

Análisis de Cannabis incautada en Chile

Analysis of seized Cannabis in Chile

✉ Duffau, B¹; Alcamán, K.²; Morales, D¹; Tapia, M¹; Miranda, V.¹; Viacava, M.³

✉ 1 Subdepartamento sustancias ilícitas Instituto de Salud Pública de Chile .

✉ Autor para correspondencia: Boris Duffau Garrido email: bduffau@ispch.cl

RESUMEN

La droga más consumida a nivel mundial es el Cannabis, Chile es parte de esta realidad, para establecer las concentraciones de los principales componentes de esta droga se realizó un estudio de 490 muestras de incautaciones de todo el país. Los métodos analíticos empleados fueron cromatografía planar instrumental (HPTLC) y Cromatografía de gases acoplado a detector selectivo de masas (GCMSD). Se analizaron los cannabinoides delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) y Cannabinol (CBN). El total de las muestras analizadas contiene THC, en un amplio rango de concentraciones con un promedio de THC de 14.7%p/p; el CBD fue detectado solo en cuatro muestras y en concentraciones menores a 2.5% p/p



Palabras Claves:

Cannabis; Tetrahidrocannabinol;
Cannabidiol; Cannabinol;
Cromatografía.

Keywords:

Cannabis;
Tetrahydrocannabinol;
Cannabidiol, Cannabinol;
Chromatography.

ABSTRACT

The most consumed drug worldwide is Cannabis, Chile is part of this reality, to establish the concentrations of the main components of this drug; a study of 490 samples of seizures from all over the country was performed. The analytical methods used were instrumental planar chromatography (HPTLC) and gas chromatography coupled with mass selective detector (GCMSD). The cannabinoids delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) and Cannabinol (CBN) were analyzed. The total of the analyzed samples contains THC, in a wide range of concentrations with an average of 14.7%w/w; The CBD was only detected in four samples and in concentrations lower than 2.5% w/w

INTRODUCCIÓN

El Cannabis es una planta anual originaria de Asia. La variedad que se utiliza como droga de abuso contiene una cantidad elevada de sustancias llamadas cannabinoides, las cuales están presentes en solo en esta planta y en su gran mayoría en las flores o plantas femeninas (1). La diversidad genética de la planta y el hecho de que cada una de ellas tiende a manifestar un solo sexo la hacen apropiada para una labor fitogenética selectiva a fin de desarrollar las características deseadas, como por ejemplo aumentar la producción

de ciertos compuestos químicos por parte de la planta. El aumento de la potencia psicotrópica del Cannabis, verificada desde finales de la década del 90 es consecuencia de la mayor disponibilidad de hierba de Cannabis (marihuana) cultivada en interiores, usando variedades con alto contenido de componentes activos y técnicas hidropónicas intensivas, lo que se conoce como técnicas de cultivo in-door(2).

La marihuana, contiene más de 420 componentes químicos, que se transforman en más de 2.000 producto de la combustión que sufre al fumarla, de



Copyright © 2022. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés

Financiamiento. Los autores declaran ser funcionarios del Instituto de Salud Pública, no habiendo obtenido remuneración ni compensación económica alguna por la elaboración de este artículo.

ellos más de 60 se denominan cannabinoides (3). Los cannabinoides constituyen una serie de sustancias de naturaleza fenólica, derivados del difenilo y del benzopirano. A este grupo pertenecen una serie de isómeros del tetrahidrocannabinol, como son el Δ 8-THC, Δ 6-THC y el Δ 9-THC (conocido como THC); otros cannabinoides que posee la planta son el cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol, cannabiciclol, cannabicromeno y compuestos de naturaleza ácida como el ácido cannabidiólico y ácido cannabínólico. Además de cannabinoides también es posible encontrar algunos alcaloides simples como la nicotina y aceites esenciales(4).

