



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Caracterización y farmacovigilancia activa de una población de uruguayos usuarios de derivados de cannabis medicinal, 2019.

Ciclo de Metodología Científica II - 2019



Br. Denis Acosta
Br. Maximiliano Alcarraz
Br. Tatiana Fernández
Br. Tania Ferrari
Br. Constanza Gómez
Br. Camila Santos Strelow

GRUPO 80

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas, Prof. Agda. Dra. Noelia Speranza, Asistente Dra. Florencia Galarraga, Asistente Dr. Federico Garafoni, Ayudante Dra. Agustina De Santis

Departamento de Farmacología y Terapéutica

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
MARCO TEÓRICO	3
Uso histórico:	3
Características de la planta:	3
Sistema endocannabinoide:	4
Principales usos:	6
Efectos adversos:	8
Marco legal nacional:	8
OBJETIVOS	10
Objetivo general:	10
Objetivos específicos:	10
METODOLOGÍA	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:	11
VARIABLES A UTILIZAR:	11
RESULTADOS	13
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA:	13
FORMAS DE PRESENTACIÓN DE DCM Y CANTIDAD DE GOTAS INDICADAS:	14
SÍNTOMAS QUE MOTIVARON EL USO DE DCM:	15
ETIOLOGÍAS DEL USO DE DCM:	15
RECOMENDACIÓN Y FORMA DE ACCESO:	16
EXPECTATIVAS DEL TRATAMIENTO CON DCM:	17
EFFECTIVIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR:	17
EFFECTOS ADVERSOS:	18
ANÁLISIS DE SF 12:	19
SUBANÁLISIS A PARTIR DE UN PRODUCTOR:	21
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	30

RESUMEN

Introducción y objetivos: El uso de la planta de cannabis data desde la prehistoria en función de sus múltiples propiedades. En nuestro país, el 20 de diciembre de 2013 se aprobó la Ley 19.172 que regula el consumo, tenencia y comercialización del cannabis para el uso recreacional y medicinal. Si bien gran parte de la población lo utiliza de forma recreacional por sus propiedades psicoactivas, en este trabajo nos centraremos en su uso medicinal. Este tema constituye una línea de trabajo del Departamento de Farmacología y Terapéutica y desde hace tres años se presenta para la monografía del curso de Metodología Científica II. El primer año se realizó una revisión sistemática del tema y el segundo año un estudio transversal en el que se evaluó la forma de uso de diversos derivados de cannabis medicinal (DCM) en una población de usuarios de Montevideo. El objetivo del trabajo propuesto este año es continuar con la caracterización del uso de los DCM en otra población de usuarios en el país.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo mediante encuestas telefónicas a usuarios de DCM aplicando un cuestionario estandarizado y el cuestionario SF12, previo consentimiento informado. Los datos obtenidos se analizaron utilizando Excel® y se expresan como medidas descriptivas.

Resultados: Se incluyeron 32 usuarios, la edad se halló entre 29 y 78 años y predominó en frecuencia el sexo femenino. El DCM que utilizaron 25 usuarios fue en forma de aceite de manera única. La principal indicación para el uso fue el dolor. Utilizando la escala numérica de valoración del dolor, este disminuyó de intensidad post tratamiento. Se observó que el efecto adverso más frecuente fue la sequedad de boca.

Conclusiones: En el presente estudio, se concluye que los usuarios utilizan DCM principalmente para el tratamiento del dolor, siendo artrosis la principal etiología, en correspondencia con el estudio realizado en 2018. El uso de DCM resultó ser efectivo en el tratamiento alternativo o complementario del dolor de diversas etiologías. Los efectos adversos estuvieron dentro de los esperados, y todos ellos fueron catalogados como leves.

Palabras clave: “derivados de cannabis medicinal”, “efectos adversos”, “dolor”, “artrosis”.

ABSTRACT

Introduction and objectives: The use of the cannabis plant dates from prehistory based on its multiple properties. In our country, on December 20, 2013, Law 19,172 was approved. It regulates the consumption, possession and commercialization of cannabis for recreational and medicinal use. Although the majority of the population uses it recreationally for its psychoactive properties, in this work we will focus on its medicinal use. This topic constitutes a line of work of Pharmacology and Therapeutics Department and over three years it has been presented for the final monograph of the Scientific Methodology II course. The first year a systematic review of the subject was carried out and the second year a transversal study in which the use of various medicinal cannabis derivatives (MCD) in a population of users in Montevideo was evaluated. The objective of the proposed work this year is to continue with the characterization of the use of MCD in another user population.

Methodology: An observational, descriptive, longitudinal and prospective study will be carried out through telephone interviews of MCD users using a standardized questionnaire and the SF12 questionnaire, with prior informed consent. The data obtained will be presented in tables and graphs analyzed using Excel[®].

Results: 32 users were included, the age was between 29 and 78 years and the female sex prevailed frequently. The DCM that 25 users used was in the form of oil in a unique way. The main indication for use was pain. Using the numerical scale of pain assessment, it decreased in intensity after treatment. It was observed that the most frequent adverse effect was dry mouth.

Conclusions: Conclusions: In the present study, it is concluded that users use DCM mainly for the treatment of pain, with osteoarthritis being the main etiology, in correspondence with the study carried out in 2018. The use of DCM proved to be effective in the alternative or complementary treatment of pain of various etiologies. The adverse effects were within those expected, and all of them were classified as mild.

Key words: “derivatives of medicinal cannabis”, “adverse effects”, “pain”, “osteoarthritis”.

MARCO TEÓRICO

Uso histórico:

El uso del cannabis con fines medicinales está profundamente presente en la historia y se remonta a la antigüedad. Se sospecha que el origen botánico del cannabis es de Asia occidental y central. Se ha cultivado desde la antigüedad en Asia y Europa. La datación por carbono ha confirmado el uso de fibras de cannabis en forma de cáñamo hasta el año 4000 aC. (1, 2). Ocupó un lugar destacado en la historia de la medicina, recomendado por muchos médicos eminentes para numerosas enfermedades, en particular la cefalea y la migraña. A lo largo de las décadas, esta planta ha “emprendido” un fascinante viaje desde un estado ilegal a ser legalizado, impulsado por factores políticos y sociales. Sin embargo, con una gran cantidad de apoyo creciente para su multitud de usos medicinales, el estigma negativo sobre el cannabis se está desvaneciendo y se está generando evidencia para ubicarlo en un lugar de mayor certeza sobre sus beneficios y riesgos.

Uruguay fue el primer país de América Latina en legalizar el uso recreativo del cannabis y en registrar para el uso medicinal, un medicamento derivado de cannabis (3).

Características de la planta:

El cannabis es una planta dioica perteneciente a la familia *Moraceae*. También conocida como marihuana o cáñamo, pertenece a un grupo de arbustos herbáceos de 1 a 2 metros de altura, ampliamente distribuida en áreas templadas y tropicales. El género *Cannabis* incluye tres variedades, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Estas cepas se pueden separar por morfología, por fitoquímica y por diferencias en su área geográfica original (4, 5).

C. sativa contiene varios compuestos químicamente activos, entre estos, cannabinoides, terpenoides, flavonoides y alcaloides.(6) Los cannabinoides, son una clase de compuestos terpenfenólicos, que se acumulan principalmente en la cavidad del tricoma de las flores femeninas (7).

Hasta la fecha, se han descrito más de 60 cannabinoides, de un total de 400 compuestos químicos presentes en las plantas de cannabis. Además del delta 9- tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) los principales cannabinoides son: cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). El Δ^9 -THC tiene diez veces mayor potencia psicoactiva que CBN (8, 9, 10, 11).

El Δ^9 -THC es un agonista parcial de los receptores Cannabinoides 1 y 2 (CB_1 y CB_2) pero actúa también en otros receptores. Su acción en el primero explica los efectos psicoactivos del cannabis, el cual se piensa es mediado por una supresión de la liberación de glutamato y GABA. El Δ^9 -THC es el cannabinoide de mayor potencia psicoactiva.

El CBN es el producto primario de la degradación del THC. Al igual que el resto de los cannabinoides, el CBN es una molécula hidrofóbica y lipofílica. Es un agonista parcial de los dos principales receptores cannabinoides (CB1 y CB2).

También se ha demostrado que el CBN suprime la función inmunológica celular, además de mostrar algún efecto antiemético y anticonvulsivante, aunque las dos últimas propiedades son mucho más débiles que las que se encuentran en el THC y CBD.

El CBD está prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas, por lo que se están investigando sus posibles efectos clínicos. Así, el tratamiento con CBD atenúa algunas de las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de THC.

Se ha atribuido al CBD un papel neuroprotector al comprobar su actuación como antioxidante frente a los efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación de glutamato. También ha sido relacionado desde hace tiempo con el sistema inmune.

Se ha propuesto utilizar el término fitocannabinoide para los componentes naturales de la planta y endocannabinoide para los sintetizados en el interior de los animales, que serían los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides (11).

