

TRABAJO ORIGINAL

Cuantificación de cannabinoides y acetato de vitamina E en cartuchos para vaporizar incautados en Chile

Quantification of cannabinoids and vitamin E acetate in vape cartridges seized in Chile

Alcamán Pantoja, Katherine Elena*¹; Duffau Garrido, Boris Etienne¹; Cavieres Fernandez, María Fernanda²

¹Laboratorio Análisis Ilícitos, Instituto de Salud Pública de Chile, Santiago, Chile. ²Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. Teléfono: +56 2 25755515; Dirección: Avenida Marathon N°1000, Ñuñoa, Santiago; CP: 7780050, Chile.

* kalcaman@ispch.cl

Recibido: 21 de junio de 2023

Aceptado: 23 de octubre de 2023

Editor: Adriana Ridolfi

Resumen: La marihuana es la droga de abuso de mayor consumo en Chile y el mundo. La forma de consumo más utilizada es fumada como cigarrillos, sin embargo, en el último tiempo se ha masificado el uso de vaporizadores. Estos dispositivos utilizan calor para evaporar la resina que se encuentra al interior de los cartuchos, la cual está compuesta principalmente por delta-9-tetrahidrocannabinol en altas concentraciones y otros aditivos como propilenglicol y acetato de vitamina E. En Estados Unidos se ha descrito toxicidad letal asociado al uso de estos dispositivos. En Chile no se conocen intoxicaciones asociadas a estos productos, sin embargo, su uso ha aumentado en los últimos años por lo que es importante conocer cuál es su composición química. El objetivo de este trabajo fue determinar la concentración de los principales compuestos presentes en los cartuchos para vaporizar que son incautados en nuestro país y para esto se implementó una metodología analítica para cuantificar los cannabinoides delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), y acetato de vitamina E mediante la técnica cromatografía gaseosa con detector de espectrometría de masas (GC/MSD). Se analizaron 51 muestras de cartuchos con una concentración promedio de THC de 60,2% (p/p). Las concentraciones de CBD y CBN no superaron el 2% (p/p) y en el caso de acetato de vitamina E fue detectado en 9 muestras con una concentración promedio de 51,4% (p/p).

Palabras clave: THC; CBD; CBN; Acetato de vitamina E; Vapear; Cigarrillo electrónico.

Abstract: Marijuana is the most widely used drug of abuse in Chile and the world. The most common form of consumption is smoking cigarettes, but more recently the use of vaporizers has become widespread. These devices use heat to vaporize the resin in the cartridges, which consists mainly of THC in high concentrations and other additives such as propylene glycol and vitamin E acetate. Lethal toxicity associated with the use of these devices has been described in the United States. In Chile, there are no known poisonings associated with these products; however, their use has increased in recent years, so it is important to know their chemical composition. The aim of this study was to determine the concentration of the main compounds present in the vaporizer cartridges seized in our country. To this end, an analytical methodology was implemented to quantify the cannabinoids delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and cannabinol (CBN), and vitamin E acetate using the GC/MSD technique. Fifty-one cartridge samples were analyzed with an average THC concentration of 60.2% (w/w). The concentrations of CBD and CBN did not exceed 2% (w/w) and in the case of vitamin E acetate it was detected in 9 samples with an average concentration of 51.4% (w/w).

Keywords: THC; CBD; CBN; Vitamin E acetate; Vaping; Electronic cigarette.

INTRODUCCIÓN

La planta de Cannabis contiene más de 400 compuestos químicos de los cuales alrededor de 60 son cannabinoides, como el tetrahidrocannabivarín, cannabícromeno, cannabigerol, cannabínol (CBN), cannabidiol (CBD) y el delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC, THC), siendo éste último el más conocido y al que se atribuyen los principales efectos psicoactivos de la planta (Rodríguez-Vicente *et al.* 1995). Las principales formas de administración del Cannabis y sus derivados son por vía inhalatoria y por vía oral.

A lo largo de la historia, el consumo de Cannabis ha sido mayoritariamente por vía inhalatoria, sin embargo, en los últimos años y debido a una gran expansión del mercado cannábico, es posible encontrar una amplia gama de productos de Cannabis para uso vía tópica, sublingual e incluso rectal. Los nuevos productos incluyen también dispositivos electrónicos de administración inhalatoria que no requieren combustión pero que permiten vaporizar los productos derivados de Cannabis, desarrollándose así una nueva modalidad de consumo que se denomina “vapear”. El primer vaporizador o cigarrillo electrónico fue patentado en China en el año 2000 y se creó como una alternativa para dejar de fumar o como una opción menos dañina al consumo de tabaco tradicional ya que estaba enfocado al consumo de nicotina y algunos saborizantes sin la necesidad de combustión (Dutra *et al.* 2017). En el año 2007 el uso de vaporizadores se diversificó ya que además de productos con nicotina, estos dispositivos se comenzaron a utilizar para el consumo de productos con delta-9-THC o cannabidiol (Etter 2016).

Los vaporizadores o cigarrillos electrónicos pueden ser de gran variedad de tamaños y formas, sin embargo, todos funcionan de la misma manera, la que consiste en una alimentación por baterías que, mediante una resistencia, calientan el líquido del cartucho para luego obtener el vapor que se puede inhalar (American Cancer Society 2020; NIDA 2020) (Figura 1).