Los cannabinoides que se encuentran en mayor proporción son el delta-9- Tetrahidrocannabinol o Δ 9-THC (THC), principal causante de los efectos psicoactivos de esta droga, el cannabidiol (CBD), no psicoactivo pero abundante en distintos tipos de fibra y finalmente el cannabinol (CBN) que se encuentra en menor cantidad en plantas frescas, pero que al combustionar para fumar la marihuana se transformaría en THC nuevamente(5). La estructura química de los tres principales cannabinoides se muestra en la figura 1.

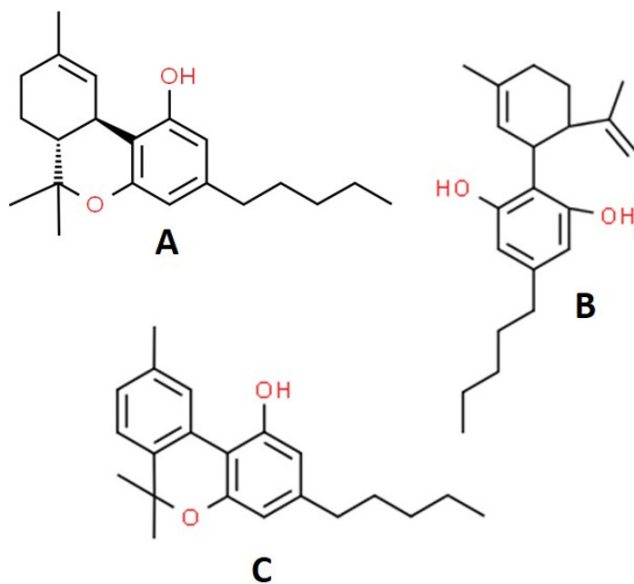


Figura 1: Principales cannabinoides de la planta Cannabis. A. delta-9-tetrahidrocannabinol (THC); B. cannabidiol(CBD); C. cannabinol (CBN).

Al consumir cannabis por vía inhalatoria, por aspiración del humo producto de la combustión mediante la utilización de pipas, cigarrillos o dispositivos electrónicos para vapeo, cerca del 50% del THC es absorbido por los pulmones, llegando rápidamente al torrente sanguíneo alcanzando al cerebro en pocos minutos. Cuando la administración es vía por oral, su biodisponibilidad es menor que la inhalatoria, llegando a alcanzar entre un 25 a 30% de THC en la sangre, debido a que sufre metabolismo de primer paso hepático(6). Posteriormente el THC es rápidamente distribuido a todos

los tejidos del organismo, esto se debe a la alta liposolubilidad, lo que le confiere la capacidad de acumularse en el tejido adiposo, pulmones, riñones, hígado, corazón, bazo y glándula mamaria, que se comportan como reservorios del THC y explican su elevada duración en el organismo; por lo que es posible que aún se puedan detectar niveles en orina luego de cinco a siete días posteriores a su consumo (7). El THC es metabolizado en el hígado, su principal metabolito es el 11- hidroxil-THC, que también presenta efectos psicoactivos y un tiempo de vida media de eliminación más larga. La eliminación de los cannabinoides se produce en un 25% por vía renal y un 65% por vía intestinal(6)(8).

Los cannabinoides ejercen sus efectos debido a la interacción con receptores endógenos específicos que están distribuidos por todo el organismo. Los receptores CB1 se encuentran en el cerebro y nervios periféricos. Mientras que el receptor CB2 está principalmente alojado en el sistema inmunológico. Estos receptores interactúan con un ligando endógeno llamado Anandamida, el cual tiene una alta afinidad por el receptor CB1, cuya función no es específica, pero ejerce acciones en las interacciones de algunos neurotransmisores en las membranas neuronales lipídicas. De forma particular el THC incrementa la liberación de dopamina desde el núcleo accumbens hacia la corteza prefrontal, siendo el mecanismo clave por el cual se producen los efectos recreacionales siendo la base de las propiedades de refuerzo y recompensa, claves en el proceso adictivo (6) (9)(10). Cuando el THC se absorbe, se producen efectos como euforia y relajación, alteraciones en la percepción, desorientación en tiempo y espacio. De igual forma se intensifican las acciones de la vida rutinaria; también disminuye la capacidad de habilidades motoras, tiempo de reacción, atención y memoria. Si el usuario es novato es posible que desarrolle efectos indeseables como ansiedad y ataques de pánico(11)(12).

