

ORIGINAL

## Aproximación a la evaluación de la potencia de la resina de cannabis en Madrid: ¿Un riesgo para la salud?

### *An approach to the evaluation of the potency of cannabis resin in Madrid: A health hazard?*

INMACULADA SANTOS-ÁLVAREZ\*; PILAR PÉREZ-LLORET\*; JUNCAL GONZÁLEZ-SORIANO\*; MANUEL PÉREZ-MORENO\*.

\* Departamento de Anatomía y Embriología, Sección Departamental en Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España.

#### Resumen

El presente estudio investiga la concentración de Delta(9)-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN) en 60 muestras de resina de cannabis adquiridas en las calles de Madrid y su potencial riesgo para la salud del consumidor. Adicionalmente, estudiamos la posible asociación entre la potencia de las muestras y sus características organolépticas. El análisis de cannabinoides se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución (RP-HPLC-UV). Atendiendo al contenido en THC se estableció una escala de potencia para clasificar las muestras. El 76,7% de las muestras tenía un contenido en THC superior al 15%, esta potencia las cataloga como drogas de Grado I con “riesgo inaceptable” para la salud. El 36,7% de las muestras presentaron un contenido medio en THC del 28,8% (potencia muy alta). El contenido medio en CBD fue del 5% y el de CBN 1,74%; ambas ratios, CBD/THC y CBN/THC, mostraron una correlación negativa con la potencia. Al investigar la posible asociación entre potencia y características organolépticas, se observó que las muestras que presentaban a la vez una textura pegajosa, una elasticidad alta y un color marrón claro, tenían una potencia muy alta, con un contenido medio en THC del 28,7%. Nuestro estudio muestra que el contenido en THC de la mayoría de la resina de cannabis que puede adquirirse en Madrid es superior al 15% y supone un elevado riesgo para la salud. Adicionalmente, demostramos por primera vez que solo aquellas muestras con una potencia muy alta pueden asociarse directamente con ciertas características organolépticas.

**Palabras clave:** resina de cannabis, potencia del cannabis, THC, CBD, CBN

#### Abstract

The present study investigates the concentration of Delta (9)-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and cannabinol (CBN) in 60 samples of cannabis resin acquired on the streets of Madrid region and its potential danger to consumers' health. Additionally, we study the possible correlation between the potency of samples and their organoleptic characteristics. The analysis of cannabinoids was carried out using a high performance liquid chromatography (RP-HPLC-UV). To classify samples, a strength scale based on THC content was established. THC content in 76.7% of the samples was higher than 15%. This potency allows these samples to be classified as Schedule I or drugs with “unacceptable risk” for human health. THC content in 36.7% of the samples was 28.8% on average, which means very high potency. The mean CBD content was 5%, while the correlation between the CBD/THC ratio and potency was negative. The mean content of CBN was 1.74% and the CBN/THC ratio also showed a negative correlation in respect to potency. When investigating the possible correlation between sample potency and organoleptic characteristics, those samples which simultaneously presented sticky texture, high elasticity and light brown colour had very high potency, with an average THC content of 28.7%. Our study shows that the THC content of most of the cannabis that can be purchased in Madrid region is over 15% and poses a health hazard. Additionally, we demonstrate for the first time that only those samples with very high potency can be directly associated with certain organoleptic characteristics.

**Keywords:** cannabis resin, cannabis potency, THC, CBD, CBN

■ Recibido: Noviembre 2020; Aceptado: Noviembre 2020.

■ ISSN: 0214-4840 / E-ISSN: 2604-6334

#### ■ Enviar correspondencia a:

Inmaculada Santos Álvarez. Departamento de Anatomía y Embriología, Sección Departamental en Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 - Madrid, España. E-mail: inmasant@ucm.es

**E**l aumento de los efectos adversos que produce el consumo de cannabis ha generado una creciente preocupación en los últimos años. Esta droga, aunque ilegal en la mayoría de los países, es la droga de abuso más consumida en todo el mundo (Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito [UNODC], 2018). De hecho, en España, según el indicador de admisiones a tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas, el cannabis es la sustancia ilegal que causó un mayor número de primeras admisiones a tratamiento en centros ambulatorios, representando el 40,7% de éstas (Delegación del Gobierno de España para el Plan Nacional sobre Drogas, 2019). Así mismo, según el indicador de urgencias hospitalarias en consumidores de sustancias psicoactivas, se le relaciona con más del 40,1% de estas urgencias hospitalarias (Delegación del Gobierno de España para el Plan Nacional sobre Drogas, 2019).

La prevalencia de consumo de cannabis en España en el año 2017, entre adultos jóvenes (población entre los 15 y los 34 años) fue del 18,3% y la prevalencia entre los estudiantes de 15-16 años fue del 27%; valor muy superior a la media europea, con un 16% para este grupo de edad (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA], 2019). Entre los 35 países incluidos en dicho estudio podemos destacar a Chipre y Grecia con las prevalencias más bajas entre estudiantes de 15-16 años (7% y 9%, respectivamente), el 15% de Portugal, y las prevalencias más altas de Italia (27%) y Francia con una prevalencia del 31%.

El cannabis contiene más de 500 compuestos distintos, de los cuales aproximadamente 100 son cannabinoides. De estos últimos, los más relevantes, tanto por su elevada presencia como por los efectos que producen en el individuo, son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN); por ello son también los compuestos cuyo contenido es habitualmente estudiado en la mayoría de los trabajos (Dujourdy y Besacier, 2017; Niesink, Rigter, Koeter y Brunt, 2015; Pijlman, Rigter, Hoek, Goldschmidt y Niesink, 2005; Potter, Hammond, Tuffnell, Walker y Di Forti, 2018; Zamengo, Frison, Bettin y Sciarrone, 2014).

Los componentes activos del cannabis imitan los efectos de los cannabinoides endógenos, activando receptores cannabinoides específicos, en particular el CB1, que se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central (Bridgeman y Abazia, 2017; Matsuda, Lolait, Brownstein, Young y Bonner, 1990), y el CB2, localizado mayoritariamente en células relacionadas con la función inmune (Abrams y Guzman, 2015). Ambos son receptores de membrana de naturaleza proteica y asociados a la proteína G (Matsuda et al., 1990; Ramos Atance y Fernandez Ruiz, 2000).

