



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA

TOLERANCIA AL CANNABIS: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LOS RESULTADOS Y CONTROVERSIAS EN SU ESTUDIO

Memoria para optar al Título de Psicóloga

Formato artículo

AUTORA:

Esperanza Ibáñez-Jiménez

PROFESOR PATROCINANTE:

Mario A. Laborda

Una firma manuscrita en tinta azul que dice "M. A. Laborda".

Santiago, 17 de junio de 2022

**Tolerancia al Cannabis:
Una Revisión Narrativa de los Resultados y Controversias en su Estudio**

Esperanza Ibáñez-Jiménez y Mario A. Laborda
Departamento de Psicología, Universidad de Chile

La preparación de la presente Memoria para optar al Título de Psicóloga fue apoyada por el Fondo ANID-Fondecyt Regular 2019 (1191619) otorgado a ML.

Dirección: Mario A. Laborda
Departamento de Psicología
Universidad de Chile
Ignacio Carrera Pinto 1045
Ñuñoa, Santiago, Chile
E-mail: mariolaborda@u.uchile.cl
Revista: Frontiers in Psychology - Comparative Psychology
Enviado: 17 de junio 2022

Agradecimientos

Agradezco a los profesores Mario Laborda, Gonzalo Miguez y Vanetza Quezada, por permitirme ser parte del equipo del Laboratorio de Psicología Experimental de la Universidad de Chile, y de sus proyectos que tan abiertamente me ofrecieron. Han sido gratos años de compañía, aprendizajes, contención y colaboración. Les estaré eternamente agradecida de sus enseñanzas y de la confianza depositada en mis capacidades.

Gracias a cada integrante del “Lab” -a los viejos y a los que vienen llegando-, por las risas, las conversaciones, las largas horas de estudio, los memes, las retroalimentaciones, los cafés compartidos. Son geniales, espero sigan queriendo aportar a la ciencia con sus inagotables conocimientos y habilidades.

Miles de agradecimientos a mi madre, padre, hermanos/as, sobrinos/as, cuñadas y familiares por siempre estar, incluso en la distancia física. Es invaluable lo que hacen por mí, y les aseguro que cada conversación de sobremesa, cada comida compartida, cada gota de paciencia con mis desvaríos y malos momentos, cada abrazo y palabra de ánimo han sido el motor para lograr este y muchos otros logros en mi vida. Los amo un montón.

Cómo no agradecer también a mi compañero de vida y mi mejor amigo, Samuel, por siempre estar, por apañarme incondicionalmente, por valorar mis pasos y animarme a perseverar. A ti parte importante de este logro, porque aún en los momentos de flaqueza me abrazaste con el corazón. Te amo más de ocho mil. Gracias también a tu familia, por ser parte de la mía.

Finalmente, dar gracias a mis amigas, Maggie y Paty, por ser unas mujeres maravillosas y tremendamente inteligentes, por apoyarme, escucharme, retarme y hacerme reír a carcajadas. Incluyo en estos agradecimientos a profesores/as, amigos/as, compañeros/as, funcionarios/as y a cada persona importante que me topé en este camino, por sus enseñanzas y acompañamiento.

Resumen

El cannabis es una droga ampliamente consumida. Producto de ello, ha cobrado relevancia el estudio de los efectos que esta sustancia produce, especialmente cuando se consume de forma crónica. Al respecto, se ha investigado el fenómeno de la *tolerancia*, la cual ha sido descrita en diversas drogas, incluyendo el cannabis, existiendo variadas definiciones en su estudio: la *tolerancia rápida* alude a la disminución de la respuesta a los efectos producidos luego de la primera exposición a la droga; la *tolerancia crónica* puede referir tanto a la disminución de los efectos luego de repetidas dosis, como a la necesidad de incrementar dichas dosis para lograr los efectos iniciales. Actualmente, existen múltiples estudios que han abordado este fenómeno, existiendo una alta heterogeneidad metodológica, de pruebas y resultados. **Objetivo:** describir y analizar la literatura referente a la tolerancia al cannabis, incorporando una perspectiva crítica que permita dar cuenta de algunos vacíos y controversias en el estudio de este fenómeno. **Método:** se realizó una revisión narrativa utilizando palabras claves referentes al cannabis y la tolerancia, incorporándose un total de 109 documentos. **Resultados:** la literatura de tolerancia al cannabis es vasta, heterogénea y poco estandarizada. Además, es posible dar cuenta de algunas controversias y vacíos en su estudio, así como también algunas propuestas provenientes desde la psicología - como el modelo de Shepard Siegel- que pueden ser útiles de considerar para futuras investigaciones. **Conclusiones:** la tolerancia al cannabis debe seguir siendo estudiada, incorporando mediciones rigurosas que permitan abordar el fenómeno de una manera global y estandarizada, especialmente por las repercusiones que puedan derivar del consumo crónico de la sustancia.

Palabras clave: tolerancia, cannabis, consumo crónico, tolerancia rápida, tolerancia crónica, heterogeneidad, THC, CBD, tolerancia asociativa.

Introducción

El cannabis es actualmente la droga ilícita más consumida a nivel mundial, existiendo alrededor de 192 millones de personas entre 15 y 64 años que la consumen (United Nations Office on Drugs and Crime, 2020). En el contexto nacional, la prevalencia de consumo de dicha sustancia al menos una vez en la vida alcanza un 38,2% entre las y los encuestados, siendo la tercera droga más consumida luego del alcohol y el tabaco (Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol [SENDA], 2021). Producto de su alta prevalencia, los estudios en torno a los efectos del cannabis en los organismos se vuelven cruciales.