Sistema endocannabinoide:

El sistema endocannabinoide es un antiguo sistema de señalización lipídica conservado evolutivamente y ubicuo, que se encuentra en todos los vertebrados y que parece tener funciones reguladoras importantes en todo el cuerpo humano (1).

Se ha implicado en un número muy amplio de procesos fisiológicos y fisiopatológicos que incluyen el desarrollo neuronal, la función inmune, la inflamación, el apetito, el metabolismo y la homeostasis energética, la función cardiovascular, la digestión, el desarrollo óseo y la densidad ósea, la plasticidad sináptica y el aprendizaje, dolor, reproducción, enfermedad psiquiátrica, comportamiento psicomotor, memoria, ciclos sueño/vigilia, regulación del estrés y estado emocional (2, 3, 4).

El sistema consta de los receptores CB₁ y CB₂, sus mediadores endógenos primarios que incluyen al N-araquidonoiletanolamina (“anandamida” o AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG), así como las enzimas endocannabinoides sintetizantes y degradantes hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) y lipasa de monoacilglicerol (MAGL) (2).

El receptor CB₁ es uno de los receptores acoplados a proteína G más abundantes en los sistemas nerviosos central y periférico (17). Se ha detectado en la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, los ganglios basales, la sustancia nigra pars reticulata, los segmentos internos y externos del globo pálido, el cerebelo (capa molecular), y en los niveles centrales y periféricos de las vías del dolor, incluida la sustancia gris periacueductal, médula ventrolateral rostral, las regiones aferentes primarias de la médula espinal dorsal, incluidos

los nociceptores periféricos, y las interneuronas espinales. El receptor CB₁ también se expresa en muchos otros órganos y tejidos, incluidos los adipocitos, leucocitos, bazo, corazón pulmón, tracto gastrointestinal (hígado, páncreas, estómago e intestino delgado y grueso), riñón, vejiga, órganos reproductivos, músculo esquelético, huesos, articulaciones y piel. La expresión del receptor CB₁ parece ser relativamente escasa en la región del tronco cerebral. Los receptores CB₂ están más altamente concentrados en los tejidos y células del sistema inmunológico, como los leucocitos y el bazo, pero también pueden encontrarse en los huesos y en menor grado en el hígado y en las células nerviosas, incluidos los astrocitos, oligodendrocitos y microglía, e incluso algunas subpoblaciones neuronales.

Los endocannabinoides son derivados del ácido araquidónico que se sintetizan a demanda de los precursores de fosfolípidos de membrana en respuesta a los requerimientos celulares. La producción de anandamida se da principalmente a través de la transferencia de ácido araquidónico de la fosfatidilcolina a la fosfatidiletanolamina por la N-aciltransferasa (NAT) generando N-araquidonoilfosfatidiletanolamina (NAPE). NAPE es luego hidrolizado por una fosfolipasa D específica de NAPE para formar anandamida. En contraste, el 2-AG se sintetiza principalmente a través de la hidrólisis mediada por fosfolipasa C-β del fosfatidilinositol-4-5-bisfosfato, con ácido araquidónico en la posición sn-2, para producir diacilglicerol (DAG). El DAG luego se hidroliza a 2-AG mediante una lipasa DAG.

Los endocannabinoides (anandamida y 2-AG), así como los fitocannabinoides (Δ⁹-THC, CBN y CBD), se unen y activan a los receptores CB₁ y CB₂ que son receptores metabotrópicos unidos a proteínas G. Una vez que ocurre la interacción receptor y ligando endógeno produce un cambio conformacional del receptor, que activan a las proteínas G y luego activan cascadas de señalización de segundos mensajeros.

La anandamida es un agonista parcial de los receptores CB, y se une con una afinidad ligeramente mayor a los receptores CB₁ en comparación a los receptores CB₂. 2-AG parece unirse igualmente bien a ambos receptores CB (con una afinidad ligeramente mayor al receptor CB₁). Comparado con la anandamida tiene una mayor potencia y eficacia.

En el sistema nervioso central (SNC), el efecto general de la activación del receptor CB₁ es la supresión de la liberación de neurotransmisores (5-hidroxitriptamina, glutamato, acetilcolina, GABA, noradrenalina, dopamina, D-aspartato, colecistoquinina) en sinapsis tanto excitatorias como inhibitorias con ambos efectos a corto y largo plazo. En las células inmunitarias, la activación de los receptores CB₂ inhibe la liberación de citoquinas/quimioquinas y la migración de neutrófilos y macrófagos, lo que da lugar a efectos moduladores complejos sobre la función del sistema inmunitario (12).

Los derivados de cannabis tienen hasta el momento 4 formas de presentación: cigarros (fumada), tópicos, aceites y tinturas. Las características farmacocinéticas dependen

de varios factores como la presentación (inhhalada, ungüentos/cremas, aceites), vía de administración y tiempo de exposición al DCM.

La vía más utilizada es la vía inhalatoria y su biodisponibilidad sistémica es mayor que por vía oral. Entre un 10 a 25% del contenido de THC del cigarro, llega a la sangre. Este número varía de acuerdo al número de caladas y la profundidad de las mismas. Por lo tanto tendremos rápidos efectos en pocos minutos con un tiempo máximo entre 3 y 10 minutos, teniendo una duración entre 2 y 3 horas. El CBD y el CBN poseen una biodisponibilidad del 40% por vía inhalatoria y generan efectos completos antes de la media hora del consumo (12, 13).

La vía oral es lenta, irregular y variable. Su biodisponibilidad no supera al 5-10% presentando destrucción en el estómago y efecto del primer paso hepático, alcanza el efecto máximo a las 2 a 4 hs de administración con una duración de 4 a 6 semanas.

Por vía tópica, los cannabinoides son altamente hidrofóbicos, siendo el transporte a través de la capa acuosa de la piel el paso limitante del proceso de difusión. El CBN y CBD son diez veces más permeables que el Δ^9 -THC (13).

Debido a su gran liposolubilidad, el THC se une en un 97% a proteínas plasmáticas y atraviesa con facilidad las barreras hematoencefálica, placentaria y mamaria. Éste tiene un gran volumen de distribución por su alto depósito en el tejido adiposo y órganos altamente perfundidos como el cerebro, hígado, pulmones y corazón. El THC acumulado en el tejido adiposo, se libera lentamente a la sangre, por lo que su eliminación completa puede tardar hasta 30 días. Este patrón explica la ausencia del síndrome de abstinencia (14). Presenta metabolización hepática a través del sistema microsomal CYP450.

La eliminación del THC y sus metabolitos ocurre por las heces (65%), los cuales llegan a través de la vía biliar, y secundariamente por la orina (20%). También se elimina por sudor, saliva y cabello.

La vida media del Δ^9 -THC es de 25 a 56 horas, dependiendo si se trata de un consumidor ocasional o crónico. Luego de un cigarro es posible detectar en orina metabolitos una semana después y en los consumidores crónicos un mes luego de dejar de consumir (14).

Como se nota, son prolongados los efectos residuales en el organismo aún luego de consumir bajas cantidades. Algunos pueden tener más o menos efectos en el tiempo.

Principales usos:

Múltiples estudios demuestran el rol del cannabis medicinal en la terapéutica de diversas entidades patológicas. Es por ello que dentro de sus indicaciones se encuentran su uso como antiemético, analgésico, antiepiléptico, así como su empleo en el tratamiento del

glaucoma, anorexia, espasticidad y algunas enfermedades autoinmunes (por ejemplo, Lupus Eritematoso Sistémico, Psoriasis y Artritis Reumatoidea).

Es así que el cannabis medicinal puede ser útil en el alivio de síntomas que se encuentran de forma frecuente en pacientes bajo cuidados paliativos (12).

Dolor

La eficacia del cannabis para el tratamiento del dolor se ha estudiado en diversos ensayos clínicos aleatorizados (ECA); el resultado de estos estudios demuestra un efecto beneficioso de esta sustancia, siendo su uso efectivo y seguro para los dolores viscerales, neuropáticos y postoperatorios. Sin embargo, la mayoría de estos ensayos fueron a corto plazo (15,16).

El CBD aparece como candidato en el tratamiento del dolor crónico, dado su potente efecto analgésico, su alta seguridad y sus escasos efectos adversos, a pesar de presentar un techo analgésico (17,18).

Epilepsia

La relación de su uso está dada en una cantidad significativa de pacientes con epilepsia refractaria en niños y adolescentes (han tenido varios intentos de control de sus crisis con distintos medicamentos) lo cual afecta su calidad de vida.

Se conoce que THC y CBD poseen propiedades anticonvulsivantes. A su vez, el CBD tiene efectos sinérgicos y aditivos con otras farmacos antiepilépticas.

Estudios piloto muestran tolerabilidad, seguridad y eficacia prometedoras en el tratamiento de la epilepsia refractaria con cannabis, sin embargo éstos no se han probado aún en ensayos clínicos controlados (19,20).

Espasticidad

La espasticidad puede ser causada por la esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas (como Parkinson y Alzheimer), accidentes cerebrovasculares, parálisis cerebral, traumatismo encefalocraneano y otras.