El THC es el principio activo más importante y responsable de las propiedades psicoactivas de la planta (Casajuna Köguel, López-Pelayo, Balcells-Olivero, Colom y Gual, 2018; Gaoni y Mechoulam, 1964; Waller, 1971); por ello

también es el principal responsable del consumo recreativo de los derivados del cannabis. El contenido en esta sustancia se expresa como porcentaje de peso de producto y determina la potencia del cannabis (Niesink y van Laar, 2013). Un alto contenido en THC puede incrementar la ansiedad, la depresión y los síntomas psicóticos (Di Forti et al., 2009; Hall y Degenhard, 2009). Así mismo, investigaciones recientes indican que el consumo puntual de cannabis con un alto contenido en THC perjudica la capacidad cognitiva, en particular la memoria y el procesamiento emocional (Colizzi y Bhattacharyya, 2017).

Sin embargo, los efectos del cannabis en el ser humano no sólo dependen del contenido en THC, sino de la cantidad existente de otras sustancias y de la proporción entre ellas. Uno de estos compuestos es el CBD, siendo muy importante la ratio CBD/THC (Casajuna et al., 2018; Colizzi et al., 2017; Lafaye, Karila, Blecha y Benyamina, 2017; Niesink et al., 2013). En este sentido, estudios previos han demostrado que existe una relación directa entre el aumento de la potencia (THC) y el descenso de la concentración de CBD (ElSohly et al., 2016; Potter et al., 2018). Lógicamente, esta circunstancia puede tener implicaciones serias sobre la salud de los consumidores. Aunque el CBD carece de efectos psicoactivos, es el segundo principio más importante en la composición del cannabis. Proporciona un efecto sedante, relajante, antiemético y analgésico, lo que favorece su uso terapéutico (Leonart, 2018). Se asume que el CBD contrarresta, al menos en parte, alguno de los efectos dañinos del THC (Niesink et al., 2013), ya que promueve la relajación e incluso posiblemente proporcione algún efecto antipsicótico. Ciertas evidencias, aún limitadas, sugieren que la administración de CBD puede mejorar aspectos cognitivos en los usuarios de cannabis, aunque no en individuos con alteraciones neuropsiquiátricas (Colizzi et al., 2017). En consecuencia, un contenido menor de CBD hace que disminuya el efecto protector que genera este principio activo, en contraposición con los perjuicios inducidos por THC en el procesamiento emocional y la memoria (Colizzi et al., 2017).

Por su parte, el CBN es un compuesto que deriva de la oxidación del THC, producida por el paso del tiempo, o por unas inadecuadas condiciones de conservación. Puesto que el CBN no está presente en el producto fresco (Ross y ElSohly, 1997), es considerado como un producto primario de la degradación del THC, con un efecto psicoactivo hasta diez veces menor. Estas características hacen que la relación entre las concentraciones de CBN y THC (la ratio CBN/THC) se utilice como un indicador de la frescura de las muestras de cannabis o de su "edad" (Ross et al., 1997).

En España, la resina de cannabis (o hachís) es una droga de abuso ilegal y los consumidores la adquieren principalmente a través de la venta callejera o menudeo. Es obvio que este tipo de producto no está sujeto a ningún control de calidad, ni se monitoriza su potencia de manera rutinaria. Hay que tener en cuenta, además, que los consumidores de

hachís consideran algunas de sus características externas, como la textura, la elasticidad y el color, como indicadores de calidad, es decir, como un producto con una mayor potencia (lo que equivale a un mayor contenido en THC). Así, de acuerdo con la opinión de los usuarios, las muestras de color café, con una gran elasticidad y una textura pegajosa serían, en teoría, las de mejor calidad.

La venta callejera de cannabis en la Comunidad de Madrid ha sido objeto de un estudio previo, en el que se analizó el grado de adulteración y contaminación de las muestras (Pérez-Moreno, Pérez-Lloret, González-Soriano y Santos-Álvarez, 2019). Sin embargo, no se determinó ni la potencia de este tipo de muestras ni la posible relación entre su potencia y algunas de las características organolépticas valoradas por los consumidores, como son la textura, la elasticidad y el color. Por ello, el presente estudio extiende nuestro trabajo previo, investigando la concentración de los tres principales principios activos, es decir, THC, CBD y CBN de la resina de cannabis vendida en las calles en la Comunidad de Madrid y su potencial peligro para la salud de los consumidores. Adicionalmente, estudiamos la posible asociación entre la potencia de las muestras y sus características organolépticas.

## Materiales y Métodos

### Muestras

Se han analizado un total de 60 muestras de resina de cannabis adquiridas en la calle durante los 12 meses del año, a razón de 5 muestras al mes para, por una parte minimizar la posible variación estacional y, por otra, tratar de garantizar que la procedencia de las muestras sea de distintas partidas. Las muestras se recogieron en diferentes localidades de la Comunidad de Madrid (Madrid capital (n=17), zona Norte de la Comunidad (n=10), zona Sur (n=15), zona Este (n=10) y zona Oeste (n=8)) para conseguir una población lo más representativa posible. Aunque el número de muestras puede parecer un poco escaso, puede servir para una primera aproximación del estudio, teniendo en cuenta además la dificultad de conseguir unas muestras cuya venta no es legal.

Tras su adquisición, las muestras se guardaron en bolsas estériles y se almacenaron congeladas a -40°C hasta su posterior análisis, realizado en un periodo no superior a 15 días desde la adquisición. El primer paso consistió en evaluar, en cada caso, las características organolépticas de interés en este estudio, es decir, color, elasticidad y textura, para posteriormente analizar su contenido en cannabinoides: Delta(9)-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinoil (CBN). Dicho contenido se expresó como porcentaje de peso de resina de cannabis. El peso medio de las muestras fue de 6,9 g (rango: 4,9 - 9,9 g). El precio osciló entre los 20 y los 40 euros. Este detalle no resulta menor, ya que significa que la compra de cannabis en la Comunidad de Madrid puede ser accesible prácticamente a cualquier colectivo.