Los efectos que se producen a largo plazo con el uso recurrente, involucran la incapacidad de realizar actividades que requieran atención y memoria, disminuye la habilidad para procesar información compleja, aun cuando el individuo haya cesado su administración, es posible que esta discapacidad se observe luego de un largo tiempo sin embargo, no está claro si el daño cognitivo es permanente(13). El uso de Cannabis se asocia a cambios en la funcionalidad del cerebro, en el que a través de exámenes como tomografías de emisión de positrón (PET) y electroencefalograma(EEG), dan cuenta que luego del consumo de Cannabis existe menos actividad en regiones del cerebro en las que modulan la memoria y la atención, así como también cambios en la actividad del receptor cannabinoide luego de un uso prolongado. En un estudio realizado en usuarios de Cannabis, se observó que luego de 28 días de abstinencia, los consumidores de Cannabis de forma crónica muestran que existe menos actividad en las regiones del cerebro en la cual está involucrada la memoria y la atención (10). La tolerancia y el síndrome de retirada son uno de los efectos que se desencadenan tras el consumo crónico de cannabis, este síndrome incluye cefalea, insomnio, agresividad, y ansiedad.

El desarrollo de la tolerancia obedece al aumento de las dosis requeridas para experimentar los efectos deseados, por lo que a través de este mecanismo se podría esperar que el individuo desarrolle dependencia (14).

Estudios en animales de experimentación señalan una importante acción en el sistema inmune, provocando inmunosupresión a nivel

humoral y también en el sistema inmune mediado por células(15). Los consumidores que fuman regularmente Cannabis incrementan los síntomas de bronquitis crónica, que se manifiesta como tos, producción de esputo y sibilancias, la función pulmonar se ve disminuida y aumenta además el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la combinación de Cannabis y el consumo de tabaco resulta en un incremento sinérgico en el riesgo de la EPOC(16).

El consumo de cannabis durante el embarazo puede producir aborto, parto prematuro, retardo en el crecimiento intrauterino, bajo peso o desnutrición y también puede afectar el buen funcionamiento del sistema inmunológico del feto. Por otro lado, es posible que a través de la lactancia las madres consumen habitualmente cannabinoides se traspasen al lactante, lo que hace que esta situación pueda afectar el desarrollo motor del bebé, así como también retraso en el habla, déficit de memoria, y problemas en el desarrollo neurológico posterior(17). Se ha reportado que cuando los niños cursan los años preescolares pueden desarrollar problemas de conducta y dificultades para mantener la atención y memoria(18).

En enero de 2019 se confirma el uso de Cannabis como causa de muerte producto del síndrome de hiperémesis, es decir vómitos profusos e incontrolables que llevan a la muerte por deshidratación severa y falta de sales minerales en los pacientes; los análisis practicados revelaron que la única causa de muerte fue la intoxicación aguda con Cannabis (19).

Según todos los efectos mencionados y el extenso consumo de esta sustancia, sumado a la baja percepción del riesgo de los consumidores de esta droga de abuso, especialmente los más jóvenes(20), se hace necesario una evaluación del contenido de los principales cannabinoides presentes en la marihuana que se incauta en Chile, para evidenciar los cambios en la potencia de componentes psicoactivos y la presencia de ciertos compuestos que pudiesen ser benéficos en dosis controladas, ya que reportes recientes señalan una extensa manipulación genética de la planta con el fin de obtener cada vez mayor concentración de THC, en desmedro de compuestos que podrían tener ciertas potencialidades terapéuticas como es el caso del CBD(21)(22)

Este trabajo presenta las metodologías empleadas para la determinación cualitativa y cuantitativa de los tres cannabinoides CBD, CBN y THC, las muestras analizadas comprenden incautaciones de hojas de Cannabis, sumidades floridas y Cannabis prensada. Los métodos empleados han sido validados previo al uso en rutina(23) (24). Según nuestro conocimiento es el primer estudio realizado en Chile con un universo de muestras tan elevado, que abarca este tipo incautaciones provenientes de todo el país.