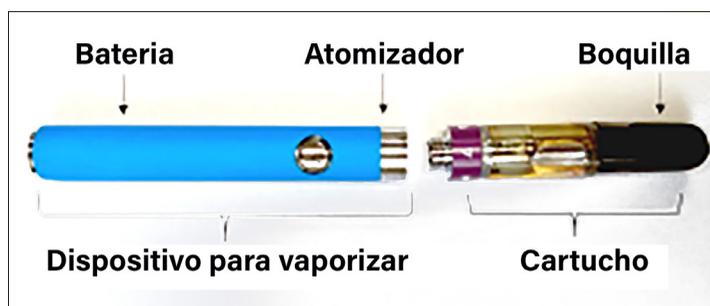


Figura 1. Componentes principales de un vaporizador o cigarrillo electrónico. Imagen propia.

En el mercado también es posible encontrar dispositivos que permiten el consumo de marihuana como material vegetal, sin embargo, este estudio se enfoca solo en los vaporizadores que utilizan un cartucho con resina en su interior.

En el caso particular de los cartuchos de derivados de Cannabis, estos contienen un extracto oleoso de cannabinoides, principalmente con altas concentraciones de THC que superan el 50% (p/p), además de otros aditivos como propilenglicol, glicerina, esencias aromáticas, saborizantes y acetato de vitamina E (AVE) (Duffy *et al.* 2020; Mikheev e Ivanov 2022).

Los riesgos asociados al consumo de THC han sido ampliamente descritos (SOPNIA 2015; WHO 2018; Cerne 2020), sin embargo, aún no existe la evidencia suficiente que evalúe los riesgos asociados a los otros compuestos presentes en la formulación de los cartuchos incluyendo el vapor que inhalan los usuarios. Uno de los compuestos más estudiados hasta el momento corresponde al acetato de vitamina E, el cual se usa como aditivo y espesante, principalmente en los productos de cigarrillos electrónicos que contienen THC. El AVE se encuentra en alimentos y por lo general no causa daño cuando se ingiere o administra de forma adecuada. Sin embargo, al ser inhalado puede afectar la función pulmonar al disminuir la capacidad del surfactante para mantener la tensión superficial en los alvéolos (Lal *et al.* 2020; Muthumalage *et al.* 2020). Según algunos estudios el AVE sería utilizado para adulterar el contenido de los cartuchos y así aumentar el volumen de aceite. Un perfil químico de cartuchos de derivados de Cannabis publicado por el Departamento de Salud de Nueva York, encontró AVE en concentraciones de hasta 58% (p/p), superando las propias concentraciones de cannabinoides (Blount *et al.* 2020). El uso de estos dispositivos se ha relacionado a casos de toxicidad letal en Estados Unidos (CDC 2020).

Cabe destacar que uno de los principales productores de cartuchos para vaporizar es Estados Unidos. En ese país existe legislación estatal que permite el consumo recreacional de estos productos, lo que regula el mercado y la fabricación de los cartuchos. Gran parte de los productos elaborados han pasado por análisis de laboratorio y controles de calidad, motivo por el cual los fabricantes declaran la composición de sus cartuchos en cuanto a concentración de cannabinoides y los excipientes utilizados.

Distinto es lo que ocurre cuando estos cartuchos son adquiridos de manera ilegal, dado que en estos casos su contenido es desconocido o incluso pudo haber sido adulterado, lo que aumenta aún más el riesgo de toxicidad. Dicha situación coincide con lo que ocurre en Chile, donde la totalidad de los cartuchos de THC son comprados en el mercado ilícito y se desconoce su composición. Por este motivo, el objetivo de éste

trabajo fue determinar la concentración de los principales compuestos presentes en los cartuchos que circulan en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estándar de referencia y reactivos

Estándar de referencia de delta-9-tetrahidrocannabinol 1 mg/mL en metanol marca Sigma-Aldrich (San Luis, Misuri, Estados Unidos), estándar de referencia de cannabidiol y cannabinol ambos de 1 mg/mL en metanol marca Supelco (Darmstadt, Alemania) y estándar de referencia α -tocoferol acetato marca Sigma-Aldrich (San Luis, Misuri, Estados Unidos). Además, se utilizó n-tetracosano pureza mayor al 98,5% marca Sigma-Aldrich (Darmstadt, Alemania) como estándar interno para la validación del método y la posterior cuantificación de muestras reales. Los reactivos utilizados son metanol y n-hexano ambos grado HPLC marca Merck (Darmstadt, Alemania).

Preparación de la muestra

La preparación de la muestra involucró la apertura de los cartuchos, seguida de la disposición de los mismos boca abajo en el interior de tubos de polipropileno de 2 mL. Debido a la alta viscosidad de la resina contenida en los cartuchos, fue necesario centrifugar durante 5 minutos a 4000 rpm para poder vaciar el contenido del cartucho. Posteriormente, los tubos se colocaron al interior de un baño termo regulado a 60 °C por 5 minutos para disminuir la viscosidad de la resina y con un capilar de vidrio se pesaron entre 15 a 30 mg de resina al interior de un matraz aforado de 5 mL.