### Características organolépticas

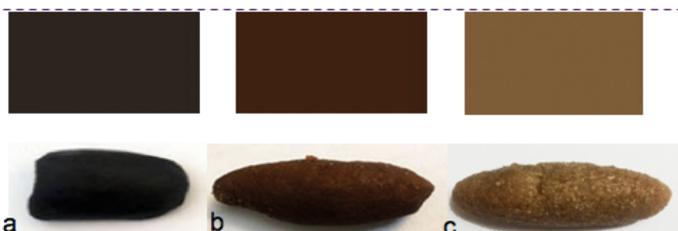
Para definir el color, se fijaron tres tonalidades del color marrón: oscuro, medio y claro. Para minimizar en lo posible el grado de subjetividad en la apreciación del color, cada muestra se comparó con la escala de color que aparece en la Figura 1. La elasticidad también se catalogó en tres niveles: nula, media o alta. Se consideró una elasticidad nula cuando la muestra se rompía a la mínima tracción; media si, al doblar la muestra, ésta era capaz de unirse por ambos extremos pero se fracturaba al volver a su posición inicial; y alta si, tras doblarla, era capaz de unirse por ambos extremos y volver a su posición inicial sin romperse. La textura se consideró como pegajosa, si tras una leve presión la muestra quedaba pegada a los dedos del guante o seca si la muestra no se adhería nada a los dedos.

### Análisis de cannabinoides por RP-HPLC-UV

Los componentes activos de las muestras (THC, CBN, CBD), así como sus formas ácidas o inactivas (THC-A y CBD-A), se analizaron de acuerdo al método recomendado por la *American Herbal Pharmacopeia* (ElSohly y Chandra, 2013). El método consta de tres pasos: 1) extracción de los compuestos con metanol, 2) control de calidad del método, y 3) identificación y cuantificación de los compuestos mediante técnicas cromatográficas.

Figura 1

Escala de color utilizada para clasificar las muestras de resina de cannabis:  
a) marrón oscuro; b) marrón medio; c) marrón claro



1. Para extraer los compuestos se añadieron 5 ml de metanol (metanol 99% LC, Sigma-Aldrich) a 50 mg de cada una de las muestras, previamente trituradas con un molinillo eléctrico durante 20 segundos a 3500 rpm. Esta mezcla se sometió a sonicación en un baño de ultrasonidos durante 15 minutos; seguidamente, se tamizó con un filtro de 0,45 µm de diámetro de poro. El extracto se analizó por cromatografía a esa concentración inicial y a las siguientes diluciones: a) 200 µl de la solución inicial diluidos hasta 1 ml con metanol; y b) 16 µl de la solución inicial diluidos hasta 1 ml con metanol.

Las muestras patrón de principios activos, o cannabinoides estándares de referencia (pureza=99%, Lipomed AG), para la calibración fueron: Δ<sup>9</sup>-THC (1 mg/ml en etanol y 50 mg/ml en etanol), CBN, CBD, THC-A y CBD-A (1 mg/ml en etanol).

2. Como control de calidad del método se utilizaron varios parámetros: para comprobar la linealidad de la respuesta cromatográfica ( $r^2 \geq 0,99$ ) se usó el coeficiente de correlación de cada extracto y sus diluciones; el límite de cuantificación (LOQ) para los compuestos fue 0,1 µg/ml; la desviación estándar diaria relativa (intra e inter-día) (%RSD) para los tiempos de retención y áreas bajo picos fue  $\leq 5\%$ ; finalmente, la recuperación de muestras fue  $\geq 95\%$ .

3. Análisis de cannabinoides por RP-HPLC-UV: el análisis de THC, CBD y CBN se llevó a cabo mediante un sistema de cromatografía líquida de alta resolución con una columna con módulo de calor (Jasco Co-2060 Plus Intelligent Column Thermostat), una bomba de gradiente de baja presión cuaternaria (Jasco pump PU 2089 Plus Intelligent) y un sistema automático de inyección de muestras (Jasco AS-2057 Plus Intelligent Sampler), acoplado a un detector ultravioleta/visible (Jasco UV-2075 Plus Intelligent UV/Vis Detector). La separación cromatográfica de los compuestos se realizó

mediante una columna C18 Agilent 5µm 150 x 46 mm. Para cada muestra, se inyectaron en el sistema 10 µl del extracto a la concentración inicial, así como de las dos diluciones. Durante todo el ensayo, la elución desde la columna se alcanzó mediante un gradiente lineal de elución (tiempo total 20 minutos) desde una mezcla de agua (LC grade, Panreac) y acetonitril (LC grade, Sigma-Aldrich) en proporción 90%:10% hasta una mezcla final en proporción 10%:90%. El módulo de calor de la columna se mantuvo a 35°C.

La concentración total de THC y CBD fue la suma de sus formas ácidas más sus formas descarboxiladas. El CBN, al ser un producto obtenido por la degradación del THC, se genera de forma neutra (Fig. 2).

### Valoración de la potencia de las muestras

Para valorar la potencia de las muestras hemos seguido la escala de riqueza en THC publicada por el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses [INTCF] (2013). De esta forma, hemos clasificado la resina de cannabis como de: potencia muy alta (THC > 25%); potencia alta (20% < THC ≤ 25%); potencia media (15% < THC ≤ 20%); potencia baja (10% < THC ≤ 15%); y potencia muy baja (5% < THC ≤ 10%).

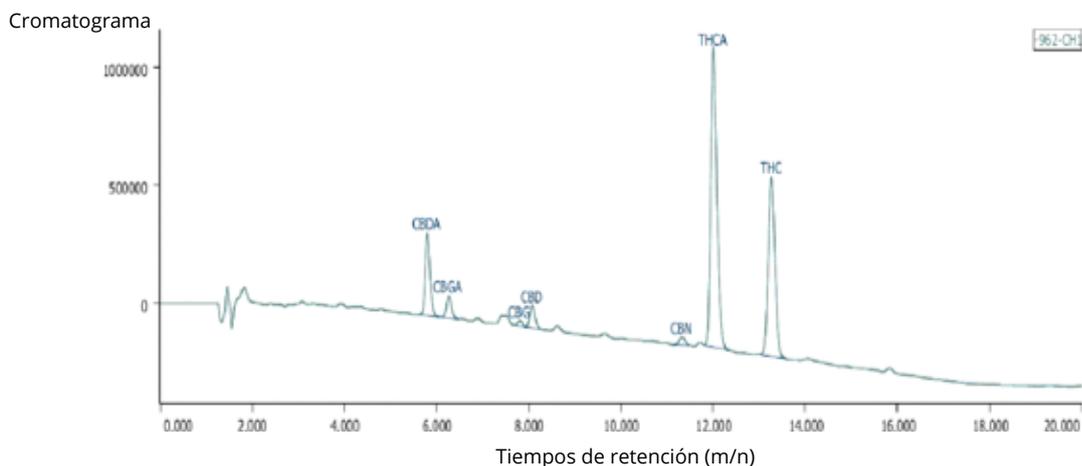
### Análisis estadístico

Todos los datos se registraron en una base de datos con el programa Excel. El análisis estadístico se realizó con el programa SAS 9.4.