Materiales y Métodos

El estudio se realizó sobre un universo de 490 muestras de material vegetal seco, divididas en 356 muestras de sumidades floridas, 66 muestras de Cannabis prensada y 68 muestras de hojas de Cannabis, todas incautadas por las Policías del país y que mediante instrucción del Ministerio Público fueron enviadas por los Servicios de Salud y analizadas por la Sección de Análisis de Ilícitos perteneciente al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

Para el análisis cuantitativo se emplearon materiales de referencia certificados de Cannabidiol (CBD), Cannabinol (CBN) y Delta-9- Tet-

rahidrocannabinol (THC) marca Cerilliant® en una concentración de 1.0 mg/ml, los reactivos utilizados fueron, ciclohexano, dietil éter y acetonitrilo todos de grado cromatografía marca Merck®.

La metodología aplicada para el análisis cuantitativo de los tres cannabinoides fue cromatografía planar instrumental HPTLC, con las siguientes condiciones:

Cromatógrafo planar instrumental HPTLC: Marca CAMAG, Suiza; cromatografía desarrollada en placas de sílica gel de 20x10 cm con indicador de fluorescencia F254 activadas previamente a 80°C por 30 minutos. Estándares y muestras fueron aplicados en bandas de 4mm con auto muestreador ATS4, en un volumen de siembra de 1µL y desarrolladas en una cámara automática ADC2, utilizando como fase móvil 10 mL de ciclohexano/dietil éter 80/20 (v/v). Se detectó mediante scanner TLC 4 a una longitud de onda de 254nm, cada banda se confirmó con su respectivo espectro ultravioleta entre 200-400nm mediante el tratamiento de datos con el Software Wincats 1.4.7 de CAMAG. Los resultados obtenidos en el análisis cuantitativo se expresan en porcentaje en peso (%p/p). Los análisis se cuantificaron mediante estandarización externa usando una curva de calibración con regresión lineal para CBD, THC y CBN en un rango de 2,5 a 25% expresado en peso.

Para el Análisis confirmatorio se utilizó un Cromatógrafo de gases marca Agilent Technologies® (Estados Unidos) modelo 6890N acoplado a detector MSD 5973B, obtenido el cromatograma del total de iones (TIC) y el espectro de masas se verificó la identidad contra estándares certificados de los tres cannabinoides, mediante su tiempo de retención, abundancia relativa de iones y además de la contrastación con biblioteca de espectros NIST® y de SWGDRUG, donde se establece como positiva una sustancia con coincidencia (match) de al menos 0.9 o 90%.

Condiciones cromatográficas para GCMSD:

Inyector: 250°C, inyección splitless, presión 7.8 psi, Helio grado 5.0. Volumen de inyección 1µL

Horno: temperatura inicial 230°C, por 5 minutos, luego se aumenta 10°C por minuto hasta los 275°C, se mantiene por 5 minutos. Post-run de 1 minuto a 290°C, tiempo total de corrida 14,5 minutos.

Columna: marca HP-5MS de 30 metros, diámetro interno 320 µm, flujo de helio de 1.3ml/minuto.

Detector: Cuadrupolo, modo de full Scan de iones con electro impacto de 70 eV, solvent delay 2 minutos, detección 35-550uma, temperatura de interface 300°C.

Preparación de muestras para análisis instrumental

La marihuana debe ser previamente homogenizada, siempre con el cuidado de no manipularla en exceso para así evitar romper los pelos glandulares que contienen la resina. Para la extracción se pesa en una balanza analítica aproximadamente 100 mg de material vegetal. En un matraz de aforo de 10 mL se agrega acetonitrilo hasta completar volumen y se extrae en baño de ultrasonido durante 10 minutos a 25°C, aproximadamente 2 mililitros del extracto se traspasan a un vial para cromatografía, este extracto puede ser utilizado para el análisis por HPTLC y confirmación por GCMSD.