Debido a que los receptores endocannabinoides se expresan en gran cuantía en el SNC, los cannabinoides al actuar sobre ellos, podrían ser un tratamiento efectivo en la reducción de la espasticidad que causan estas patologías (21,22).

Anorexia

Respecto al uso de cannabis medicinal en el tratamiento de la anorexia y caquexia, aún no hay resultados definitivos. Se ha visto que aumentan el apetito en su uso a corto

plazo, aunque aún no se conozca el mecanismo exacto, pero tienen un efecto opuesto en su uso crónico o su empleo a dosis elevadas. Su indicación se basa en que existe escasa disponibilidad de otros fármacos para el tratamiento de la anorexia y caquexia (23).

Enfermedades autoinmunes

Se conoce que los endocannabinoides actúan como moduladores de las funciones inmunes a través de los receptores de cannabinoides.

Los cannabinoides exógenos pueden alterar ese equilibrio, modulando la proliferación de células T, una reducción de la expresión de linfocitos B y aumento de la producción de anticuerpos, logrando así un mejor resultado en algunas enfermedades (24,25).

Antiemético

En lo que refiere a su acción terapéutica sobre las náuseas y vómitos post tratamiento con quimioterapia o radioterapia, se ha postulado que los receptores CB₁ y CB₂ están presentes en las vías reflejas eméticas, haciendo de éstas dianas para el tratamiento de estos síntomas (26).

Efectos adversos:

Los efectos adversos se clasifican según su gravedad en: leves, moderados, graves y letales. Los más comúnmente reportados según estudios fueron generalmente bien tolerados, de leve a moderada severidad y condujo a la retirada en sólo unos pocos casos. Los más frecuentes según una revisión sistemática de ECA sobre DCM son: sedación, mareos, boca seca, náuseas y disturbios en la concentración. También se han reportado taquicardia, hipotensión postural, aumento o disminución del apetito, diarrea y estreñimiento (15).

Marco legal nacional:

En diciembre de 2013, en nuestro país se promulga la Ley 19.172 que regula y controla la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución del cannabis y sus derivados. El artículo quinto autoriza la industrialización y uso farmacéutico, regulado por decreto del Poder Ejecutivo desde el año 2015. La normativa vigente establece que, la dispensación de las distintas especialidades para uso medicinal (vegetales o farmacéuticas) podrá ser realizada únicamente por farmacias de primera y segunda categoría habilitadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) y contra presentación exclusiva de receta oficial realizada por un médico.

En esta ley, se define cannabis psicoactivo y no psicoactivo. Se entiende por cannabis psicoactivo: las sumidades floridas, con o sin fruto, de la planta hembra del cannabis, exceptuando las semillas y las hojas separadas del tallo, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) natural, sea igual o superior al 1% (uno por ciento) en su peso. Por cannabis no psicoactivo: a las plantas o piezas de la planta de los géneros cannabis, las hojas y las puntas floridas, que no contengan más de 1% de THC en su peso, incluyendo los derivados de tales plantas y piezas de las plantas. En diciembre de 2017 el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA) y el MSP otorgaron los permisos necesarios para fraccionar y comercializar una primera presentación de cannabis medicinal, efectivizando su disponibilidad en farmacias habilitadas.

La ley implica el pasaje de un modelo prohibicionista a uno regulatorio en lo que respecta el cannabis. Supone una distinción sobre los riesgos de la marihuana frente a otras drogas y el reconocimiento de los derechos de los consumidores. Sustituye el criterio de convicción moral por el de sana crítica para valorar la posesión, permitiéndose hasta 40 gramos.

Posteriormente, en diciembre del año 2017 se registró en nuestro país el primer fármaco, comercializado bajo el nombre de Epifractán[®], cuyo principio activo es el CBD al 2%. Luego se incorporó su presentación al 5% y la presentación tópica CannabiPiel[®] (27,28). A nivel mundial existen en el mercado 6 medicamentos DCM:

- Marinol[®], Syndros[®]: cannabinoide Δ^9 -THC sintético.
- Cesamet[®]: cannabinoide Δ^9 -THC sintético.
- Sativex[®]: cannabinoide derivado natural de Δ^9 -THC 2,7 mgr y CBD 2,5 mgr.
- Epidiolex[®]: cannabinoide CBD derivado de la planta.
- Epifractán[®] 2%, 5%: cannabinoide CBD 2gr/5gr y THC + ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) (menos 0,1%).

Están indicados principalmente para los vómitos inducidos por quimioterapia, anorexia asociada a pérdida de peso en pacientes con SIDA, dolor crónico de tipo neuropático y espasticidad, y epilepsia refractaria (29).

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la efectividad y seguridad de derivados del cannabis medicinal en una población de uruguayos, en 2019.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas de la población estudiada.
- Describir las principales indicaciones de uso de DCM en la población estudiada.
- Indagar sobre los diferentes DCM que se utilizan, formas de acceso y vía de administración.
- Indagar sobre las expectativas de los pacientes en cuanto a la efectividad.
- Describir cuáles son los principales efectos adversos y su frecuencia.
- Indagar sobre la calidad de vida de los pacientes usuarios de DCM.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo. Fue observacional ya que no hubo intervención por parte de los investigadores. Los resultados se analizaron y presentaron sin un grupo control, por lo que se definió como descriptivo. Fue un estudio longitudinal y prospectivo, ya que se realizaron dos instancias de recolección de datos por usuario.

Se llevaron a cabo entrevistas telefónicas aplicando un cuestionario estandarizado (ver Anexo 1) ya utilizado previamente en otro estudio y se sumó el cuestionario de salud SF-12 (cuestionario sobre calidad de vida) (ver Anexo 2). Se utilizaron 31 variables cualitativas y 3 cuantitativas, los datos obtenidos se analizaron mediante Excel® y se expresaron como medidas descriptivas y presentados en tablas y gráficos.

Los usuarios posibles de incluirse en el estudio fueron identificados a través de diversos proveedores locales de DCM. Se reclutaron aquellos usuarios que asistían por primera vez a las instalaciones del productor durante la primera semana del mes de julio de 2019. Para el mismo, se solicitó de forma verbal el consentimiento informado (ver Anexo 4) para participar en el estudio, que explica que su participación es voluntaria y que la negativa a participar no compromete en absoluto la atención que recibirán, además de informar las medidas de preservación de la confidencialidad.

Los usuarios que consintieron a participar fueron contactados telefónicamente para ser entrevistados y previamente se rectificó su consentimiento. La entrevista duraba aproximadamente entre 15 y 30 minutos.

Los datos se obtuvieron en dos instancias, la primera en julio de 2019 (tiempo cero) y la segunda entre agosto y setiembre de 2019. En ambas instancias el investigador aplicó el mismo cuestionario. Con el fin de disminuir los sesgos entre investigadores en la recolección de datos, se diseñó un documento común (instructivo) donde se especifica la definición de cada variable a estudiar. (ver Anexo 3)

Con respecto a los beneficios esperados para el usuario, con los resultados de este estudio se podrá conocer más sobre diversos DCM, especialmente algunos de los beneficios terapéuticos observados y los efectos adversos más frecuentes para conocer mejor el patrón de prescripción local.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

- Criterios de inclusión: Usuarios que comienzan tratamiento con DCM en la primera semana del mes de julio, mayores de 18 años.
- Criterios de exclusión: Usuarios que no cumplieron un mes de tratamiento con DCM.

VARIABLES A UTILIZAR:

- Edad: años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha de la obtención de los datos. Variable cuantitativa continua medida en escala de razón.
- Sexo: masculino o femenino. Variable cualitativa en escala nominal.
- Patología: enfermedad que motiva al tratamiento con DCM. Cualitativa en escala nominal.
- Comorbilidades: Cualquier patología diferente a la patología de indicación. Cualitativa medida en escala nominal.
- Medicamentos que utiliza: cualquier otro medicamento diferente a los DCM. Cualitativa en escala nominal.
- Expectativa del tratamiento al inicio: ideas que presenta el paciente previo al inicio del tratamiento, sobre la eficacia y los efectos adversos de los DCM. Baja, media o alta. Variable cualitativa en escala ordinal.
- Fecha de inicio del tratamiento: momento en que inicia el tratamiento. Se cuantificara en meses. Variable cualitativa ordinal, intervalos: de 1 a 3, 4 a 6, 7 a 9, 10 a 12, mayor a 12 meses.

- Individuo que recomienda/prescribe los DCM. Variable cualitativa nominal: médico, familiar, otros.
- Indicación: motivo por el cual se realiza la recomendación/prescripción. Variable cualitativa nominal.
- Vía de administración: medio por el cual ingresa el fármaco al organismo. Variable cualitativa nominal. Vías: tópica, oral, inhalada.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA:

Se estableció contacto con 3 proveedores. Se incluyeron 32 usuarios que constituyen un 74.4% de todos los usuarios que concurrieron a los diferentes proveedores. Las características demográficas de la muestra poblacional se presentan en la Tabla 1. La edad de los pacientes encuestados se halló entre 29 y 78 años. En la tabla para la edad se utilizó un IC al 95%. Inicialmente se contó con la participación de 43 usuarios (tiempo 0), de los cuales 11 de ellos, por diferentes motivos que se detallan en la tabla 2 y 3, no continuaron con la investigación.