Las variables cualitativas (color, elasticidad y textura) se expresaron con tablas de distribución de frecuencias y porcentajes. En las variables cuantitativas (concentración de THC, CBD y CBN), se registró el número de casos (n), la media, la desviación estándar (DE) y los valores mínimo y máximo.

La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la Chi cuadrado de Pearson (comparación de

Figura 2  
Cromatograma de una muestra real analizada



porcentajes) o el test exacto de Fisher (en caso de frecuencias demasiado bajas para alguna categoría).

La relación entre variables cualitativas dicotómicas (textura: seca o pegajosa) y variables ordinales (Ej.: elasticidad: nula=0, media=1, alta=2; escala de potencia) se evaluó mediante el test de suma de rangos de Wilcoxon.

La relación entre variables cualitativas con más de dos niveles (ej.: color) y variables ordinales se evaluó mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En caso de resultar significativo, se utilizó un test de comparaciones múltiples no paramétricas.

La relación entre variables cualitativas y numéricas se evaluó con los mismos test que para las ordinales (Wilcoxon y Kruskal-Wallis) dada la importante falta de ajuste a la distribución normal apreciada en las variables numéricas estudiadas.

Finalmente, para determinar la relación entre variables cuantitativas y ordinales (Ej.: escala de potencia) se calculó el coeficiente de correlación de rangos de Spearman.

En todos los análisis se estableció un nivel de confianza del 95%, es decir, niveles de significación de  $p < 0,05$ .

## Resultados

La distribución de las muestras de resina de cannabis según la escala de potencia, así como su contenido medio en THC, CBD y CBN y las respectivas ratios CBD/THC y CBN/THC se muestran en la Tabla 1. Como se puede observar, el 76,7% de las muestras presentaban un contenido medio en THC superior al 15%, distribuido de la siguiente manera: un 36,7% de las muestras tenían una potencia muy alta ( $n=22$ ), un 20% ( $n=12$ ) mostraba una potencia alta, mientras que otro 20% ( $n=12$ ) se consideraron como de una potencia media. Por lo que respecta al contenido de CBD, resulta interesante observar que aquellas muestras que presentaban una potencia muy alta, también eran

las que más contenido presentaban de esta sustancia, hasta una media del 6,1%; por el contrario, aquellas muestras con una potencia muy baja fueron las que tenían un contenido en CBD más escaso, con un valor medio del 3,1%. Sin embargo, la ratio CBD/THC presentaba una correlación negativa con respecto a la potencia. En cuanto al contenido de CBN, las muestras más potentes fueron las que tenían un valor medio inferior, concretamente de un 0,68%, mientras que la cantidad mayor, hasta un 4%, se relacionaba directamente con aquellas menos potentes. La ratio CBN/THC, que hace referencia a la frescura de la muestra, también mostró una correlación negativa con respecto a la potencia de las muestras, con rango desde 0,024 (en muestras de muy alta potencia) hasta 0,490 (en muestras de muy baja potencia) (Tabla 1).

La Tabla 2 relaciona la potencia de las muestras con cada una de las características organolépticas de interés en este estudio: textura, elasticidad y color. Se observó que la mayor parte de las muestras con una textura pegajosa (56,7%), elasticidad alta (94,4%) y color marrón claro (81,2%) presentaban una potencia muy alta. Además, ninguna muestra con elasticidad alta y color marrón claro presentaba potencia muy baja; en el caso de la textura, sí encontramos una muestra con textura pegajosa y potencia muy baja. Sin embargo, en la Tabla 2 también llama la atención que un elevado porcentaje de muestras con textura seca, elasticidad nula o media y color marrón oscuro o medio presentaban potencia alta o media. De otra parte, al analizar el contenido medio en THC de las muestras en función de sus características organolépticas (Tabla 3) se observa que las muestras con las tres características, textura pegajosa, elasticidad alta y color marrón claro, presentaban un contenido medio en THC del 23,1%, 28,1% y 27%, respectivamente, superior al detectado en el resto de muestras con otras características. Como puede observarse, el contenido medio en CBD de las muestras con estas tres características también fue

**Tabla 1**

Contenido medio (%) de THC, CBD, CBN y ratios CBD/THC y CBN/THC de las muestras de resina de cannabis en función de la escala de potencia

Potencia nº (%)	THC (%)		CBD (%)		CBN (%)		ratio CBD/ THC		ratio CBN/ THC	
	Media ± DE	Rango	Media ± DE	Rango	Media ± DE	Rango	Media ± DE	Rango	Media ± DE	Rango
Muy alta 22 (36,7)	28,8 ± 2,2	25,3 - 33,0	6,1 ± 1,0	4,2 - 8,8	0,68 ± 0,6	0,2 - 3,2	0,21 ± 0,0	0,2 - 0,3	0,024 ± 0,02	0,006 - 0,107
Alta 12 (20)	22,8 ± 1,9	20,0 - 25,0	5,2 ± 1,6	3,0 - 8,0	1,51 ± 0,7	0,2 - 2,3	0,23 ± 0,1	0,2 - 0,4	0,069 ± 0,04	0,008 - 0,115
Media 12 (20)	18,3 ± 1,1	15,0 - 19,2	4,6 ± 1,3	3,0 - 7,0	2,32 ± 1,0	0,7 - 3,8	0,25 ± 0,1	0,2 - 0,4	0,129 ± 0,06	0,037 - 0,211
Baja 10 (16,7)	11,7 ± 1,0	10,2 - 14,0	3,7 ± 0,9	2,3 - 5,0	2,73 ± 0,8	1,8 - 4,3	0,32 ± 0,1	0,2 - 0,5	0,235 ± 0,07	0,167 - 0,391
Muy baja 4 (6,7)	8,4 ± 1,4	6,6 - 9,5	3,1 ± 1,4	1,7 - 4,6	,00 ± 0,6	3,5 - 4,5	0,36 ± 0,2	0,2 - 0,5	0,490 ± 0,14	0,368 - 0,682
Promedio	21,3 ± 7,3	6,6 - 33,0	5,0 ± 1,5	1,7 - 8,8	1,74 ± 1,2	0,2 - 4,5	0,25 ± 0,1	0,2 - 0,5	0,120 ± 0,14	0,006 - 0,682

Nota. THC:  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol; CBN: cannabinol. Escala de potencia: potencia muy alta: THC > 25 %; potencia alta: 20% > THC ≤ 25%; potencia media: 15% > THC ≤ 20%; potencia baja 10% > THC ≤ 15%; potencia muy baja: 5% > THC ≤ 10%.

mayor que el encontrado en el resto de muestras con otras características organolépticas (excepto en la textura). Otro dato interesante es que en la ratio CBD/THC, cuando se consideran las tres características organolépticas de interés, no se observan diferencias con significación estadística. Sin embargo, cuando se calcula la ratio CBN/THC, sólo en el caso de la textura el valor resulta ser no significativo.

