotector. (Caplan & Austin, 2000) (Dantas, 2005).

Se ha encontrado que un extracto de CBD experimental de la compañía británica GW Pharmaceuticals ha producido resultados prometedores en un pequeño estudio con niños con epilepsia de difícil tratamiento.

Los últimos hallazgos de su nuevo producto Epidiolex son consecuencia del seguimiento y evaluación de 27 niños y adultos jóvenes con epilepsia resistente al tratamiento a los que se les administra el fármaco en dos hospitales de Estados Unidos.

El Epidiolex se administra en forma de jarabe con sabor a fresa-lima dos veces al día. El medicamento no contiene THC. Después de 12 semanas de tratamiento en un estudio abierto los resultados son "alentadores", con una reducción de la frecuencia de las crisis de más del 50%. (Joy, Watson & Benson, 1999).

Algunos otros ejemplos patentes de su uso están documentados en seguida. Uno de ellos es Charlotte Figi que vive en Colorado. Afectada por el síndrome de Dravet, empezó a tomar un aceite especial de marihuana con muy poco THC y mucho Cannabidiol (CBD). Los cultivadores creadores de esta variedad de marihuana enriquecida en CBD, los hermanos Stanley, llamaron a esta planta la Charlotte's Web. (Maa & Figi, 2014). Esta genética tendría alrededor de 20% de CBD por menos de 1% de THC, lo que es muy difícil encontrar dentro de otras plantas de marihuana. (Universidades de Puerto Rico y Central del Caribe, 2012).

Los pacientes que toman cannabidiol (CBD) junto con clobazam (cuya marca más conocida es el Frisium) pueden experimentar un aumento en los niveles de este último. Médicos del Hospital General de Massachusetts, EE.UU., trataron a 13 niños con epilepsia refractaria con CBD y clobazam, y comprobaron niveles elevados de clobazam. Ambos medicamentos son degradados en el hígado por la enzima CYP2C19 y por tanto compiten por la función de esta proteína.

El incremento medio de los niveles de clobazam después de 4 semanas de tratamiento fue del 60%, con una gran variabilidad llegando a veces a elevarse mucho más. Nueve de los 13 sujetos tuvieron una disminución de las convulsiones superior al 50%, que corresponde a una tasa de respuesta del 70%.

El aumento de los niveles clobazam y la disminución en la frecuencia de convulsiones ocurrieron a pesar de que en el transcurso del tratamiento con CBD las dosis de clobazam se redujeron en 10 (77%) de los 13 pacientes. Se detectaron efectos secundarios en 10 (77%) de los 13 sujetos, pero se aliviaron al reducir la dosis de clobazam. Los autores del estudio afirman que la monitorización de los niveles de clobazam "es necesaria para la atención clínica de los pacientes que toman de forma constante clobazam y CBD. No obstante el CBD es un tratamiento seguro y eficaz de la epilepsia refractaria en pacientes que reciben tratamiento con clobazam. (Geffrey y col, 2015).

El uso del CBD también se ha documentado para el uso como antidepresivo, teniendo gran potencial psiquiátrico. (R de Mello Schier y Col., 2014). En epilepsia resistente, la investigación en niños recién comienza con la aprobación de la FDA de proyectos que se iniciaron en enero de 2015, con un fármaco en base a cannabidiol puro.

A pesar de lo anterior existe cierta experiencia de casos aislados y pequeñas series con carencias metodológicas que se inician con la dificultad de determinar la composición exacta de los productos y en parte con las dosis a utilizar, pero que permiten avizorar una posibilidad terapéutica real en algunos pacientes. La revisión de la literatura permite conocer una extensa investigación bioquímica y neurofisiológica que origina algunas certezas sobre el mecanismo de acción del producto y su manejo en animales y humanos. Así mismo se sabe que cada día existen más países y estados de USA que permiten el uso del cannabidiol medicinal. (Vilches, Gómez & Barros, 2015).

### **CBD en el Mundo y en México**

El CBD no está incluido en ninguna categoría de la lista de sustancias en los EE.UU. y por lo tanto su venta en las tiendas está legalmente permitida. CBD es una droga incluida en la categoría II de la lista y técnicamente sólo está disponible de manera legal con receta médica, aunque no hay ninguna restricción legal vigente que limite el porcentaje permitido de CBD, no como en el caso del THC. (Hanus, 2009).

Actualmente el Gobierno Mexicano a través de la COFEPRIS ha aprobado el uso de productos con Cannabidiol, solicitando un permiso de importación, se puede obtener, porque actualmente ninguna empresa farmacéutica la produce en México. Organizaciones como HempMeds® México fue creada para proporcionar acceso a los productos de aceite de cáñamo con cannabidiol a medida que sean legales en el país de México por primera vez.

Según datos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). En México el número aproximado de personas que sufren alguna de las formas de crisis epilépticas es de 1.5 a 2 millones de habitantes. (McGough J. col, 2005)

## Conclusiones

Las evidencias aportadas en la presente investigación permiten coincidir con Osorio y Tangarife (2009), donde se observa una tendencia muy prometedora en el tratamiento de varios padecimientos. Los usos que se le darían a la marihuana (CBD) si se legalizara en México sería además del tratamiento de la epilepsia, como anestésico local, tratamientos de esclerosis múltiple, glaucoma, inflamación articular, tratamientos de la ansiedad, así como para provocar hambre a los enfermos de cáncer y sida que reciben quimioterapia.