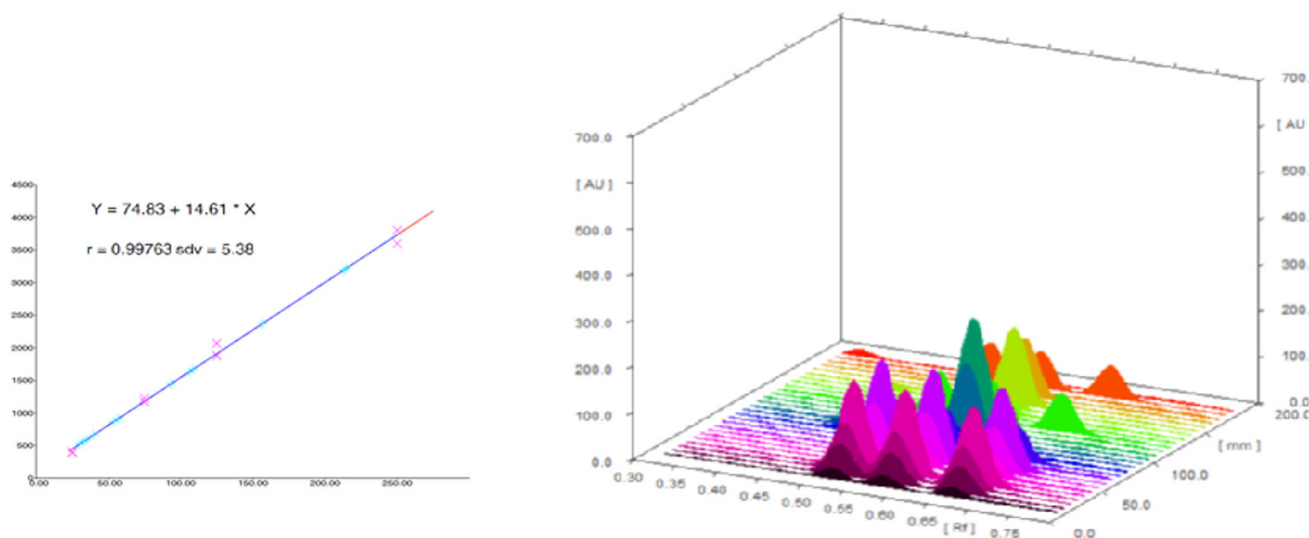


Figura 2: A la izquierda curva de calibración de Delta-9-THC, a la derecha densitograma HPTLC para estándares de la curva de calibrado y set de muestras reales.

Resultados

Del total de muestras recibidas la mayoría (73%) corresponde a sumidades floridas, sin semilla ni fruto, que hoy en Chile corresponde a la forma de consumo más habitual del Cannabis fumada, mientras que las hojas de Cannabis y Cannabis prensada corresponden a cerca del 14% del total de las muestras abarcadas de este estudio. El total de las muestras analizadas contiene THC, en un amplio rango de concentraciones; la tabla número 1 muestra los resultados desagregados por cada tipo de muestras analizadas, en esta tabla se expresan los valores promedio obtenidos para THC además del rango y la variabilidad obtenida en cada matriz expresada en desviación

estándar relativa o coeficiente de variación porcentual.

El cannabidiol o CBD, se detectó en una concentración de trazas, es decir menor al 2,5% en peso y únicamente en 4 muestras de un total de 490 analizadas, es decir el 0.8% de las muestras analizadas contienen CBD; respecto del CBN fue detectado en 101 muestras (21% del total), la concentración promedio fue de 4.7% en peso, con un coeficiente de variación del 59.2%, siendo en su mayoría contenido de trazas (54 muestras del total); el mayor porcentaje de CBN fue de 36% y corresponde a una muestra que contenía un 7% de THC expresado en peso. Cabe destacar que 14 muestras de Cannabis prensada contenían concentraciones que están cercanas