Aquellas muestras que reunían simultáneamente las tres características (textura pegajosa, elasticidad alta y color marrón claro, n=11) presentaron un mayor contenido de THC (28,7%) y menor contenido de CBN (0,89%) que el resto de las muestras (n=49; THC 19,2% y CBN 1,93%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

**Tabla 2**

*Distribución de las muestras (número y porcentaje) de resina de cannabis en la escala de potencia en función de sus características organolépticas*

Características organolépticas(n)	Potencia n (%)					valor P
	Muy alta	Alta	Media	Baja	Muy baja	
<b>Textura</b>						
seca (30)	5 (16,7)	9 (30)	10 (33,3)	3 (10)	3 (10)	<0,05
pegajosa (30)	17 (56,7)	3 (10)	2 (6,7)	7 (23,3)	1 (3,3)	
<b>Elasticidad</b>						
nula (22)	2 (9,1)	6 (27,3)	8 (36,4)	3 (13,6)	3 (13,6)	<0,0001
media (20)	3 (15)	6 (30)	4 (20)	6 (30)	1 (5)	
alta (18)	17 (94,4)	0	0	1 (5,6)	0	
<b>Color</b>						
marrón oscuro (26)	4 (15,4)	6 (23,1)	6 (23,1)	6 (23,1)	4 (15,4)	<0,0005
marrón medio (18)	5 (27,8)	5 (27,8)	4 (22,2)	4 (22,2)	0	
marrón claro (16)	13 (81,2)	1 (6,2)	2 (12,5)	0	0	

Nota. THC: Δ9-tetrahidrocannabinol. Potencia muy alta: THC > 25 %; potencia alta: 20% > THC ≤ 25%; potencia media: 15% > THC ≤ 20%; potencia baja 10% > THC ≤ 15%; potencia muy baja: 5% > THC ≤ 10%.

**Tabla 3**

*Comparación del contenido medio (%) de THC, CBD, CBN y ratios CBD/THC y CBN/THC de las muestras de resina de cannabis en función de sus características organolépticas*

Características organolépticas (n)	THC (%)		CBD (%)		CBN (%)		ratio CBD/ THC			
	media ± DE	p	media ± DE	p	media ± DE	p	media ± DE	p	media ± DE	p
<b>Textura</b>										
seca (30)	19,5 ± 6,1	<0,05	4,80 ± 1,46	NS	1,84 ± 1,14	NS	0,26 ± 0,09	NS	0,13 ± 0,14	NS
pegajosa (30)	23,1 ± 8,0		5,29 ± 1,62		1,64 ± 1,34		0,25 ± 0,08		0,11 ± 0,13	
<b>Elasticidad</b>										
nula (22)	18,1 ± 6,2	<0,0001 <sup>a</sup>	4,42 ± 1,31	<0,005 <sup>a</sup>	2,26 ± 1,15	<0,0005 <sup>a</sup>	0,26 ± 0,07	NS	0,17 ± 0,16	<0,0005 <sup>a</sup>
media (20)	18,6 ± 6,2	<0,0001 <sup>b</sup>	4,84 ± 1,67	<0,05 <sup>b</sup>	1,93 ± 1,24	<0,01 <sup>b</sup>	0,28 ± 0,11		0,14 ± 0,13	<0,005 <sup>b</sup>
alta (18)	28,1 ± 4,8		6,02 ± 1,22		0,89 ± 0,90		0,22 ± 0,05		0,04 ± 0,07	
<b>Color</b>										
marrón oscuro (26)	18,0 ± 7,5	<0,0005 <sup>c</sup>	4,26 ± 1,30	<0,005 <sup>c</sup>	2,42 ± 1,30	<0,0001 <sup>c</sup>	0,26 ± 0,09	NS	0,19 ± 0,17	<0,00005 <sup>c</sup>
marrón medio (18)	20,9 ± 6,5	<0,01 <sup>d</sup>	5,47 ± 1,54		1,53 ± 0,93		0,28 ± 0,09		0,09 ± 0,07	
marrón claro(16)	27,0 ± 3,9		5,83 ± 1,41		0,86 ± 0,75		0,22 ± 0,05		0,03 ± 0,03	

Nota. THC: Δ9-tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol; CBN: cannabiol. a: Elasticidad alta versus elasticidad nula; b: elasticidad alta versus elasticidad media; c: color marrón oscuro versus color marrón claro; d: color marrón medio versus color marrón claro.

**Tabla 4**

*Comparación del contenido medio (%) de THC, CBD, CBN y ratios CBD/THC y CBN/THC entre los grupos de muestras de resina de cannabis*

Grupos nº (%)	THC (%)		CBD (%)		CBN (%)		CBD/THC ratio		CBN/THC ratio	
	media ± DE	rango	media ± DE	rango	media ± DE	rango	media ± DE	rango	media ± DE	rango
Grupo 1 11 (18,3)	28,7 ± 2,2 <sup>a</sup>	25,5 – 33,0	6,0 ± 1,1 <sup>b</sup>	4,2 – 8,0	0,89 ± 0,86 <sup>b</sup>	0,30 – 3,20	0,210 ± 0,047	0,150 – 0,308	0,031 ± 0,029 <sup>c</sup>	0,009 – 0,107
Grupo 2 49 (81,7)	19,6 ± 7,0	6,6 – 33,0	4,8 ± 1,6	1,7 – 8,8	1,93 ± 1,24	0,20 – 4,50	0,262 ± 0,088	0,150 – 0,500	0,140 ± 0,141	0,006 – 0,682

Nota. Grupo 1: muestras con textura pegajosa, elasticidad alta y color marrón claro simultáneamente. Grupo 2: resto de muestras. THC: Δ9-tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol; CBN: cannabiol. a: p<0,0005; b: p<0,05; c: p<0,005.