Se ha encontrado una gran polémica para su legalización en México por lo cual las personas con estas enfermedades no han podido beneficiarse de ella, ocasionando que exista un estancamiento de legislación e información.

El 37% de la población está a favor de la legalización de la marihuana, sin embargo no aclaran si para uso lúdico o terapéutico. Los debates sobre el uso lúdico continuarán por un tiempo no estimado, sin embargo se sugiere que se separe la discusión, ya que el uso terapéutico no debería de esperar tanto tiempo.

En México no se fabrican productos terapéuticos basados en la marihuana. Si un juez autoriza su uso se tiene que expedir un permiso de importación.

Una alternativa a su liberación en México con uso terapéutico sería regular la siembra y procesamiento en laboratorios nacionales para no tener que depender de empresas extranjeras. La LXIII legislatura de la cámara de diputados tiene en su agenda para éste período ordinario de sesiones legislar al respecto. Se espera que haya avances en el tema del uso terapéutico de la marihuana. Un requisito indispensable será acabar con la corrupción que podría permea los beneficios esperados para la población enferma.

## Agradecimientos

Edna June Romo Berry (UTSJR), por su valiosa contribución.

## Referencias

Adams, I.B. & Martin, B.R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 91(11):1585- 1614. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1996.911115852.

Adams R., Baker B.R., Wearn R.B. (1940a). Structure of cannabitol III. Synthesis of cannabitol, 1hydroxy-3-namyl-6, 6,9-trimethyl-6-dibenzopyran. *Journal of the American Chemical Society*, 62(1), 2204-2207.

Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. H. (1940b). Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *Journal of the American Chemical Society*, 62(1), 196-200. doi:10.1021/ja01858a058.

Atance, J. R., & Ruiz, J. F. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*, 12(5), 19-30.

Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. (2006). In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 27(1), 1-4.

Brown, A.J. (2007). Novel cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology*, 152(5), 567– 575.

Burguillo, D. M. (2015). CANNABIS: Posibilidades terapéuticas en el ámbito enfermero. *Revista Enfermería C y L*, 7(1), 94-100.

Caplan, R., & Austin, J. K. (2000). Behavioral aspects of epilepsy in children with mental retardation. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6(4), 293-299.



Carlini, E. A., & Cunha, J. M. (1981). Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 21(S1), 417S-427S.

Dantas, F. G. (2005). Epilepsy and marijuana-a review. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 11(2), 91-93.

Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (11 de February de 2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence*, 37-48.

Devilet, M. (2014). Historia de la epilepsia. *Revista chilena de epilepsia*, 2, 45-47.

Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., & Martinez-Orgado, J. (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), 791-802.

Estudio para la Administración de Servicios de Salud Mental y Contra la Adicción, realizado por investigadores de las Universidades de Puerto Rico y Central del Caribe. (2012). El uso de sustancias en los escolares puertorriqueños. *Consulta Juvenil VIII*, 2010-2012.

Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 86(8), 1646-1647.

Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L., & Thiele, E. A. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 56(8), 1246-1251.

Gloss, D., & Vickrey, B. (2012). Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub2. 4.

Hanuš, L. O. (2009). Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo) cannabinoids. *Medicinal research reviews*, 29(2), 213-271.

Izzo, A. A., Borelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(10), 515-527. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.006>

Joy, J. E., Watson Jr, S. J., & Benson Jr, J. A. (Eds.). (1999). *Marijuana and medicine: assessing the science base*. National Academies Press.

Maa, E., & Figi, P. (2014). The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*, 55(6), 783-786.

McGough, J. J., Smalley, S. L., McCracken, J. T., Yang, M., Del'Homme, M., Lynn, D. E., & Loo, S. (2005). Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1621-1627.

Mijangos, S., Poot, A., Arankowsky, G., & Murillo, E. (2014). Intrahypothalamic injection of cannabidiol increases the extracellular levels of adenosine in nucleus accumbens in rats. *Neuroscience research*, 84, 60-63.

Murillo, E., Millán-Aldaco, D., Palomero, M., Mechoulam, R., & Drucker, R. (2008). The nonpsychoactive Cannabis constituent cannabidiol is a wake-inducing agent. *Behavioral neuroscience*, 122(6), 1378.

Osorio, J. H., & Tangarife, H. F. (27 de Noviembre de 2009). Cannabis, una opción terapéutica. *Biosalud*, 8(1), 166-177.

Palomero, M., Millán, D., Mechoulam, R., & Drucker, R. (2011). Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life sciences*, 88(11),504-511.

Vilches, J. M., Gómez, V., & Barros, M. D. (2015). Calidad de Vida en Niños con Epilepsia. Resistente. *Revista chilena de epilepsia*, 15(1), 12.

R de Mello Schier, A., P de Oliveira Ribeiro, N., S Coutinho, D., Machado, S., Arias-Carrión, O., A Crippa, J., & C Silva, A. (2014). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 13(6), 953-960.

Zozaya Aldana, B., Medina Rodríguez, I., & Tamayo Pineda, N. (2011). Cannabinoides y su posible uso en el glaucoma. *Revista Cubana de Farmacia*. 42(3), 439-448.

Zuardi, A. W., Cosme, R. A., Graeff, F. G., Guimaraes. (1993). Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology* 7(1): 82-88.