Hubo un predominio en frecuencia del sexo femenino sobre el masculino (87% frente a 13%). En cuanto a la procedencia, 24 usuarios residen en Montevideo (72%). En relación al nivel educativo, 10 usuarios presentan nivel terciario completo, 2 terciaria incompleta, 6 secundaria completa, 7 secundaria incompleta y 7 usuarios presentaron primaria completa.

Tabla 1. Caracterización demográfica de la población.

Edad (años) (n=32)	Sexo (n=32)	Procedencia (n=32)	Nivel educativo (n=32)
IC 95 % [56-64]	Femenino 28	Montevideo 23	Terciaria Completa 10
	Masculino 4	Interior 9	Terciaria Incompleta 2
			Secundaria Completa 6
			Secundaria Incompleta 7
			Primaria Completa 7

Tabla 2. Usuarios que no continuaron con la investigación

Motivo de eliminación	Usuarios* (n=11)
No contestaron	5
Abandonaron tratamiento antes del mes	5
No comenzaron tratamiento	1

**De los 11 usuarios que abandonaron la investigación, 5 no contestaron la segunda llamada realizada al mes de iniciado el tratamiento con DCM, 5 abandonaron tratamiento con DCM antes del mes, y 1 no comenzó el tratamiento con DCM.*

Tabla 3. Usuarios que abandonaron el tratamiento antes del mes

Abandonaron DCM	Usuarios* (n = 5)
Tratamiento no cumplió con expectativas	2
Priorizaron otros tratamientos	2
Viaje al exterior	1

*5 usuarios abandonaron tratamiento con DCM antes del mes. De los cuales, 2 debido el DCM no cumplió con sus expectativas, 2 por priorizar otros tratamientos, y 1 por un viaje al exterior.

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE DCM Y CANTIDAD DE GOTAS INDICADAS:

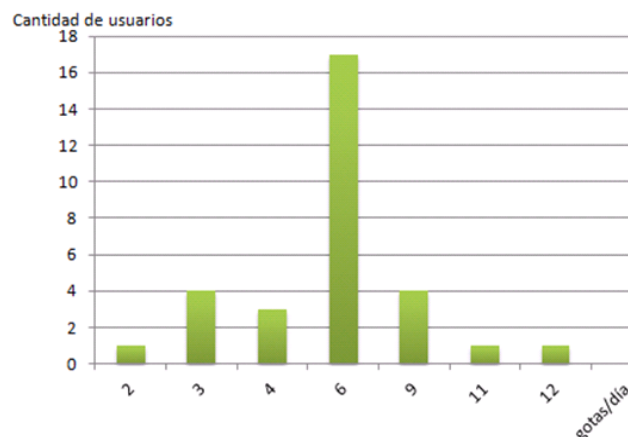
Sobre un total de 32 usuarios, 25 consumieron DCM en forma de aceite de manera única, 5 combinaron las formas aceite y crema, 1 combinó las formas aceite, crema y aerosol, y 1 utilizó la forma crema de manera única (Tabla 4).

Tabla 4. Formas de presentación.

DCM	Usuarios (n = 32)
Aceite	25
Aceite + Crema	5
Crema	1
Aceite + Crema + Aerosol	1

En la figura 1. se muestra la cantidad de gotas por día consumida por los usuarios. La presentación en forma de aceite fue la más utilizada. De los 31 usuarios que utilizaron esta forma, 17 consumieron 6 gotas/día, siendo ésta la indicación predominante.

Figura 1. Cantidad de gotas/día.



SÍNTOMAS QUE MOTIVARON EL USO DE DCM:

En la tabla 5. se detallan los síntomas que motivaron al uso de DCM en la población entrevistada. De los 32 usuarios, 26 refirieron utilizar algún tipo de DCM por dolor, seguido en frecuencia por 3 usuarios que lo utilizaron por insomnio, 2 por espasticidad, 1 por prurito y 1 por fatiga.

Tabla 5. Síntomas que motivaron al uso de DCM.

Síntoma	Usuarios (n=32) *
Dolor	26
Insomnio	3
Espasticidad	2
Prurito	1
Fatiga	1

*El número total de síntomas es mayor en relación al n utilizado, ya que algunos usuarios padecen más de un síntoma.

ETIOLOGÍAS DEL USO DE DCM:

Todas las etiologías que motivaron el uso de DCM se detallan en la Tabla 6. La principal indicación para el uso de los mismos fue artrosis (12 usuarios), representando un 37,5% sobre el total de los usuarios entrevistados.

Tabla 6. Indicaciones del uso de DCM.

Indicación	Usuarios (n = 32)
Artrosis	12
Fibromialgia	4
Tendinitis	3
Traumatismos	2
Depresión	2
Polimiositis	1
Enostosis	1
Cefalea	1
Lesión del manguito rotador	1
Diabetes Mellitus	1
Hepatitis B	1
Tumor Cerebral	1
Neuralgia de trigémino	1
Dislipemia	1

RECOMENDACIÓN Y FORMA DE ACCESO:

En cuanto a la recomendación, 25 usuarios la recibieron por parte de conocido/s y/o familiar/es que utilizaron DCM, 3 usuarios por medio de su médico de cabecera y 3 usuarios por medio de internet y/o televisión, mientras que 1 usuario no recibió ninguna recomendación.

Tabla 8. Recomendación de uso de DCM.

Recomendación	Usuarios (n=32)
Conocidos, familia, amigos, vecinos	25
Medio de comunicación (internet/televisión)	3
Médico de cabecera	3
Nadie	1

Tabla 9. Acceso al DCM.

Acceso	Usuarios* (n=32)
Herboristeria	18
Homeopatía	3
Farmacia Natural	2
Vendedor natural	5
Artesano	2
Conocidos	2

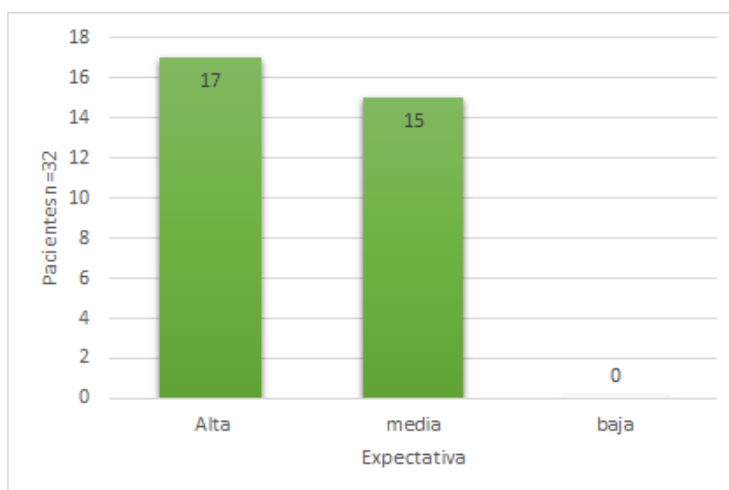
*En cuanto a su forma de acceso, un total de 18 usuarios lo adquirieron por medio de Herboristería, 3 usuarios en Homeopatía, 2 usuarios en farmacia natural, 5 usuarios lo obtuvieron por un vendedor individual, 2 usuarios por medio de un artesano y 2 usuarios que lo adquirieron a través de un conocido.

EXPECTATIVAS DEL TRATAMIENTO CON DCM:

Se evaluó la expectativa que presentaban los usuarios previo al inicio del tratamiento. Se categorizó como *ALTA* - *MEDIA* - *BAJA*.

La expectativa fue *ALTA* para 17 usuarios, *MEDIA* para 15, mientras que no se registró ningún usuario con expectativa *BAJA* (Figura 1).

Figura 1. Expectativa del tratamiento con DCM (n=32).



EFFECTIVIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR:

De los 32 usuarios que participaron en la investigación, 26 tenían como síntoma principal el dolor, tal como se visualiza en la Figura 2.

Previo al tratamiento con DCM ningún usuario consideró su dolor de intensidad leve, a diferencia a lo ocurrido post tratamiento donde 9 usuarios consideraron su dolor en este rango. 21 usuarios previo al tratamiento consideraban su dolor de intensidad severa, mientras que en la segunda instancia únicamente 9 lo clasificaron como tal, independientemente del tipo de derivado de cannabis medicinal indicado y la etiología del dolor.

Figura 2. Efectividad en el tratamiento del dolor. (n=26).