## Discusión

En este trabajo hemos estudiado la potencia de la resina de cannabis que puede adquirirse por menudeo en la Comunidad de Madrid. Las muestras de resina de cannabis analizadas en el presente trabajo se recogieron distanciando tanto el lugar como el momento de la adquisición. De este modo, se garantizaba que las muestras no pertenecían a la misma remesa o al mismo vendedor. Por ello, consideramos que este muestreo puede ofrecer una idea bastante aproximada de la potencia de la resina de cannabis que se consume en la Comunidad de Madrid. Cabe señalar que se trata del primer estudio de este tipo llevado a cabo en la Comunidad.

Para ello, se ha tomado como referencia la escala de calidad publicada por el INTCF (2013). Sin embargo, en el presente estudio no se ha utilizado el término “riqueza en THC”, sino que se ha preferido el término “potencia”, que en nuestra opinión expresa mejor el poder, aunque en este caso sea negativo, que tiene una muestra con alto contenido en THC. Las muestras fueron clasificadas según su contenido en este compuesto como de potencia muy alta, potencia alta, potencia media, potencia baja y potencia muy baja.

En el análisis de las concentraciones de THC, CBD y CBN es muy importante tener en cuenta el tipo de derivado cannábico que se analiza (marihuana, sin semilla, resina de cannabis, cannabis importado, cultivo nacional...) (INTCF, 2013; Niesink et al., 2015; Pijlman et al., 2005; Potter et al., 2018; Zamengo et al., 2014). Sin embargo, debido al incremento en el contenido en THC del cannabis y al mayor conocimiento sobre los riesgos que produce en la salud de los consumidores, especialmente en los jóvenes, se ha sugerido reclasificar las formas de cannabis potente (con un contenido en THC superior al 15%) como drogas de Grado I, es decir, drogas “con riesgo inaceptable” para la salud, equiparándolas a la heroína y la cocaína (Niesink et al., 2015; Van Laar, Nan der Pol y Niesink, 2016). En nuestro trabajo se muestra que la resina de cannabis (o hachís) adquirida en las calles de Madrid presenta un elevado contenido medio en THC. Hay que destacar que no se trata de un valor aislado, sino que es una cifra muy similar a la que reflejan estudios previos llevados a cabo en otras regiones de España (Asociación Vasca de Personas Usuaras de Drogas para la Reducción de Riesgos [Ai Laket], 2016; Energy Control, 2016) o en Francia (Dujourdy et al., 2017), lo que refrendaría nuestros resultados. Un dato de nuestro estudio que resulta de especial relevancia es que las tres cuartas partes de las muestras, tienen un contenido en THC superior al 15%. Es decir, estarían dentro del Grupo I o drogas con “riesgo inaceptable” para la salud. A destacar además que más de un tercio de estas muestras presentaron una potencia muy alta (con un contenido en THC superior al 25%). Estos datos son muy superiores a los encontrados en otros países de Europa, tales como

Italia y Holanda, en los que refieren un contenido medio en THC de las muestras de resina de cannabis de 8,9% y 16,5%, respectivamente (Niesink et al., 2015; Zamengo et al., 2014). Es decir, el cannabis que se puede adquirir y consumir en la Comunidad de Madrid resultaría más perjudicial para los consumidores que el que puede adquirirse en otros países de la Comunidad Europea. No obstante, en los últimos años se ha observado un incremento generalizado en la potencia de las muestras de cannabis (Dujourdy et al., 2017; ElSohly et al., 2016; Potter et al., 2018); por tanto, los distintos años en los que se realizaron los diferentes estudios podrían explicar, al menos en parte, el mayor contenido en THC de las muestras de resina de cannabis analizadas en el presente estudio respecto al encontrado en otros países europeos.

Los efectos psicológicos adversos inducidos por el THC pueden ser parcialmente contrarrestados por el contenido en CBD de las muestras de cannabis (Casajuana et al., 2018; Colizzi et al., 2017; Lafaye et al., 2017; Niesink et al. 2013). Por ello, a la hora de estimar el riesgo de efecto psicótico del cannabis es importante determinar la ratio CBD/THC. Con esta consideración, podría pensarse que una resina de cannabis con una ratio CBD/THC próxima a la unidad sería menos perjudicial para el consumidor que una con valores inferiores. Nuestros resultados indican que cuanto más potente es una muestra, menor es su ratio CBD/THC e, incluso, las muestras con potencia media tienen una ratio muy inferior a la unidad. Estos datos, sumados al elevado contenido en THC de las muestras, sugieren que el cannabis que se puede adquirir en distintos puntos de la Comunidad de Madrid tendría un impacto negativo muy significativo sobre la salud del consumidor habitual. No hemos encontrado estudios que analicen el contenido en THC, CBD y CBN de la resina de cannabis consumida en la Comunidad de Madrid, pero sí existen estudios previos llevados a cabo en España (Ai Laket, 2016; Energy Control, 2016) que recogen unos valores parecidos para el hachís que se vende en otras Comunidades Autónomas, lo que vendría a ratificar la elevada potencia del cannabis que se vende en el país y el peligro potencial que esto supone para los consumidores españoles.

Si el consumo sostenido de cannabis puede tener efectos muy nocivos para la salud de los usuarios habituales, este problema se ve incrementado a medida que baja la edad de los consumidores. Niesink et al. (2013) llamaron la atención sobre las alteraciones psicológicas permanentes que el uso recreativo de cannabis puede causar en adolescentes. En el caso de España, como ya se ha descrito en la introducción, la prevalencia del uso del cannabis entre estudiantes españoles de 15-16 años es mayor que la media europea (EMCDDA, 2019). En este sentido, el informe de la Delegación del Gobierno de España para el Plan Nacional sobre Drogas (2019), basado en el Sistema Estatal de Indicadores sobre Toxicomanías, establece que, entre

los menores de 18 años, el cannabis se mantiene como la droga responsable de la casi totalidad de las admisiones a tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas en centros ambulatorios, representando el 96,6% de estas admisiones. De otra parte, en adolescentes se han analizado las experiencias psicóticas atenuadas en relación con el consumo de cannabis, encontrando que su consumo aumenta el riesgo de psicopatología comórbida (Fonseca-Pedrero, Lucas-Molina, Pérez-Albéniz, Inchausti y Ortuño-Sierra, 2020). Estudios similares, también realizados en adolescentes, observan que síntomas tales como la depresión o la ansiedad median parcialmente entre el consumo de cannabis y las experiencias psicóticas (Bourque, Afzali, O'Leary-Barrett y Conrod, 2017; Reeves et al., 2014). Sin embargo, al intentar establecer una asociación entre el consumo de cannabis y las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia y primeros episodios psicóticos, se ha observado una gran disparidad en los resultados publicados, que impiden alcanzar conclusiones relevantes al respecto (García Álvarez, Gomar, García-Portilla y Bobes, 2019). En definitiva, los resultados de nuestro estudio apoyan la opinión de los responsables sanitarios, en el sentido de que el cannabis no es una droga de abuso inocua, sino que se trata de una sustancia altamente peligrosa, que agrava su efecto en determinados colectivos.