Tabla 1: Resultados de concentración de THC en las 490 muestras analizadas

	SUMIDADES FLORIDAS	HOJAS DE CANNABIS	CANNABIS PRENSADA
Nº de Muestras analizadas según descripción	356	68	66
Promedio THC de concentración % en peso	14,7%	2,3%	50,7%
Concentración Mínima THC % en peso	3,0%	1,0%	16,0%
Concentración Máxima THC % en peso	51,0%	4,0%	77,0%
Coefficiente de variación RSD%	71,5%	35,0%	26,6%

o inclusive superan los 100mg de THC por cada 100 mg de muestra, corresponden a dos incautaciones (14 muestras en total) las cuales, por su método de prensado y los análisis de solventes residuales solo han sido prensadas con aceite de Cannabis sin el uso de hidrocarburos o pegamentos, ya que estos no fueron detectados en el análisis por GCMSD, estas 14 muestras de Cannabis prensada contenían en promedio 99.0 mg de THC por cada 100 mg de muestra con una desviación estándar relativa del 14.61%.

Discusión

La determinación analítica de los tres principales cannabinoides presentes en diversas formas de Cannabis (hojas, sumidades floridas y prensadas), por el método implementado resultó ser exitosa, ya que permite la separación de los tres analitos, su posterior identificación y cuantificación de una manera eficiente, con bajo consumo de solventes orgánicos y sin requerir procesos previos de de-carboxilación para el

análisis por HPTLC, sin necesidad de derivatización para la confirmación por GCMSD y con un procesamiento de muestras sencillo, lo que lo hace susceptible de ser implementado en laboratorios forenses para perfilamiento químico de muestras de cannabis.

Al analizar los datos para el caso de las hojas de Cannabis los valores obtenidos concuerdan con los publicados por UNODC ya que bordean el 3% en peso de THC.

Los resultados muestran una muy amplia dispersión en el contenido de THC presente en las muestras de sumidades floridas, razón por la que estandarizar una dosis es muy complejo y errático, toda vez que muestras de sumidades floridas, contienen THC en un rango que va del 3,0 al 51,0 % en peso y con una dispersión relativa mayor al 71%.

En términos de cannabis prensada la mínima concentración detectada es mayor al promedio total de las mues-