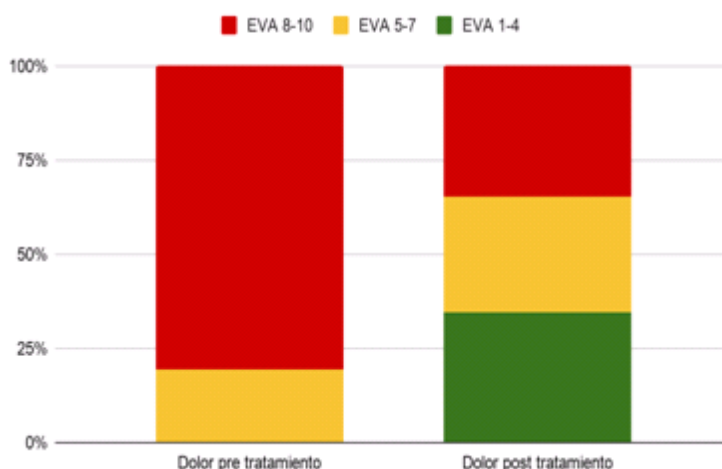


Tabla 10. Tratamiento en monoterapia vs combinado para el dolor al mes de iniciado el tratamiento con DCM

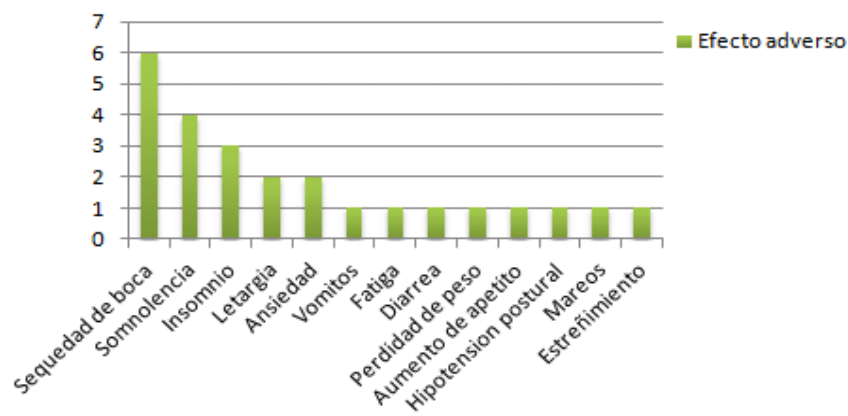
Tipo de tratamiento	Usuarios* (n=26)
DCM	13
DCM + OPIOIDES	4
DCM + AINEs	7
DCM + HIDROTERAPIA	1
DCM + ACUPUNTURA	1

*De los 26 usuarios que usaban DCM para dolor, 13 utilizaban solamente DCM, 4 lo usaban combinado con opioides menores, 7 en simultáneo con AINEs, 1 usuario realizaba combinado DCM con hidroterapia y 1 con acupuntura.

EFFECTOS ADVERSOS:

Del total de usuarios entrevistados, 14 refirieron sufrir al menos un efecto adverso. 6 personas manifestaron padecer sequedad de boca, 4 somnolencia, 3 insomnio, 2 sufrieron letargia y/o ansiedad, y al menos una persona refirió tener vómitos, fatiga, diarrea, pérdida de peso, aumento del apetito, hipotensión postural, mareos o estreñimiento, plasmados en la Figura 3.

Figura 3. Efectos adversos.



ANÁLISIS DE SF 12:

Las tablas que se visualizan a continuación se muestran las preguntas 1, 2, 3, 11 y 12 del cuestionario de calidad de vida SF-12 realizadas en ambas instancias, las cuales fueron seleccionadas como las más representativas para valorar el impacto de los DCM en el área física y emocional.

En cuanto a la pregunta 1 (Tabla 11), se observó en la segunda instancia una mejoría de la percepción sobre el estado de salud individual de los usuarios. En cuanto a las preguntas 2 y 3 (Tablas 12 y 13), se observó también una disminución en las limitaciones tanto físicas como en la realización de actividades cotidianas posterior al uso del DCM. En cuanto al área emocional, plasmada en las preguntas 11 y 12 (Tabla 14 y 15), se observó una mejoría en el estado de ánimo y una disminución en las dificultades y realización de actividades sociales.

Tabla 11. Pregunta 1.* Percepción del estado de Salud individual (n = 32)

Categoría	Al inicio	Al mes
Excelente	2	7
Muy buena	5	7
Buena	14	9
Regular	11	9
Mala	0	

* Usted diría que su salud es ..

Tabla 12. Pregunta 2.* Limitación física (n = 32)

Categoría	Al inicio	Al mes
Sí, me limita mucho	3	3
Sí, me limita poco	13	7
No me limita nada	15	22

*En cuanto a Esfuerzos moderados como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos, o caminar por más de una hora

Tabla 13. Pregunta 3.* Limitación física (n=32)

Categoría	Al inicio	Al mes
Si, me limita mucho	6	5
Si, me limita poco	8	7
No me limita nada	18	20

*Subir varios pisos por escalera

Tabla 14. Pregunta 11.*Limitación Emocional (n=32)

Categoría	Al inicio	Al mes
Siempre	2	2
Casi siempre	1	0
Muchas veces	3	1
Algunas veces	3	4
Alguna vez	5	1
Nunca	13	19

*Las pregunta que sigue, se refiere a como se ha sentido durante las últimas 4 semanas ¿Se sintió desanimado y triste?

Tabla 15. Pregunta 12.* Limitación emocional (n=32)

Categoría	<u>Al inicio</u>	<u>Al mes</u>
Siempre	1	0
Casi siempre	1	1
Muchas veces	1	0
Algunas veces	6	4
Alguna vez	2	0
Nunca	21	26

*La pregunta que sigue, se refiere a como se ha sentido durante las últimas 4 semanas ¿Con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos o familiares)?

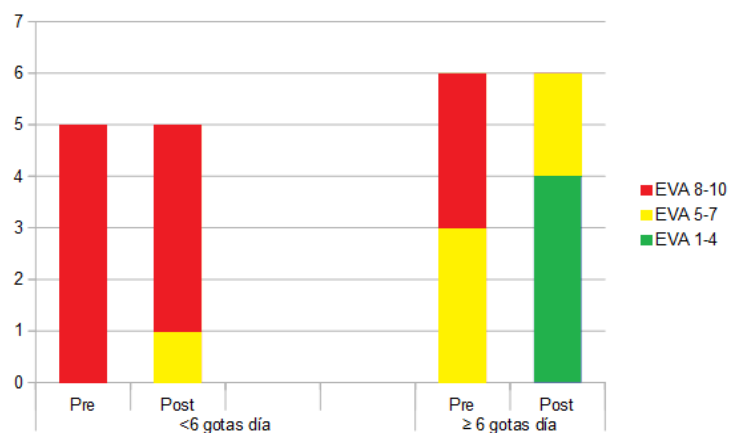
SUBANÁLISIS A PARTIR DE UN PRODUCTOR:

En la Figura 4 se relaciona la intensidad del dolor según escala EVA y la dosis indicada, previo al inicio del tratamiento y al mes del mismo.

Se analizó una muestra de 11 usuarios, 5 usuarios utilizaron una dosis menor a 6 gotas/día mientras que 6 utilizaron más de 6 gotas/día. Se observó que los 5 usuarios manifestaron tener un dolor severo al inicio del tratamiento y posterior al mismo se mantuvo en 4 usuarios mientras uno refirió presentar un dolor de intensidad moderada.

De los usuarios con una indicación mayor a 6 gotas/ día, 3 mencionaron un dolor de intensidad moderada y 3 un dolor de intensidad severa al inicio del tratamiento con DCM. Posterior al mismo, se destaca una disminución del dolor, mencionando 4 usuarios un dolor de intensidad leve y 2 un dolor de intensidad moderada.

Figura 4. Efectividad en el tratamiento del dolor según cantidad de gotas (n = 11)



DISCUSIÓN

Este trabajo es el primer estudio de investigación con DCM elaborados en Uruguay, el cual forma parte de una línea de trabajo iniciada en 2017 por el Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas.

La muestra poblacional estudiada en este trabajo se encuentra comprendida en un amplio rango de edades entre 29 a 78 años. La mayoría de los usuarios son oriundos de Montevideo, debido a que la mayoría de los proveedores contactados se encuentran en la capital. El nivel educativo de los usuarios se distribuye de manera inhomogénea, lo que puede estar relacionado a la forma en la que fueron reclutados los usuarios, la accesibilidad y el bajo costo de los DCM. Predomina el sexo femenino en un 88%. Esto puede deberse a la relación que existe entre las patologías mencionadas y su incidencia en este género, incluso constituyendo un factor de riesgo para su desarrollo (Artrosis y Fibromialgia) (30,31). La indicación principal fue el dolor, por lo cual se decidió hacer énfasis en su análisis. La etiología más frecuente fue la artrosis. Es importante resaltar otras indicaciones mencionadas como insomnio, prurito, fatiga, diabetes sin repercusiones macro y microangiopáticas y depresión, las cuales no habían sido mencionadas anteriormente en los resultados. Existe evidencia del rol de los endocannabinoides en las enfermedades autoinmunes, incluida la diabetes. Se ha demostrado la expresión de los receptores cannabinoides CB1 en las células α de los islotes pancreáticos. Se deduce que a partir de la estimulación de los receptores CB1, se produce una mayor secreción de insulina, somatostatina y glucagón, mientras que la estimulación de los receptores CB2 tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina. Estos hallazgos sugieren que los receptores de cannabinoides pueden ser un objetivo terapéutico en el tratamiento de los trastornos de la homeostasis de la glucosa (32). Estudios preliminares han sugerido que los cannabinoides, particularmente el CBD, tienen roles complejos en la inflamación, crecimiento tumoral, proliferación de queratinocitos, analgesia, inmunomodulación y prurito.(33)

En cuanto a la forma de presentación, la mayoría de los usuarios utilizaron aceites por ser el DCM artesanal más difundido y comercializado por los proveedores. Otros usuarios optaron asociarlos a cremas, con el fin de conseguir mayor efecto a nivel local.