El CBN es un derivado de la degradación del THC. Por tanto, su contenido en el producto cannábico fresco es mínimo. De hecho, es posible estimar la frescura o "edad" de los productos cannábicos basándose en la concentración relativa de CBN con respecto a THC (Ross et al., 1997). Así, las muestras de cannabis con una ratio CBN/THC menor de 0,013 tendrían menos de seis meses de antigüedad, y aquellas con una ratio entre 0,04 y 0,08 tendrían entre uno y dos años (Ross et al., 1997). Según este criterio sólo las muestras con potencia muy alta podrían considerarse frescas en nuestro análisis, con una edad estimada de entre seis meses y un año. Las muestras de potencia alta tendrían entre uno y dos años y, el resto de nuestras muestras (con potencias media, baja o muy baja) tendrían al menos dos años de antigüedad. Especialmente significativo es el hecho de que las muestras con potencia alta y media, a pesar de no poderse considerar como frescas, presentaron valores de THC superiores al 15%. Estos datos corroborarían la alta potencia de las muestras de cannabis que se pueden adquirir en la Comunidad de Madrid.

Determinadas características organolépticas del cannabis como su color, elasticidad y textura son utilizadas habitualmente por los consumidores para hacer una estimación subjetiva de la calidad (potencia) de las muestras, de tal manera que aquellas muestras con una textura pegajosa, elásticas y de color oscuro serían las de mejor calidad. Sin embargo, no existen estudios previos que analicen de manera objetiva la posible relación entre la potencia de las mues-

tras y sus características organolépticas. Los resultados de este estudio indican que únicamente en el caso de las muestras con una potencia muy alta existe una asociación con una textura pegajosa y una elasticidad alta. Curiosamente, y en contra de la creencia general entre los consumidores (Hachís: cómo reconocer su buena calidad, 2017), son las muestras de color marrón claro y no las muestras de color oscuro, las que tienen una potencia más alta. De hecho, las muestras que reunían simultáneamente las tres características (textura pegajosa, elasticidad alta y color marrón claro) presentaron un contenido de THC significativamente mayor que el resto de las muestras. No obstante, hay que hacer notar que se observan elevados porcentajes de muestras con potencia alta que también presentan textura seca, elasticidad nula y color marrón oscuro. Por tanto, a excepción de aquellas muestras con potencia muy alta, no podemos concluir que la textura, la elasticidad y el color sean características útiles para utilizarlas como criterios en los que basarse para estimar la calidad/potencia de la resina de cannabis.

## Conclusiones

El presente estudio indica que la mayoría de la resina de cannabis que puede adquirirse en la Comunidad de Madrid tiene contenido en THC superior al 15%. Este dato junto a los bajos valores de la ratio CBD/THC ponen de manifiesto que el cannabis no es una sustancia inocua y su consumo, tanto habitual como ocasional, representa un elevado riesgo para la salud. En especial si se trata de adolescentes, cuyo consumo en nuestro país alcanza niveles más altos que en el resto de Europa. Por este motivo, las autoridades españolas deberían considerar establecer programas sistemáticos que monitoricen la potencia del cannabis que se pone a disposición de los consumidores y evaluar las consecuencias negativas del consumo de productos cannábicos de alta potencia. Asimismo, las características textura pegajosa, elasticidad alta y color marrón claro de las muestras sólo serían útiles para estimar la calidad/potencia de la resina de cannabis cuando concurren las tres simultáneamente.

## Aportaciones

Inmaculada Santos-Álvarez, Pilar Pérez-Lloret, Juncal González-Soriano y Manuel Pérez Moreno diseñaron el estudio. Manuel Pérez Moreno adquirió y analizó las muestras. Inmaculada Santos-Álvarez, Manuel Pérez-Moreno y Pilar Pérez-Lloret hicieron la primera redacción del manuscrito. Inmaculada Santos-Álvarez y Juncal González-Soriano analizaron e interpretaron los datos y realizaron la edición y revisión crítica del artículo. Todos los autores aprobaron el documento final.

## Reconocimientos

A Ricardo García Mata, del Departamento de Apoyo a la Investigación y a la Docencia de los Servicios Informáticos de la Universidad Complutense de Madrid, por su ayuda con el análisis estadístico de los datos (SAS 9.4).