Finalmente, se adicionó 750 μ L de estándar interno n-tetracosano 0,4 mg/mL y se completó a volumen con una mezcla de metanol y hexano (70:30) para luego llevarlo a baño de ultrasonido durante 5 minutos.

Una vez realizada la solución se tomaron 500 μ L y se llevó a un vial de cromatografía de 2 mL, realizando una dilución de 1:4 con la misma mezcla metanol/hexano para su posterior análisis por GC/MSD.

Condiciones cromatográficas

Para el análisis de cuantificación y confirmación se utilizó un cromatógrafo de gases modelo 6890A acoplado a detector de espectrometría de masas 5973B marca Agilent Technologies con columna HP-5MS modelo J&W 19091S-113 (30 metros x 320 μ m x 0,25 μ m). Las condiciones cromatográficas se presentan en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Condiciones cromatográficas y del detector de masas.

Parámetro	Estado
Volumen y modo de inyección	2 μ L/ modo splitless
Temperatura del inyector	250°C
Gas carrier	Helio ultra puro grado 5,0
Columna	HP-5MS modelo J&W 19091S-113
	30 metros x 320 μ m x 0,25 μ m
	Flujo 0,9 mL/min constante
Detector MS	70ev / Modo de detección Full Scan
	Rango m/z 40-500

El programa de temperatura del horno fue 180 °C durante 1 minuto con una rampa de 4 °C/min hasta 280 °C durante 5 minutos. Tiempo de corrida: 32 minutos.

La adquisición de los fragmentos se realizó en modo Full Scan con tiempo dwell de 100 segundos para todos los iones. A continuación, se detalla el ion target y los iones calificadores utilizados para cada analito: THC 299 (314; 231; 271) CBD 231 (232; 246) CBN 295 (296; 238) AVE 165 (430; 164; 431) y n-tetracosano 57 (71; 42; 85).

Validación del método

La validación del método analítico se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC 2009) y metodologías previamente implementadas en el laboratorio sobre análisis de cannabinoides (Duffau y Alcamán 2019). Los análisis estadísticos para todos los parámetros de validación se efectuaron con Excel 2016.

Selectividad

Para determinar la selectividad del método se analizó una solución de trabajo en una concentración de 0,15 mg/mL para CBD y CBN, 0,3 mg/mL de THC y 1,35 mg/mL de AVE. Además, se analizó la matriz blanco (glicerina) y una muestra real de cartucho. La confirmación de identidad de los analitos se realizó comparando del tiempo de retención entre estándares de referencia y muestras reales con una discrepancia no mayor al 2%, estableciendo una correlación entre la abundancia de iones del estándar de referencia y muestras reales con una tolerancia máxima del 20% y comparando los espectros de masas de muestras reales frente a biblioteca SWGDrug para los que el match debe ser superior a 90 (UNODC 2009).

Linealidad y rango de trabajo

El parámetro de linealidad fue evaluado preparando

una curva de calibración en solvente orgánico de 6 niveles de concentración equidistantes entre sí y analizadas por triplicado. Se prepararon soluciones multiestándar con adición de n-tetracosano como estándar interno en una concentración de 0,4 mg/mL por cada nivel. El rango de trabajo para THC fue 0,1 a 0,6 mg/mL, para CBN y CBD 0,05 a 0,3 mg/mL y para AVE 0,45 a 2,7 mg/mL.

Límites de detección y cuantificación

Para determinar tanto el límite de detección como el de cuantificación de los analitos, se analizaron 10 muestras de blanco matriz los cuales se prepararon con glicerina, adición de estándar interno n-tetracosano en concentración 0,4 mg/mL y la mezcla de solventes metanol/ hexano 70:30. Una vez analizados los 10 blancos matriz, se realizó la integración manual en los tiempos de retención respectivos de cada analito y se calculó la desviación estándar. La fórmula utilizada para calcular $LD = 3.3 \cdot S_a/a$ y $LC = 10 \cdot S_a/a$; donde S_a es la desviación estándar de los blancos y a es la pendiente de la curva de calibración.

Precisión

La precisión del método se evaluó en función de la repetibilidad y la precisión intermedia. Para la repetibilidad se prepararon 10 soluciones independientes en blanco matriz el mismo día y por el mismo analista de concentración 0,25 mg/mL de THC, 0,15 mg/mL para CBD y CBN y 1,35 mg/mL de AVE. A las 10 soluciones se les adicionó estándar interno tetracosano en concentración 0,4 mg/mL. Para la precisión intermedia se prepararon 10 soluciones independientes, de iguales concentraciones a las utilizadas para repetibilidad y fueron analizadas en 3 días distintos. Una vez obtenidos los resultados se realizó un análisis estadístico para determinar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre las variables seleccionadas.

Recuperación (%)

Para determinar la exactitud se utilizó el método del placebo cargado donde se prepararon muestras fortificadas a 3 niveles de concentración y 3 muestras por cada nivel (Tabla 5). La proporción de la concentración obtenida entre muestras fortificadas y patrones de referencia se denomina recuperación, referido como porcentaje de recuperación (%R). Las soluciones multiestándar fueron añadidas a la matriz blanco seleccionada, se les adicionó el estándar interno de n-tetracosano en concentración 0,4 mg/mL y se realizó la extracción. Posteriormente se calculó el porcentaje de recuperación para cada nivel y el porcentaje de error relativo. Además, se aplicó la prueba t-student para determinar si existe diferencia significativa entre los porcentajes de recuperación obtenidos.