La mayoría de los entrevistados refirió tener una elevada expectativa previa al tratamiento. Esto puede deberse a la experiencia positiva manifestada por algún conocido/familiar que lo utilizó o por informarse a través de redes sociales u otros medios de

comunicación, y a la necesidad de lograr la analgesia que la terapia convencional no pudo lograr o fue mal tolerada.

Para valorar la efectividad del tratamiento sobre el dolor, se utilizó la escala visual analógica (EVA) que categoriza el dolor en forma numérica del 0 al 10, considerando 0 ausencia de dolor y 10 el máximo dolor que hayan experimentado en su vida. A su vez, se dividió la escala en 3 intervalos: 1-3 (intensidad leve), 4 -6 (intensidad moderada) y 7-10 (intensidad severa). Luego de realizada la segunda instancia de la entrevista, se observó un franco descenso de usuarios que referían dolor de intensidad severa con respecto a la primer instancia.

A su vez, previo al inicio del tratamiento, ningún usuario refirió dolor de intensidad leve, mientras que en la segunda instancia se observó un claro aumento de usuarios en este grupo. También se observó un aumento en el grupo de usuarios con dolor de intensidad moderada post-tratamiento.

Si bien se observa una franca disminución del dolor, varios usuarios manifestaron utilizar además de DCM, homeopatía, quiropraxia y acupuntura. Otros mantuvieron a lo largo del mes, el uso simultáneo de AINES y opioides menores, lo que dificulta conocer el efecto beneficioso real del DCM en monoterapia para la patología o síntoma indicado. Cabe destacar el temor de los usuarios a abandonar el fármaco analgésico convencional y que el dolor aumente de intensidad.

Analizando los efectos adversos referidos, el principal fue sequedad de boca, el cual se explica por la presencia de receptores endocannabinoides en las glándulas salivales (efecto directo), que inhiben de esta manera la secreción salival, como sucede fisiológicamente en el sistema endocannabinoide con la anandamida.(34,35). La anandamida, media la inducción del sueño, y el CBD inhibe la recaptación de esta molécula disminuyendo su hidrólisis, convirtiéndose entonces en un inductor de la función normal de la anandamida, lo cual explica la somnolencia, segundo efecto adverso más frecuente.

En líneas generales el tratamiento fue bien tolerado por los usuarios, exceptuando un caso donde el usuario menciona haber abandonado el tratamiento al mes, por una intoxicación digestiva, atribuida al consumo de DCM.

Se evaluó, a través del cuestionario calidad de vida, la percepción que cada usuario tenía respecto a su estado de salud, sus limitaciones físicas y emocionales mediante 12 preguntas realizadas previo al inicio del tratamiento con DCM y posterior al mismo. En base al mismo, se evidencia una mejoría en el estado de salud general y una disminución en las limitaciones relacionado a un menor intensidad del dolor post tratamiento.

De los 3 proveedores contactados, se decidió sub-analizar los datos de uno de ellos, quien además es también productor. Ha colaborado a lo largo de la investigación otorgando información adicional, como el informe de laboratorio de la composición de su aceite (ver Anexo 5) y el tamaño del gotero que utiliza. A partir de estos datos se realizó un análisis ad-hoc con aquellos usuarios que utilizaban el aceite para el dolor. La muestra fue de 11 entrevistados. Se clasificaron en 2 grupos de acuerdo a la dosis, los que utilizaban menor a 6 gotas/día y otro mayor o igual a 6 gotas/día. Este punto de corte fue seleccionado en base a que la mayoría de los usuarios de este subgrupo y de los demás usuarios de la investigación mencionaron utilizar esta dosis. Es relevante mencionar que, para éste sub-análisis, se consideró que todos los usuarios consumieron DCM con la misma composición.

Las presentaciones son dos: frascos de 15ml y 30ml administrados a través de un gotero estándar (habitualmente 20 gotas corresponden a 1ml). La dosis recomendada se basa en la intensidad del dolor y el peso del usuario. Utilizando una concentración de THC de 0.789% y CBDs igual a 1.385%. Comparando con el estudio del año 2018 se manifiesta que este aceite tiene una composición similar al tipo de DCM M1771 (THC 0.9% y CBD 7.5%).

Es importante destacar el sesgo ocasionado al momento de realizar las entrevistas telefónicas, dado que, a pesar de contar con un cuestionario homogeneizado, las mismas fueron realizadas por diferentes individuos en distintos momentos, teniendo en cuenta la subjetividad en la interpretación de las preguntas y las respuestas de ambas partes. Como método de reducción de este sesgo, el investigador correspondiente entrevistó al mismo usuario en las dos instancias de contacto.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El uso de DCM está en aumento a nivel mundial y particularmente en Uruguay, a pesar de la escasez de estudios clínicos que avalen su uso, debido al marco regulatorio internacional. En este estudio, si bien la muestra es pequeña y la duración del tratamiento fue corto, se concluye que los usuarios utilizan DCM principalmente para el tratamiento del dolor, siendo artrosis la principal etiología, en correspondencia con el estudio realizado en 2018. Teniendo en cuenta estos aspectos, se concluye también que el uso de DCM resultó ser efectivo en el tratamiento alternativo o complementario del dolor de diversas etiologías. La cantidad de usuarios con otras patologías fueron insuficientes para concluir sobre el uso de DCM en ellas.

Además, se concluye que los efectos adversos estuvieron dentro de los esperados, y todos ellos fueron catalogados como leves.

A pesar de ser la epilepsia refractaria la principal indicación de Epifractán[®], es necesario que continúe la investigación sobre el rol de DCM como alternativa a los analgésicos convencionales.

Como perspectivas a futuro, consideramos pertinente la realización de estudios que caractericen el uso de DCM en usuarios con dolor debido a artrosis. Como objetivo específico, se debería evaluar la efectividad de los DCM como único tratamiento para evitar sesgos, ajustando los criterios de inclusión y exclusión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

No se contó con financiamiento por parte de ninguna institución pública y/o privada; así como de terceros.

AGRADECIMIENTOS

A los usuarios que nos brindaron su tiempo y dedicación para colaborar con la recolección de datos para la investigación.

Al Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li H. An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China
Author (s): Hui-Lin Li Published by : Springer on behalf of New York Botanical
Garden Press Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/4253540> Accessed : 15-07-
2016 23 : 13 UTC An Archaeologica. 2016;28(4):437–48.
2. Russo E. Cannabis for migraine treatment: The once and future prescription?
An historical and scientific review. Pain. 1998;76(1–2):3–8.
3. Musto Clara; Robaina Gustavo. Evolución del consumo de cannabis en
Uruguay y mercados regulados | Monitor Cannabis [Internet]. 2018 [cited 2019 May
26]. p. Monitor Cannabis Uruguay. Available from:
[http://monitorcannabis.uy/evolucion-del-consumo-de-cannabis-en-uruguay-y-
mercados-regulados/](http://monitorcannabis.uy/evolucion-del-consumo-de-cannabis-en-uruguay-y-mercados-regulados/)
4. Pollio A. The Name of Cannabis : A Short Guide for Nonbotanists .
Cannabis Cannabinoid Res. 2016;1(1):234–8.
5. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and
Species . Cannabis Cannabinoid Res. 2018 Oct 9;3(1):203–12.
6. Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the
Thousand and One Molecules. Front Plant Sci. 2016;7(February):1–17.
7. Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Shoyama Y, Morimoto S.
Phytocannabinoids in Cannabis sativa: Recent studies on biosynthetic enzymes.
Chem Biodivers. 2007;4(8):1649–63.
8. Devilat M, Manterola C, Moya JL. Trabajo Original [Internet]. Vol. 14,
Revista Chilena de Epilepsia Año. 2014 [cited 2019 May 26]. Available from:
[http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/wp-
content/uploads/2015/04/201403_tratamiento_compasivo_cannabis_epilepsia_resiste
nte.pdf](http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/wp-content/uploads/2015/04/201403_tratamiento_compasivo_cannabis_epilepsia_resistente.pdf)
9. Scublinsky D. Revista argentina de reumatología [Internet]. Vol. 28, Revista
argentina de reumatología. 2017 [cited 2019 May 26]. 7–11 p. Available from:
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2362-
36752017000300003](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2362-36752017000300003)
10. THE LAW STEPS IN [Internet]. 2015 [cited 2019 May 26]. Available from:
<https://www.nature.com/articles/525S10a.pdf>
11. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide
[Internet]. Vol. 1, Cannabinoids. 2006 [cited 2019 May 26]. Available from:
www.cannabis-med.org