Esta investigación no ha recibido ningún tipo de subvención de organismos públicos o privados, ni de ninguna organización sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Abrams, D. I. y Guzman, M. (2015). Cannabis in cancer care. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 97, 575-586. doi:10.1002/cpt.108.
- Asociación Vasca de Personas Usuaras de Drogas para la Reducción de Riesgos (Ai Laket). (2016). *Informe de composición de drogas ilícitas 2015*. [http://www.ailaket.com/?page\\_id=19/informes](http://www.ailaket.com/?page_id=19/informes).
- Bourque, J., Afzali, M. H., O'Leary-Barrett, M. y Conrod, P. (2017). Cannabis use and psychotic-like experiences trajectories during early adolescence: The coevolution and potential mediators. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 58, 1360-1369. doi:10.1111/jcpp.12765.
- Bridgeman, M. B. y Abazia, D. T. (2017). Medicinal cannabis: History, pharmacology, and implications for the acute care setting. *Pharmacy and Therapeutics*, 42, 180-188.
- Casajñana Köguel, C., López-Pelayo, H., Balcells-Olivero, M. M., Colom, J. y Gual, A. (2018). Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: A systematic review. *Adicciones*, 30, 140-151. doi:10.20882/adicciones.858.
- Colizzi, M. y Bhattacharyya, S. (2017). Does cannabis composition matter? Differential effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human cognition. *Current Addiction Reports*, 4, 62-74. doi:10.1007/s40429-017-0142-2.
- Delegación del Gobierno de España para el Plan Nacional sobre Drogas. (2019). *Memoria del Plan Nacional sobre Drogas 2017*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Secretaría de Estado de Servicios Sociales. [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/pnsd/memorias/docs/2019\\_MEMORIA\\_2017.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/pnsd/memorias/docs/2019_MEMORIA_2017.pdf).
- Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T. R.,... Murray, R. M. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 195, 488-491. doi:10.1192/bjp.bp.109.064220.
- Dujourdy, L. y Besacier, F. (2017). A study of cannabis potency in France over a 25 year period (1996-2016). *Forensic Science International*, 272, 72-80. doi:10.1016/j.forsciint.2017.01.007.
- ElSohly, M. y Chandra, S. (Eds.) (2013). *Analytical HPLC*. Scotts Valley, CA: American Herbal Pharmacopoeia.
- ElSohly, M. A., Mehmedic, Z., Foster, S., Gon, C., Chandra, S. y Church, J.C. (2016). Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014): Analysis of current data in the United States. *Biological Psychiatry*, 79, 613-619. doi:10.1016/j.biopsych.2016.01.004.
- Energy Control. (2016). *Informe 2015*. ONG Asociación Bienestar y Desarrollo: Servicio de Análisis de Sustancias. <https://energycontrol.org/mediateca/>.
- European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2019). *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs: Spain, country drug report*. Lisboa, Portugal: EMCDDA. [http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/spain/key-statistics\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/spain/key-statistics_en).
- Fonseca-Pedrero, E., Lucas-Molina, B., Pérez-Albéniz, A., Inchausti, F. y Ortuño-Sierra, J. (2020). Psychotic-like experiences and cannabis use in adolescents from the general population. *Adicciones*, 32, 41-51. doi:10.20882/adicciones.1149.
- Gaoni, Y. y Mechoulam, H. R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646-1647. doi:10.1021/ja01062a046.
- García Álvarez, L., Gomar, J. J., García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2019). Cannabis use and cognitive impairment in schizophrenia and first-episode psychosis. *Adicciones*, 31, 89-94. doi:10.20882/adicciones.1328.
- Hachís: cómo reconocer su buena calidad. (2017). Santiago, Chile: Revista Cñamo. <https://www.canamo.cl/2019/01/11/>.
- Hall, W. y Degenhard, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*, 374, 1383-1391. doi:10.1016/S0140-6736(09)61037-0.
- Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCT). (2013). *Escala de calidad de la resina de Cannabis. Informe anual*. Madrid: Ministerio de Justicia. [https://www.mjusticia.gob.es/cs/Satellite/Portal/1292430763728?blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadername2=Grupo&blobheadervalue1=attachment%3B+filename%3DMemoria\\_INTCF\\_2013.PDF&blobheadervalue2=INTCF](https://www.mjusticia.gob.es/cs/Satellite/Portal/1292430763728?blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadername2=Grupo&blobheadervalue1=attachment%3B+filename%3DMemoria_INTCF_2013.PDF&blobheadervalue2=INTCF).
- Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L. y Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19, 309-316.
- Leonart, E. (2018). ¿Cuál es la diferencia entre índica y sativa? *El Salto* [Blog]. <https://www.elsaltodiario.com/nekwo-blog/cual-es-la-diferencia-entre-indica-y-sativa>.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C. y Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid

- receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561-564. doi:10.1038/346561a0.
- Niesink, R. J., Rigter, S., Koeter, M. W. y Brunt, T. M. (2015). Potency trends of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15. *Addiction*, 110, 1941-1950. doi:10.1111/add.13082.
- Niesink, R. J. y van Laar, M. W. (2013). Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? *Frontiers in Psychiatry*, 4, 130. doi:10.3389/fpsy.2013.00130.
- Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). (2018). *Informe mundial sobre las Drogas 2018*. UNODC Research. [https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18\\_ExSum\\_Spanish.pdf](https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_ExSum_Spanish.pdf)
- Pérez-Moreno, M., Pérez-Lloret, P., González-Soriano, J. y Santos-Álvarez, I. (2019). Cannabis resin in the region of Madrid: Adulteration and contamination. *Forensic Science International*, 298, 34-38. doi:10.1016/j.forsci-int.2019.02.049.
- Pijlman, F. T., Rigter, S. M., Hoek, J., Goldschmidt, H. M. y Niesink, R. J. (2005). Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addiction Biology*, 10, 171-180. doi:10.1080/13556210500123217.
- Potter, D. J., Hammond, K., Tuffnell, S., Walker, C. y Di Forti, M. (2018). Potency of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids in cannabis in England in 2016: Implications for public health and pharmacology. *Drug Testing and Analysis*, 10, 628-635. doi:10.1002/dta.2368.
- Ramos Atance, J. A. y Fernandez Ruiz, J. J. (2000). Sistema cannabinoide endógeno: Ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones*, 12 (Supl. 2), 59-81. doi:10.20882/adicciones.672.
- Reeves, L. E., Anglin, D. M., Heimberg, R. G., Gibson, L. E., Fineberg, A. M., Maxwell, S. D.,... Ellman, L. M. (2014). Anxiety mediates the association between cannabis use and attenuated positive psychotic symptoms. *Psychiatry Research*, 218, 180-186. doi:10.1016/j.psychres.2014.03.040.
- Ross, S. y ElSohly, M. A. (1997). CBN and D9-THC concentration ratio as an indicator of the age of stored marijuana samples. *Bulletin on Narcotics*, 49, 139-147.
- Van Laar, M., Nan der Pol, P. y Niesink, R. (2016). Limitations to the Dutch cannabis toleration policy. Assumptions underlying the reclassification of cannabis above 15% THC. *International Journal of Drug Policy*, 34, 58-64. doi:10.1016/j.drugpo.2016.02.011.
- Waller, C. W. (1971). Chemistry of marihuana. *Pharmacological Reviews*, 23, 265-271.
- Zamengo, L., Frison, G., Bettin, C. y Sciarrone, R. (2014). Variability of cannabis potency in the Venice area (Italy): A survey over the period 2010-2012. *Drug Testing and Analysis*, 6, 46-51. doi:10.1002/dta.1515.