Tabla 5. Porcentaje de recuperación promedio en 3 niveles de concentración.

	Concentración (mg/mL)	Recuperación Promedio (%)	DS	C.V %
1	THC 0,150	99,7	5,98	6,0
	CBD 0,075			
	CBN 0,075			
	AVE 0,600			
2	THC 0,250	94,0	7,62	8,1
	CBD 0,150			
	CBN 0,150			
	AVE 0,900			
3	THC 0,350	101,9	8,28	8,1
	CBD 0,250			
	CBN 0,250			
	AVE 1,200			

DS: Desviación estándar

C.V%: Coeficiente de variación porcentual

Incertidumbre

La incertidumbre fue estimada para cada analito basado en los datos de las desviaciones estándar de la exactitud, precisión intermedia y repetibilidad obtenidos de la validación, además de la incertidumbre de cada estándar de referencia.

RESULTADOS

Validación del método

El método propuesto fue validado de acuerdo a las recomendaciones de Naciones Unidas (UNODC). Además, se realizó una estimación de la incertidumbre asociada al método según los datos obtenidos de la validación. En la Tabla 2 se presenta el resumen de la validación del método.

Selectividad

Los tiempos de retención obtenidos en muestras tienen una discrepancia menor al 2% si se comparan con el tiempo de retención de los estándares de referencia, por lo tanto, cumple el criterio de aceptación. Con respecto a la abundancia relativa de los iones target y calificadores, no hubo una variación mayor al 20% entre la solución multiestándar y una muestra. Finalmente, el valor de match obtenido al comparar el espectro de masas de la biblioteca SWGDrug con el de una muestra real fue de 98 para THC, 96 para CBN y CBD y 99 para AVE. En la Figura 2 se presentan los espectros de masas obtenidos.

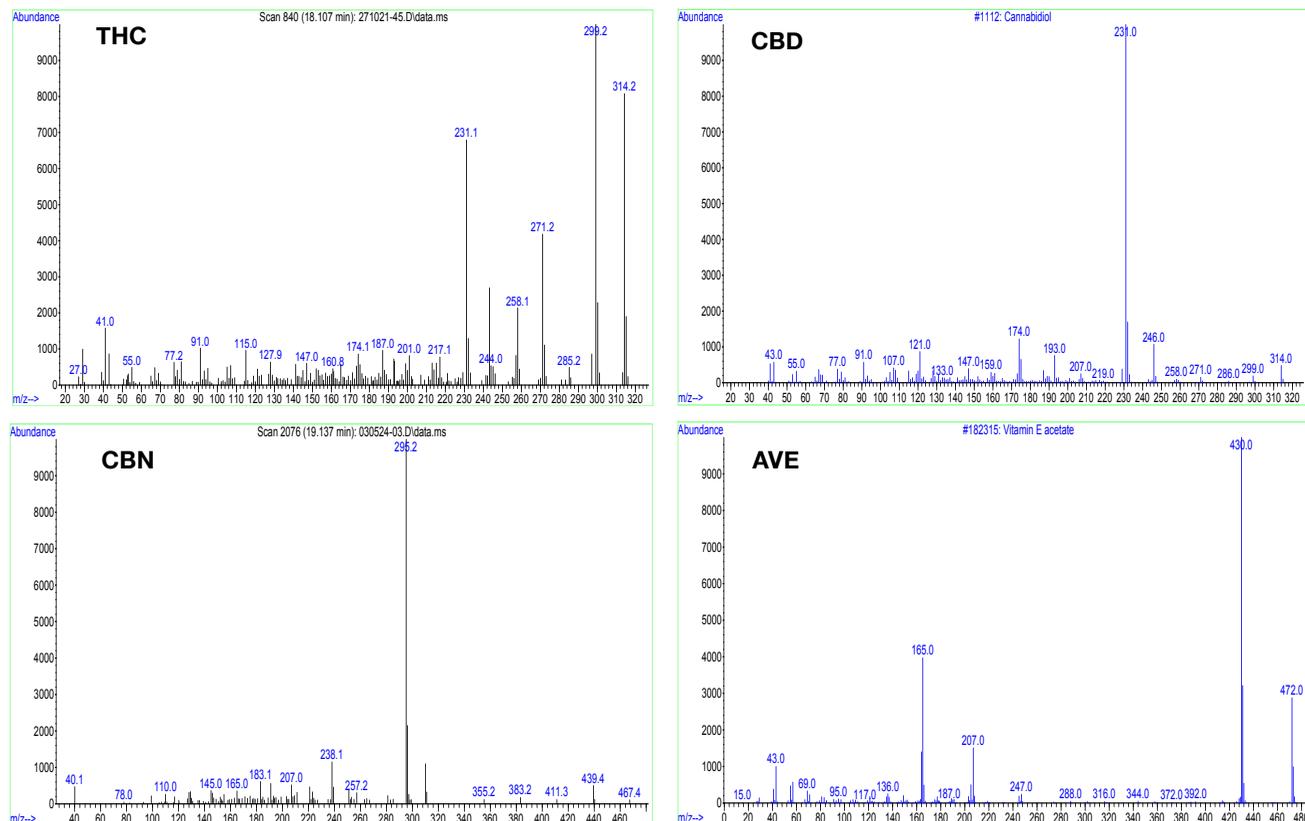


Figura 2. Espectro de masas de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) y acetato de vitamina E (AVE).