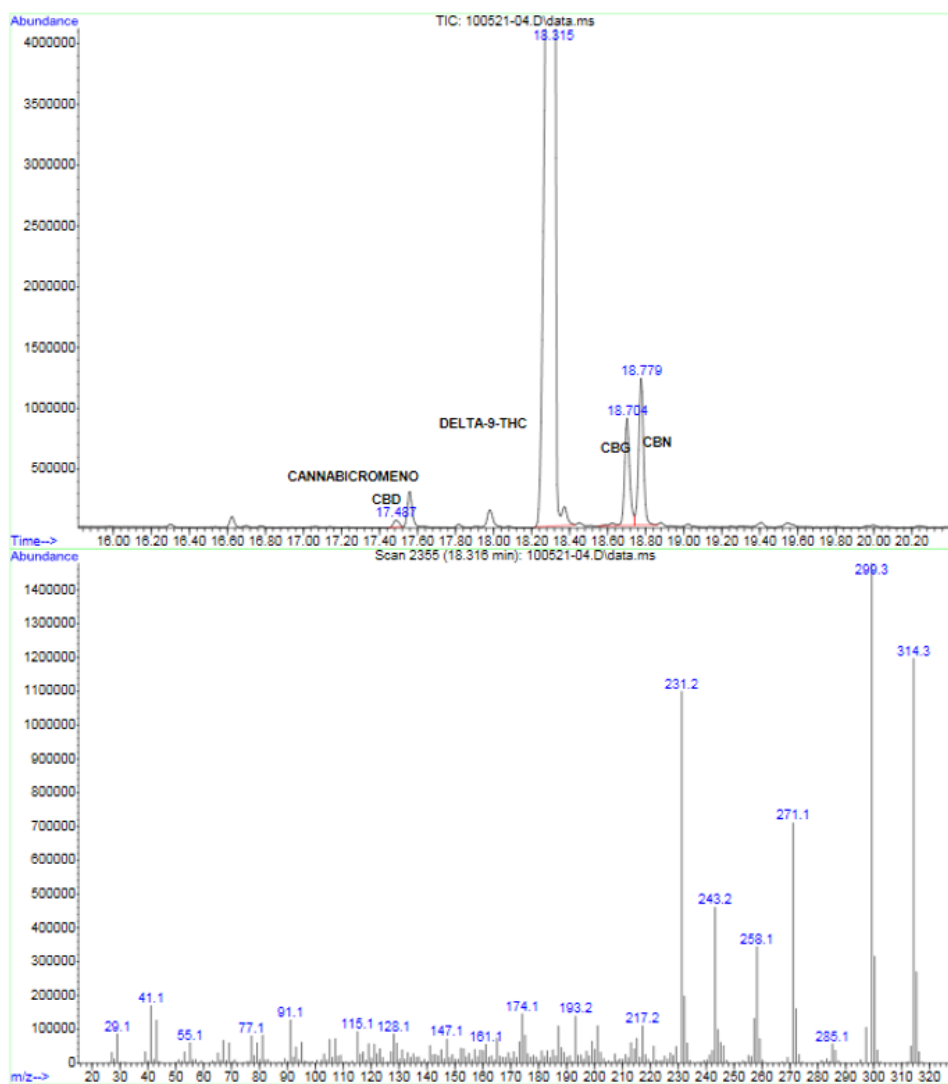


Figura 3: Arriba, Cromatograma GC MSD para muestra real de cannabis, aparecen los tiempos de retención de los analitos principales. En la parte inferior se muestra el espectro de masa full Scan El 70eV de THC.

tras de sumidades floridas, mientras que la máxima concentración de THC fue de 77% en peso y al igual que las demás matrices estudiadas la dispersión del contenido del componente psicoactivo es muy alta. Hemos visto además en este estudio, muestras de Cannabis prensada que han sobrepasado 1 mg de THC por cada mg de muestra, lo que indica una extensa manipulación de la planta original y de que además los métodos de prensado han ido cambiando con el fin de aumentar la concentración de THC sin el uso de pegamentos a base de hidrocarburos, sino más bien el uso de aceite de la propia planta de Cannabis para prensar esta droga, la alta concentración de THC e este tipo de muestras implica un alto riesgo de intoxicación aguda por esta droga.

El considerable aumento de la concentración de THC en las muestras de sumidades floridas y prensadas de cannabis es preocupante, ya que en la mayor parte de los países en los que se han realizado estudios de potencia psicotrópica de cannabis se ha observado un aumento de las hospitalizaciones y las intoxicaciones por el consumo recreativo de cannabis basado en el aumento de la concentración del THC.

El Cannabidiol o CBD, compuesto al que se le atribuyen potencialidades terapéuticas, se detectó en una concentración de trazas y solamente en 4 muestras, esto concuerda con reportes internacionales muy recientes que señalan que la manipulación genética de la planta ha llevado a prácticamente la desaparición del CBD versus un aumento exponencial del THC, lo que se realiza con la finalidad de aumentar la potencia estupefaciente de la planta y hacerla potencialmente más adictiva al consumidor, en desmedro de sus posibles potencialidades terapéuticas, esta disminución brusca del CBD hace cuestionar la capacidad terapéutica del Cannabis incautado actualmente por las policías en nuestro país, ya que no se hace posible estandarizar una dosis para consumo con una efectividad y seguridad adecuadas sumado al bajo o incluso nulo contenido de CBD.

Según nuestro conocimiento este estudio es el más extenso realizado en Chile para el análisis de los tres cannabinoides en muestras de incautaciones, concuerda con la tendencia mundial al alza del THC en cannabis, ya que al comparar los datos obtenidos con publicaciones de 2019 donde el promedio de THC no superaba el 11% p/p, podemos observar el aumento de la concentración del componente psicoactivo, en contraposición a la disminución de los demás componentes de la planta (23).