12. INFORMATION FOR HEALTH CARE PROFESSIONALS Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids Dried or fresh plant and oil administration by ingestion or other means Psychoactive agent [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-eng.pdf>
13. Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia P. Archivos de Medicina Interna [Internet]. Vol. 35, Archivos de Medicina Interna. Prensa Medica Latinoamericana; 2013 [cited 2019 May 26]. 113–116 p. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300010
14. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 May 26];95(4):311–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263083>
15. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 May 26];72(5):735–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426373>
16. Aggarwal SK. Cannabinergic Pain Medicine. *Clin J Pain* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 May 27];29(2):162–71. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-201302000-00011>
17. Fine PG, Rosenfeld MJ. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2013 Oct 29 [cited 2019 May 27];4(4):e0022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228165>
18. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2003 [cited 2019 May 27];42(4):327–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648025>
19. Reddy D. The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 May 27];101(2):182–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.441>
20. O’Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017 May [cited 2019 May 27];70:341–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505016306254>
21. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et

- al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex[®]), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol [Internet]. 2011 Sep [cited 2019 May 27];18(9):1122–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362108>
22. Surya N. Rehabilitation of multiple sclerosis patients in India. Ann Indian Acad Neurol [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 May 27];18(Suppl 1):S43-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538848>
23. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. J Clin Oncol [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2019 May 27];24(21):3394–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849753>
24. Cabral GA1 SA. Effects on the immune system. - PubMed - NCBI [Internet]. 2005 [cited 2019 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/16596782/?i=7&from=/27859024/related>
25. Katz D, Katz I, Porat-Katz B, Shoenfeld Y. Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 May 27];101(2):230–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.568>
26. MACHADO ROCHA FC, STÉFANO SC, DE CÁSSIA HAIEK R, ROSA OLIVEIRA LMQ, DA SILVEIRA DX. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl) [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 May 27];17(5):431–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625004>
27. Decreto N° 46/015 [Internet]. 2013 [cited 2019 May 27]. Available from: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/46-2015>
28. Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been Headache J Head Face Pain [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 May 27];55(6):885–916. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26015168>
29. Notejane M, Zunino C, Rodríguez A, Speranza N, Giachetto G, Bernadà M, et al. Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2018 Jul 25 [cited 2019

May 27];89(3):187–93. Available from: <http://www.sup.org.uy/web2/archivos-de-pediatria/adp89-3/web/pdf/adp.2018.89.3.a06.pdf>

30. Fibromyalgia [Internet]. [cited 2019 Oct 31]. Available from: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Fibromyalgia>

31. Lespasio MJ, Sultan AA, Piuzzi NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, et al. Hip Osteoarthritis: A Primer. Vol. 22, The Permanente journal. 2018.

32. Borowska M, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Woliński K, Płazińska MT, Mikołajczak P, et al. The effects of cannabinoids on the endocrine system. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 31];69(6):705–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30618031>

33. Lim M, Kirchhof MG. Dermatology-Related Uses of Medical Cannabis Promoted by Dispensaries in Canada, Europe, and the United States. *J Cutan Med Surg* [Internet]. [cited 2019 Oct 31];23(2):178–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380925>

34. Prestifilippo J, Fernández-Solari J, Cal C, Elverdin J. Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors. *Exp Biol Med*. 2006; 231(8):1421-1427

35. Hipkæo W, Watanabe M, Kondo H. Localization of cannabinoid receptor 1 (CB1) in submandibular and sublingual salivary glands of mice throughout postnatal development. *Int. J. Morphol*. 2015; 33(2):695-700

ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad _____

Sexo M o F

Procedencia _____

Nivel educativo: primaria completa/ incompleta

secundaria completa / incompleta

terciaria completa / incompleta

Patología(s) de base que motiva(n) el tratamiento con derivados de cannabis

INDICACIÓN:

Dolor __

Epilepsia __

Antiemético __

Espasticidad __

Anorexia __

Glaucoma __

Enfermedad autoinmune __

Otros _____

Forma de acceso al derivado:

Uso compasivo MSP

Farmacia comunitaria

Farmacia institucional

Artesanal

Duración del tratamiento _____

Quién lo prescribió _____

Fármacos que utiliza:

Utilización previa de derivados de cannabis SI o NO

Expectativa de tratamiento al inicio y actual - baja

- media

- alta

Interrogatorio según indicación:

Dolor:

- Intensidad previa al tratamiento (0-10) _____
- Intensidad actual (0-10) _____
- Tratamiento previo SI o NO o NO SABE/ Combinado actualmente SI o NO o NO SABE

Epilepsia

- Tipo de epilepsia
 - Generalizada X
 - Parcial X
 - No sabe X
- Tratamiento previo Si o No o NO SABE/ Tratamiento concomitante SI o NO
- Número de convulsiones previo al tratamiento _____
- Número de convulsiones actualmente _____

Antiemético

- Número de vómitos previo al tratamiento _____
- Número de vómitos actualmente _____
- Tratamiento previo SI o NO o NO SABE / Tratamiento concomitante SI o NO

Espasticidad

- Tratamiento previo _____ / Tratamiento concomitante SI o NO
- Mejoría 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Anorexia

- eso revio ____ / eso actual ____
- Mejoría subjetiva SI o NO o NO SABE

Glaucoma

- Disminución de la presión SI o NO o NO SABE
- Tratamiento previo SI o NO o NO SABE / Tratamiento concomitante SI o NO o NO SABE

Enfermedad autoinmune

- Artritis reumatoidea → Dolor articular (1 – 10) previo ____ y actual ____
→ Inflamación (1 – 10) previo ____ y actual ____
- Lupus → tiempo entre empujes previo ____ actual ____
- Psoriasis → tiempo entre empujes previo ____ actual ____

EFFECTOS ADVERSOS

- Sistema nervioso:
- Somnolencia
- Sensación de mareo

- Letargia
- Euforia
- Desorientación en tiempo y espacio
- Disminución de la atención memoria
- Alucinaciones
- Dificultad para manejar y/u operar maquinaria
- Cardiovascular:
- Palpitaciones
- Hipotensión postural
- Gastrointestinal:
- Diarrea
- Estreñimiento
- Aumento del apetito
- Disminución del apetito
- Sequedad de boca

ANEXO 2: CUESTIONARIO SF-12:

Cuestionario de calidad de vida SF-12

1. En usted diría que su salud es:
 - a. excelente, muy buena, buena, regular, mala

Las siguientes preguntas, se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuanto?

2. Esfuerzos moderados como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos, o caminar por más de una hora
 - a. Sí, me limita mucho; si, me limita poco; no, no me limita nada
3. Subir varios pisos por escalera
 - . Sí, me limita mucho; si, me limita poco; no, no me limita nada

Durante las últimas 4 semanas ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?
 - a. Sí, no
5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?
 - . Sí, no

Durante las últimas 4 semanas ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste,deprimido o nervioso)

6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional?
 - a. Sí, no
7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre por algún problema emocional?
 - . Sí, no
8. Durante las últimas 4 semanas ¿hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual? (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas?)
 - . Nada, un poco, regular, bastante, mucho

Las preguntas que siguen, se refieren a como se ha sentido y como le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas . En cada pregunta responda lo que más se parezca más a como se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo...

9. Se sintió calmado y tranquilo?
 - a. Siempre, casi siempre, muchas veces, algunas veces, solo alguna vez, nunca.
10. ¿Tuvo mucha energía?
 - . Siempre, casi siempre, muchas veces, algunas veces, solo alguna vez, nunca.
11. ¿Se sintió desanimado y triste?
 - . Siempre, casi siempre, muchas veces, algunas veces, solo alguna vez, nunca.

12. Durante las últimas 4 semanas. ¿Con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos o familiares)
- . Siempre, casi siempre, algunas veces, solo alguna vez, nunca.

ANEXO 3: CUESTIONARIO HOMOGENEIZADO:

LUEGO DE QUE EL PACIENTE BRINDE SU CONSENTIMIENTO:

- Cuál es su edad?
- En qué departamento vive usted?
- Cuál es el último año de educación que usted cursó?
- Cuál fue la enfermedad por la que le indicaron cannabis?
- Por qué síntoma se lo indicaron? (Si no comprende, mencionar los especificados en la ficha).
- Qué cannabis toma? (Si no comprende se explicará que se hace referencia a forma farmacéutica, marca, o aceite casero).
- Dónde compra el cannabis? (si no comprende mencionar los incluidos en la ficha)
- Hace cuánto lo está tomando?
- Quién lo prescribió? (Si no comprende, explicar que nos referimos a un médico, conocido o la misma persona).
- Utiliza algún otro medicamento? Cuáles?
- Ya ha utilizado cannabis medicinal previamente?
- Cuando usted comenzó el tratamiento con cannabis, esperaba una mejoría: ALTA, MEDIA o BAJA?

♦ Interrogatorio según indicación:

-DOLOR:

- Si 0 es nada de dolor, y 10 es el peor dolor de su vida, dígame del 0 al 10, qué tan fuerte era su dolor antes de empezar el tratamiento?
- Y actualmente? -Antes de comenzar a utilizar cannabis, usted tenía otro tratamiento para ese dolor?
- Actualmente, usted combina el cannabis con otra medicación para el dolor?