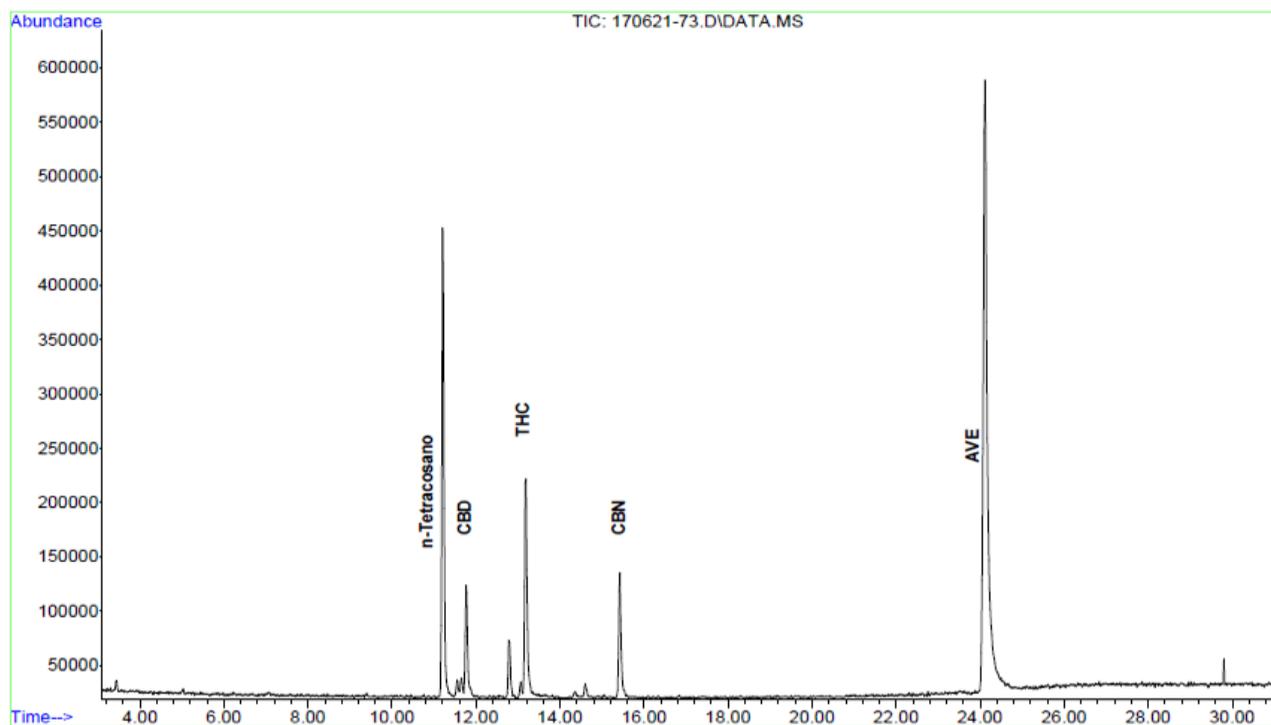


Figura 3. Cromatograma iónico total de muestra real. Cannabidiol (CBD), delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabinol (CBN) y acetato de vitamina E (AVE).

Tabla 2. Resumen parámetros validación del método.

	THC	CBD	CBN	AVE
Modelo	y= 2,043x -0,150	y= 4,395x -0,148	y= 9,590x -0,342	y= 4,286x -1,269
Rango de trabajo (mg/mL)	0,10- 0,60	0,05 - 0,30	0,05 - 0,30	0,45 - 2,70
LD (mg/mL)	0,007	0,004	0,002	0,019
LC (mg/mL)	0,02	0,01	0,01	0,06
Exactitud (% Recuperación)	102,9	110,7	90,7	103,3
Incertidumbre (U)	0,06	0,69	0,69	0,09

THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

CBD: Cannabidiol

CBN: Cannabinol

AVE: Acetato de vitamina E

LD: Límite de detección

LC: Límite de cuantificación

Linealidad y rango de trabajo

De acuerdo a las concentraciones declaradas por los fabricantes de los cartuchos, se establecieron los rangos de trabajo según la concentración esperada para cada analito. Una vez analizadas las muestras reales, se comprobó de forma empírica que las concentraciones de las muestras se encontraron dentro del rango de la curva de calibración. Los test estadísticos se presentan en la *Tabla 3*. Para los 4 analitos en estudio, el modelo lineal entrega coeficientes de determinación mayores al 95% y el resultado del análisis de varianza en todos los casos es mayor a 1 por lo tanto es un buen modelo para los datos.

Tabla 3. Linealidad del método.