Estos estudios permiten evidenciar tendencias en el uso de drogas, poder predecir riesgos y además mantener informada a la población respecto de la composición de las drogas de abuso que se utilizan en Chile.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio Público y Fiscalía Nacional, quienes mediante los Servicios de Salud del país enviaron las muestras analizadas en este estudio. Agradecer al Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) que mediante convenio de transferencia de recursos con el Instituto de Salud Pública

Referencias bibliográficas.

1. Repetto M. Toxicología de la Drogadicción. 1985.
2. Swift W, Wong A, Li KM, Arnold JC, McGregor IS. Analysis of Cannabis Seizures in NSW, Australia: Cannabis Potency and Cannabinoid Profile. *PLoS One*. 2013;8(7).
3. NODC. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. New York; 2009.
4. Cabral GA. Marijuana and Cannabinoids. Vol. 1, *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001. 61–85 p.
5. United Nations. Bulletin on Narcotics - Review of the world cannabis situation. Vol. LVIII, United Nations Office on Drugs and Crime. 2006. 1–113 p.
6. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *Br J Psychiatry*. 2001;178(FEB.):101–6.
7. Fraser AD, Worth D. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy- Δ -9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy- Δ -9-THC: Cannabinoid metabolites to creatinine ratio study IV. *Forensic Sci Int*. 2004 Jul 16;143(2–3):147–52.
8. Merve AO, Sobiecka P, Remeškevičius V, Taylor L, Saskoy L, Lawton S, et al. Metabolites of Cannabis Induce Cardiac Toxicity and Morphological Alterations in Cardiac Myocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
9. Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2012 Dec 5;367(1607):3216–28.
10. Netzahualcoyotzi C, Rodríguez-Serrano LM, Chávez-Hernández ME, Buenrostro-Jáuregui MH. Early consumption of cannabinoids: From adult neurogenesis to behavior. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 2;22(14).
11. Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. Vol. 59, *Clinical Chemistry*. 2013. p. 478–92.
12. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998;352(9140):1611–6.
13. Mena I, Dörr A, Viani S, Neubauer S, Gorostegui ME, Dörr MP, et al. Efectos del consumo de marihuana en escolares sobre funciones cerebrales demostrados mediante pruebas neuropsicológicas e imágenes de neuro-SPE. *Salud Ment*. 2013;36(5):367–74.
14. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: An update of the literature since 1996. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2004;28(5):849–63.
15. Chatkin JM, Zabert G, Zabert I, Chatkin G, Jiménez-Ruiz CA, de Granda-Orive JI, et al. Patología pulmonar asociada al consumo de marihuana. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(9):510–5.
16. Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(4):537–47.
17. Jaques SC, Kingsbury a, Henshcke P, Chomchai C, Clews S, Falconer J, et al. Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. *J Perinatol*. 2014;34(6):417–24.
18. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: An update of the literature since 1996. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2004;28(5):849–63.
19. Nourbakhsh M, Miller A, Gofton J, Jones G, Adeagbo B. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Reports of Fatal Cases. *J Forensic Sci*. 2019 Jan 1;64(1):270–4.
20. Cantillano V, Del Villar P, Contreras L, Martínez D, Zuzulich MS, Ramírez C, et al. Psychometric properties of the Spanish version of the Cannabis Use Problems Identification Test among Chilean university students: A validation study. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Jan 1;170:32–6.
21. Hazekamp A. Una evaluación del nivel de calidad del cannabis medicinal de los Países Bajos. *Cannabinoids*. 2006;1(1):1–9.
22. Madras BK. Tinkering with THC-to-CBD ratios in Marijuana.

Neuropsychopharmacology. 2019;44(1):215–6.

23. Duffau BE, Alcamán K. Analysis of three main cannabinoids in seized marijuana by densitometric high-performance thin-layer chromatography. *J Planar Chromatogr - Mod TLC*. 2019;32(4):343–6.

24. Group SW, Toxicology F, Methods V, Development M, Plan V, Validation R, et al. Scientific working group for forensic toxicology (SWGTOX) standard practices for method validation in forensic toxicology. *J Anal Toxicol*. 2013;37(7):452–74.