-EPILEPSIA:

- Usted sabe qué tipo de epilepsia sufre? (Si no responde o no comprende decir estas opciones: Generalizada, parcial).
- Antes de comenzar a utilizar cannabis, usted tenía otro tratamiento para la epilepsia?
- Actualmente, usted combina el cannabis con otra medicación para la epilepsia?
- Previo a iniciar el tratamiento, cuántas convulsiones por día tenía? Y actualmente?

-ANTIEMÉTICO:

-Previo al inicio del tratamiento con cannabis, cuántos vómitos tenía por día? Y actualmente?

-Antes de comenzar a utilizar cannabis, usted tenía otro tratamiento para los vómitos?

-Actualmente, usted combina el cannabis con otra medicación para los vómitos?

-ESPASTICIDAD:

-Antes de comenzar a utilizar cannabis, usted tenía otro tratamiento para la espasticidad?

-Actualmente, usted combina el cannabis con otra medicación para la espasticidad?

-Si 1 es nada de mejoría, y 10 una gran mejoría, podría decirme del 1 al 10 cuánto piensa que ha mejorado?

-ANOREXIA:

-Recuerda su peso antes de estar en tratamiento con cannabis?

-Y su peso actual?

-Cree que ha mejorado desde el inicio del tto con cannabis? (RESPUESTA TIENE QUE SER SI O NO).

-GLAUCOMA:

-Usted sabe si desde que inició tratamiento con cannabis le ha bajado la presión del ojo?

-Antes de comenzar a utilizar cannabis, usted tenía otro tratamiento para el glaucoma?

-Actualmente, usted combina el cannabis con otra medicación para el glaucoma?

-ENFERMEDAD AUTOINMUNE:

-ARTRITIS REUMATOIDEA:

-Si 1 es nada de dolor, y 10 es el peor dolor de su vida, del 1 al 10, qué tan fuerte era su dolor antes de empezar el tratamiento?

-Y actualmente?

-Si 1 es nada de inflamación, y 10 es mucha inflamación, dígame, del 1 al 10 qué tan inflamadas veía sus articulaciones previo al tto con cannabis?

-Y actualmente?

-LES:

-Cada cuánto tenía empujes previo al tto?

-Y luego del tto con cannabis?

-PSORIASIS

-Cada cuánto tenía empujes previo al tto?

-Y luego del tto con cannabis?

♦*Efectos adversos: A continuación le mencionaré algunos de los efectos que podría tener sobre usted el cannabis, y usted me dirá si tuvo alguno de ellos desde que comenzó a usarlo. (Se explicará al paciente cada síntoma).*

•**SOMNOLENCIA** (Sensación de tener más sueño del normal durante el día).

•**SENSACIÓN DE MAREO**

•**LETARGIA** (Usted se ha sentido más lento, tanto en los movimientos como en el pensamiento?)

•**EUFORIA** (Se ha sentido con mayor bienestar, más optimismo, más enérgico?)

•**DESORIENTACIÓN EN TIEMPO Y ESPACIO** (Le ha pasado de sentirse confuso, no saber dónde está o qué día es?)

•**DISMINUCIÓN DE ATENCIÓN Y MEMORIA** (Ha notado que tiene menos capacidad para concentrarse, y/o que note disminución de la memoria desde que comenzó el tto.

•**ALUCINACIONES** (Desde que comenzó el tto con cannabis, le ha pasado de ver o escuchar cosas que en realidad no suceden?)

•**DIFICULTAD PARA TRABAJAR O MANEJAR MAQUINARIA.**

•**CARDIOVASCULAR:**

-Palpitaciones (Ha sentido los latidos de su corazón más fuerte y/o rápido de lo normal?)

-Hipotensión postural (Le ha pasado de marearse al ponerse de pie?)

- **GASTROINTESTINAL:**

- Diarrea (ha tenido tres o más deposiciones al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de materia fecal líquida?)
- Estreñimiento (ha tenido 2 o menos deposiciones de materia fecal por semana? o le ha pasado de tener que realizar un mayor esfuerzo al defecar en la mayor parte de las veces)
- Aumento del apetito
- Disminución del apetito
- Sequedad de boca

ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Universidad de la República

Facultad de Medicina Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Director Prof. Gustavo Tamosiunas.

Consentimiento informado

Estudio sobre CARACTERIZACIÓN Y FARMACOVIGILANCIA

ACTIVA DE UNA POBLACIÓN DE URUGUAYOS USUARIOS DE DERIVADOS DE CANNABIS MEDICINAL, 2019.

Yo....., he recibido la información pertinente y respuestas que han aclarado mis inquietudes, del/ la Br.....de esta manera, otorgo mi consentimiento libremente para participar en la investigación que se me ha propuesto. Autorizo a que se utilicen los datos recabados, únicamente para uso de esta investigación, siempre y cuando se mantenga la confidencialidad de los mismos. Asimismo, podré retirarme de la entrevista cuando desee, o podré no responder a alguna de las preguntas que forman parte de esta, comunicando a los investigadores mi decisión, sin que ello afecte la atención recibida.

Fecha..... Lugar.....

Firma.....

Aclaración..... C.I.....

Firma del investigador.....

Aclaración..... C.I.....

ANEXO 5: INFORME SOBRE COMPOSICIÓN DE DCM:

Kemia Laboratorio de ensayos	Informe de Análisis : 8208	Fecha : 19/08/2019	Versión : 5
	Muestra : ACEITE CANNABIS		

Datos del cliente

Empresa : GUILLERMO RAFFO

Datos de la muestra

Forma farmacéutica : ACEITE

Principio activo : PLOMO, CADMIO, ARSENICO, MERCURIO, CANNABINOLES (THC;THCa;CBD;CBda)

Cantidad declarada : % CANNABINOIDES, % METALES PESADOS (PB, CD,As, MG)

Lote : M5 L1YANET CARBALLO

Vencimiento : No aplica

Fecha de recepción : 26/07/2019

Presentación :

Descripción :

Metodología de ensayo

Ensayo	Descripción	Procedimiento
ABSORCIÓN ATÓMICA DE LLAMA - PLOMO	DOSIFICACIÓN > ABSORCIÓN ATÓMICA > ABSORCIÓN ATÓMICA DE LLAMA	TAK-PBCD-01
ABSORCIÓN ATÓMICA DE LLAMA - CADMIO	DOSIFICACIÓN > ABSORCIÓN ATÓMICA > ABSORCIÓN ATÓMICA DE LLAMA	TAK-PBCD-01
ABSORCIÓN ATÓMICA GENERACIÓN DE HIDRUROS (TRAZAS) - ARSENICO	DOSIFICACIÓN > ABSORCIÓN ATÓMICA > ABSORCIÓN ATÓMICA GENERACIÓN DE HIDRUROS (TRAZAS)	TAK- GH01
ABSORCIÓN ATÓMICA GENERACIÓN DE HIDRUROS (TRAZAS) - MERCURIO	DOSIFICACIÓN > ABSORCIÓN ATÓMICA > ABSORCIÓN ATÓMICA GENERACIÓN DE HIDRUROS (TRAZAS)	TAK-GH02
DOSIFICACIÓN HPLC DAD - CANNABINOLES (THC;THCa;CBD;CBda)	DOSIFICACIÓN > HPLC > DOSIFICACIÓN HPLC DAD	TAK-CAN-001

Inicio análisis : 30/07/2019

Fin análisis : 06/08/2019

Resultados de análisis

Ensayo	Descripción	Cumple
DOSIFICACIÓN DE PLOMO	Resultado : <0.002 mg/Kg Especificaciones : <=4.2 mg/Kg	Si
DOSIFICACIÓN DE CADMIO	Resultado : 0.940 mg/Kg Especificaciones : <=2.9mg/Kg	Si
DOSIFICACIÓN DE ARSENICO	Resultado : 0,6mg/kg Especificaciones : <7mg/kg	Si
DOSIFICACIÓN DE MERCURIO	Resultado : <0,0001ug/g Especificaciones : <1,4ug/g	Si

Revisado / Aprobado por : Director Técnico Q.F Mauricio Silvestri Suárez

FIRMA :

Los valores asignados en este informe sólo corresponden a las muestras ensayadas. El muestreo y transporte de las muestras lo realiza el cliente. Este informe de ensayo no podrá ser reproducido total o parcialmente, sin la autorización del Laboratorio Kemia.

Av. Gral. Rivera 2023 Montevideo - Uruguay CP 11200 + (0598) 2 402 63 66 / + (0598) 2 401 19 96 www.kemia.com.uy laboratorio@kemia.com.uy
Informe muestra nro. 8208.Página 1 de 75

Kemia Laboratorio de ensayos	Informe de Análisis : 8208	Fecha : 19/08/2019	Versión : 5
	Muestra : ACEITE CANNABIS		

DOSIFICACIÓN DE CANNABINOLES (THC;THCa;CBD;CBda)	Resultado : THCs=0.789% / CBDs=1.385% Especificaciones : NA	NA
--	--	----