Analito	Modelo	Coefficiente de determinación R ²	Coefficiente de correlación r	F tabla ANOVA (p-value)
THC	y= 2,043x - 0,150	97,08	0,985	132,899
CBD	y= 4,395x - 0,148	97,14	0,986	135,706
CBN	y= 9,590x - 0,342	98,80	0,993	330,159
AVE	y= 4,286x - 1,269	98,76	0,994	318,076

THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

CBD: Cannabidiol

CBN: Cannabinol

AVE: Acetato de vitamina E

Tabla 4. Precisión intermedia del método evaluada en 3 días.

	Día 1	Día 2	Día 3	
THC	Concentración promedio mg THC/mg de resina	0,26	0,26	0,25
	DS	0,006	0,008	0,001
	C.V %	2,6	3,2	4,9
CBD	Concentración promedio mg CBD/mg de resina	0,16	0,17	0,14
	DS	0,005	0,004	0,007
	C.V %	3,5	2,8	5,3
CBN	Concentración promedio mg CBD/mg de resina	0,13	0,14	0,12
	DS	0,005	0,006	0,005
	C.V %	4,1	4,9	4,7
AVE	Concentración promedio mg CBD/mg de resina	1,34	1,37	1,18
	SD	0,046	0,035	0,038
	C.V %	3,5	2,6	3,2

THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

CBD: Cannabidiol

CBN: Cannabinol

AVE: Acetato de vitamina E

DS: Desviación estándar

C.V%: Coeficiente de variación porcentual

Límites de detección y cuantificación

En la *Tabla 2* se presentan los límites para los 4 analitos en estudio. Los límites de cuantificación son 0,020 mg/mL para THC, 0,011 mg/mL de CBD, 0,006 mg/mL de CBN y 0,057 mg/mL de AVE.

Precisión

Al evaluar la repetibilidad del método la desviación estándar para THC fue de 0,006; CBD 0,005; CBN 0,005 y para AVE 0,046. El porcentaje de coeficiente de variación (CV%) no superó el 5% para ninguno de los analitos. Los resultados de la precisión intermedia se muestran en la *Tabla 4*. Se aplicó el test de Levene's el cual entregó valores de p mayores a 1 por lo tanto no existe diferencia estadísticamente significativa entre los 3 días.

Recuperación

En la *Tabla 2* se observan los porcentajes de recuperación para cada analito y en la *Tabla 5* se presentan los promedios de porcentaje de recuperación por cada nivel.

Incertidumbre

Se expresó como porcentaje de incertidumbre expan-

didada de la validación del método con $k=2$ y con nivel de confianza del 95 %. La incertidumbre fue estimada para cada analito basado en los datos de las desviaciones estándar de la exactitud, precisión intermedia y repetibilidad obtenidos de la validación, además de la incertidumbre de cada estándar de referencia. En la *Tabla 2* se observan los resultados expresados como incertidumbre expandida (U).

Análisis de muestras

Se analizó un total de 51 muestras de cartuchos de THC incautados por las policías de Chile en diferentes regiones del país, todas las muestras corresponden a cartuchos con 1 gramo de resina en su interior. La *Figura 3* corresponde al cromatograma de una muestra donde queda de manifiesto que el método propuesto es capaz de separar e identificar correctamente los 4 analitos en estudio.

En la totalidad de las muestras se detectó la presencia de delta-9-tetrahidrocannabinol, en 25 de las muestras se detectó cannabidiol, 28 de las muestras contenían cannabinoles y en 9 se detectó acetato de vitamina E. Además de los 4 analitos en estudio, también se detectó la presencia de delta-8-THC en 5 de las muestras, cuantificación que no se realizó ya que se encuentra fuera del alcance. En el caso particular de las muestras que contenían delta-8-THC se observó una disminución de la concentración de delta-9-THC lo que puede concordar con la descripción de algunos fabricantes que sólo declaran la cantidad de THC total en su producto. En la *Tabla 6* se presenta el detalle de las 51 muestras analizadas y en la *Tabla 7* el resumen de los resultados obtenidos. Los resultados se expresan como mg de analito por mg de resina y como mg de analito por cartucho (1 gramo), al contar con la masa total del cartucho y para fines comparativos, las concentraciones también son expresadas en porcentaje peso/peso. Los cartuchos de resina de Cannabis que se comercializan en nuestro país poseen concentraciones de THC que van desde 6% (p/p) hasta 131% (p/p) con un coeficiente de variación del 44,2% lo que deja de manifiesto la gran variabilidad entre cartuchos. En cuanto a los cannabinoides CBD y CBN las concentraciones promedio fueron entre el 1% (p/p) y 2% (p/p) y finalmente AVE se identificó en 9 de las muestras con una concentración promedio de 51% (p/p).

DISCUSIÓN

Los cartuchos de THC contienen en su interior una resina altamente viscosa, lo que los convierte en un tipo de muestra de difícil manipulación y en una matriz compleja para realizar ensayos que sean reproducibles

Tabla 6. Detalle de los resultados obtenidos en muestras reales ($n= 51$).

	THC (mg/mg resina)	CBD (mg/mg resina)	CBN (mg/mg resina)	AVE (mg/mg resina)	Otros compuestos
MR1	0,39	0,01	0,03	-	
MR2	0,31	0,01	0,03	-	
MR3	0,42	0,01	0,04	-	
MR4	0,69	-	-	-	
MR5	0,09	0,02	0,02	-	Delta-8-THC*
MR6	0,08	0,01	-	-	Delta-8-THC*
MR7	0,08	-	-	-	Delta-8-THC*
MR8	0,06	-	-	1,02	Delta-8-THC; Cannabicitran
MR9	0,64	0,02	0,01	-	
MR10	0,60	-	-	-	
MR11	0,43	-	0,01	-	
MR12	0,43	-	0,01	-	
MR13	0,49	-	-	-	
MR14	0,45	-	0,01	0,65	
MR15	0,41	-	-	-	
MR16	0,29	-	-	-	
MR17	0,58	0,01	0,02	0,31	
MR18	0,64	0,01	0,02	0,29	
MR19	0,66	0,02	0,02	-	
MR20	0,74	0,00	0,01	-	
MR21	0,72	0,01	0,02	-	
MR22	0,71	0,01	0,02	-	
MR23	0,55	0,01	0,02	-	
MR24	0,59	0,01	0,02	0,33	
MR25	0,63	0,01	0,02	0,32	
MR26	0,71	-	-	-	
MR27	0,80	-	-	-	
MR28	0,73	-	-	-	
MR29	0,71	-	-	-	
MR30	0,74	-	-	-	
MR31	0,55	0,01	0,01	0,39	Cannabimeno*; Delta-8-THC
MR32	0,64	-	-	-	
MR33	1,15	-	-	-	
MR34	1,27	-	-	-	
MR35	1,31	-	-	-	
MR36	0,95	-	-	-	
MR37	0,91	-	-	-	
MR38	0,91	-	-	-	
MR39	0,64	0,01	0,01	-	Tetrahidrocannabivarin
MR40	0,69	0,01	0,02	-	Tetrahidrocannabivarin
MR41	0,73	0,01	0,01	-	Tetrahidrocannabivarin
MR42	0,39	0,01	-	0,53	
MR43	0,67	0,00	-	-	
MR44	0,65	-	-	-	
MR45	0,45	0,03	0,01	-	
MR46	0,30	0,01	0,02	-	
MR47	0,55	0,02	0,01	-	
MR48	0,75	-	0,01	-	
MR49	0,67	-	0,01	-	
MR50	0,36	0,00	0,02	0,79	
MR51	0,78	-	0,01	-	-

THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol

CBD: Cannabidiol

CBN: Cannabinoles

AVE: Acetato de vitamina E

Nota: Los compuestos marcados con (*) se encontraban declarados en la composición por el fabricante

Tabla 7. Resumen cuantificación cannabinoides y acetato de vitamina E en cartuchos incautados.

	Concentración máxima	Concentración mínima	Promedio	DS	C.V%
THC	1,31 mg/mg de resina	0,06 mg/mg de resina	0,60 mg/mg de resina	0,266	44,2
	1311 mg/ cartucho 131,1% (p/p)	61 mg/ cartucho 6,1% (p/p)	602 mg/ cartucho 60,2% (p/p)		
CBD	0,03 mg/mg de resina	0,002 mg/mg de resina	0,01 mg/mg de resina	0,006	56,8
	27 mg/ cartucho 2,7% (p/p)	2 mg/ cartucho 0,2% (p/p)	11 mg/ cartucho 1,1% (p/p)		
CBN	0,04 mg/mg de resina	0,009 mg/mg de resina	0,02 mg/mg de resina	0,007	42,4
	39 mg/ cartucho 3,9% (p/p)	9mg/ cartucho 0,9% (p/p)	16 mg/ cartucho 1,6% (p/p)		
AVE	1,02 mg/mg de resina	0,29 mg/mg de resina	0,51 mg/mg de resina	0,258	50,19
	1021 mg/ cartucho 102,1% (p/p)	293mg/ cartucho 29,3% (p/p)	514 mg/ cartucho 51,4% (p/p)		

THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol**CBD:** Cannabidiol**CBN:** Cannabinol**AVE:** Acetato de vitamina E**DS:** Desviación estándar**C.V%:** Porcentaje de coeficiente de variación

(Famele *et al.* 2015). Destacamos la importancia de la etapa de preparación de la muestra, donde consideramos que el hecho de aplicar temperatura a los tubos fue un factor influyente ya que, al lograr disminuir la viscosidad de las resinas, su manipulación fue más sencilla y se obtuvieron resultados reproducibles. Con respecto a las concentraciones detectadas, la mayoría de los cartuchos analizados declaraba en su envase concentraciones de THC entre el 80 y 90% (p/p), sin embargo, una vez analizados los cartuchos, la concentración promedio de THC fue de 60% (p/p). Si bien, las concentraciones detectadas no coinciden con las declaradas por el fabricante, los resultados obtenidos si se asemejan a un estudio realizado en Estados Unidos donde la concentración de THC en cartuchos ilícitos fue menor al 50% (p/p) (Duffy *et al.* 2020) y gran parte de las muestras se encontraba adulterada con acetato de vitamina E en una concentración de 58% (p/p). Algunas posibilidades que expliquen estas concentraciones menores a las esperadas, es que se trata de productos adquiridos en el mercado ilícito, por lo tanto, la resina de los cartuchos podría estar adulte-

rada con algún diluyente como glicerina o acetato de vitamina E para aumentar el volumen. También las menores concentraciones de delta-9-THC se podrían deber al reemplazo por delta-8-THC ya que se trata de un cannabinoide cuyo consumo aún no es penalizado en varios países (Leas *et al.* 2022).

CONCLUSIONES

Se determinó la concentración de delta-9-tetrahidrocannabinol, cannabidiol, cannabinol y acetato de vitamina E presente en los cartuchos de Cannabis que son incautados en Chile, para esto se implementó una metodología analítica que permitió detectar y cuantificar los analitos en estudio por una técnica de tipo confirmatoria como lo es GC/MSD. El uso de vapeadores es un fenómeno emergente que se ha vuelto popular tanto en Chile como en el resto del mundo, por lo tanto, sería de gran utilidad que en un futuro este método pudiera ser utilizado por otros laboratorios de toxicología forense.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Instituto de Salud Pública de Chile y a la Universidad de Valparaíso. Investigación realizada como parte del trabajo final de grado del Magister en Toxicología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

REFERENCIAS

American Cancer Society. 2020 What do we know about e-cigarettes? Disponible en: <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/e-cigarettes-vaping/what-do-we-know-about-e-cigarettes.html> (Acceso: 2 noviembre 2022).

Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, Braselton M, Brosius CR, Caron KT, Chambers D,..., Pirkle JL. 2020. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *New England Journal of Medicine*. 382(8): 697–705. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916433>.

CDC- Center for Disease Control and Prevention. 2020. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. Disponible en: https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html (Acceso: 28 octubre 2022).

Cerne K. 2020. Toxicological properties of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Arhiv za Hi-*

gijenu Rada i Toksikologiju. 71(1): 1–11. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3301>.

Duffau BE y Alcamán K. 2019. Analysis of three main cannabinoids in seized marijuana by densitometric high-performance thin-layer chromatography. *Journal of Planar Chromatography - Modern TLC*. 32(4): 343–346. <https://doi.org/10.1556/1006.2019.32.4.11>.

Duffy B, Li L, Lu S, Durocher L, Dittmar M, Delaney-Baldwin E, Panawennage D, LeMaster D, Navarette K, Spink D. 2020. Analysis of cannabinoid-containing fluids in illicit vaping cartridges recovered from pulmonary injury patients: Identification of vitamin E acetate as a major diluent. *Toxics*. 8(1): 1–19. <https://doi.org/10.3390/toxics8010008>.

Dutra LM, Grana R, Glantz SA. 2017. Philip Morris research on precursors to the modern e-cigarette since 1990. *Tobacco Control*. 26(e2): e97. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053406>.

Etter JF. 2016. Characteristics of users and usage of different types of electronic cigarettes: Findings from an online survey. *Addiction*. 111(4): 724–733. <https://doi.org/10.1111/add.13240>.

Famele M, Ferranti C, Abenavoli C, Palleschi L, Mancinelli R, Draisci R. 2015. The chemical components of electronic cigarette cartridges and refill fluids: Review of analytical methods. *Nicotine Tob Res*. 17(3): 271-279. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu197>.

Lal A, Mishra AK, Sahu KK. 2020. Vitamin E Acetate and E-Cigarette or Vaping Product-Associated Lung Injury (EVALI): An Update. *American Journal of Medicine*. 133(5): E204. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.11.005>.

Leas EC, Nobles AL, Shi Y, Hendrickson E. 2022. Public interest in Δ 8-Tetrahydrocannabinol (delta-8-THC) increased in US states that restricted Δ 9-Te-

trahydrocannabinol (delta-9-THC) use. *International Journal of Drug Policy*. 101: 103557. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103557>.

Mikheev VB y Ivanov A. 2022. Analysis of the Aerosol Generated from Tetrahydrocannabinol, Vitamin E Acetate, and Their Mixtures. *Toxics*. 10(2): 88. <https://doi.org/10.3390/toxics10020088>.

Muthumalage T, Lucas JH, Wang Q, Lamb T, McGraw MD, Rahman R. 2020. Pulmonary toxicity and inflammatory response of e-cigarette vape cartridges containing medium-chain triglycerides oil and vitamin E acetate: Implications in the pathogenesis of EVALI. *Toxics*. 8(3): 46. <https://doi.org/10.3390/toxics8030046>.

NIDA - National Institute on Drug Abuse. 2020. DrugFacts: Cigarrillos electrónicos (e-cigs). Disponible en: <http://www.cigarrillos-electricos.com/2012/08/05/cigarrillos-electronicos-wal-mart/> (Acceso: 28 octubre 2022).

Rodriguez-Vicente C, Sanz P, Repetto M. 1995. Estado actual de la toxicología del cannabis. En: *Toxicología Avanzada*. Madrid, España. Diaz de Santos, S.A., pp. 477–517.

SOPNIA - Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia. 2015. *Marihuana: Consensos y Evidencias sobre su impacto en la Salud*. 1era ed. Santiago, Chile. Forja.

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. 2009. Guidance for the validation of analytical methodology and calibration of equipment used for testing of illicit drugs in seized materials and biological specimens.

WHO - World Health Organization. 2018. Expert Committee on Drug Dependence: Delta-9-tetrahydrocannabinol. *World Health Organization technical report series*, 915, p. 107.