En términos químicos, esta sustancia se compone de múltiples cannabinoides, destacando el THC (tetrahidrocannabinol) y el CBD (cannabidiol) como los más prevalentes (Castaño-Pérez et al., 2017; ElSohly et al., 2017). Diferentes autores han definido sus efectos como psicoactivos, lo que puede implicar la afectación de diversos procesos neurofisiológicos que son modulados por el sistema endocannabinoide, tales como la regulación de la sensación dolorosa y de relajación, el impacto en la memoria y los procesos atencionales, sentimientos de ansiedad y/o paranoia, disminución de la presión intraocular, hipotensión, entre otros (Castaño-Pérez et al., 2017; Miller et al., 2018; Parsons y Hurd, 2015; Rutkowska et al., 2006).

La mayoría de los estudios referentes a los efectos producidos por esta droga se han centrado en la exploración de variables fisiológicas y farmacodinámicas, y en particular, en torno a los efectos agudos (i.e., efectos producidos en el organismo luego de un corto período de tiempo tras la administración de una sustancia [Oxford Reference, s.f.]), existiendo amplia disparidad en los resultados.

Al respecto, algunos estudios muestran que el cannabis produce afectaciones en ámbitos tales como la coordinación motora, la capacidad atencional (Crean et al., 2011), efectos de catalepsia, hipotermia (Hayakawa et al., 2008), sedación (Lucas et al., 2018), aumento de la presión arterial (Kayser et al., 2020), ansiedad, euforia (Martin-Santos et al., 2012), afectación de la memoria episódica, espacial y de trabajo, (Curran et al., 2016), reducción de la locomoción (Javadi-Paydar, 2018), entre otros muy variados.

Asimismo, se ha reportado que el cannabis puede mostrar efectos neuroprotectores (Castillo et al., 2010), antiinflamatorios, analgésicos, antioxidantes (Hayakawa et al., 2010), anticonvulsivantes, ansiolíticos (Castaño-Pérez et al., 2017; Crippa et al., 2011) y/o relajantes, llegando incluso a reportarse que la exposición a dicha droga genera sensaciones de incremento de la sociabilidad y percepción de aumento de la creatividad (Bosnyak et al., 2022), entre otros muchos efectos.

Otro punto relevante a considerar es que, aun cuando la comunidad científica no es del todo clara respecto a la seguridad del potencial uso médico del cannabis (Amato et al., 2017; Black et al., 2019; Castaño-Pérez et al., 2017; Fitzcharles et al., 2016; Mücke et al., 2016; Wang et al., 2008), existen estudios que respaldan su utilización para fines terapéuticos en condiciones como el dolor crónico (Gruber et al., 2021; Romero-Sandoval et al., 2018), algunas epilepsias

resistentes a tratamientos convencionales, reducción de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia (Freeman, 2019), espasticidad, trastornos del sueño (Whiting et al., 2015) y la reducción de síntomas asociados al trastorno obsesivo compulsivo (Mauzay, 2021).

A pesar que las discordancias de resultados respecto de los efectos producidos por el cannabis se encuentren ampliamente presentes en la literatura científica actual, es posible encontrar un punto relativamente común, y es que algunos de los efectos iniciales (i.e., efectos agudos) producidos por esta droga pueden disminuir tras la primera exposición, o luego de repetidas exposiciones a la sustancia (i.e., efectos crónicos), ya sea por días o semanas, tanto en estudios con animales humanos como no humanos (Colizzi y Bhattacharyya, 2018; Da Silva et al., 2001; González et al., 2005; Gorelick et al., 2013; Mason et al., 2021; Nguyen et al., 2018; Nguyen et al., 2020; Parks et al., 2020; Withey et al., 2021;).

Producto de lo anterior, se vuelve elemental evaluar qué efectos se desarrollan en los organismos ante las primeras exposiciones a la droga, y así también, aquellos que ocurren cuando el patrón de consumo es prolongado. Al respecto, uno de los fenómenos presentes en la literatura corresponde al de la *tolerancia*. Esta ha sido entendida como el decremento en la respuesta luego de la exposición a una dosis de droga (San Martín et al., 2017), o como la necesidad de aumentar la dosis de una droga para lograr efectos originalmente producidos por menores dosis (Ritchie y Roser, 2019).

Este fenómeno ha sido ampliamente descrito en el estudio de drogas como el etanol (González et al., 2019; Luque et al., 2004; Ozburn et al., 2013), los opioides (Siegel, 1977; Lefkof et al., 2022; Craft et al., 1999), la nicotina (Stolerman et al., 1974; Sal et al., 2021), la cocaína (Foltin y Haney, 2004), los antibióticos (Westblade, et al., 2020), entre muchas otras sustancias, incorporando a su vez investigaciones en diversas especies, tales como humanos (Comley y Dry, 2020; Fillmore et al., 2005; Ruiz-Moreno et al., 2020), roedores (Craft et al., 1999; Gould et al., 2014; Luque et al., 2004; Ozburn et al., 2013), primates (Berro et al., 2017; Moerke y McMahon, 2018) e incluso invertebrados como las planarias (Sal et al., 2021), por nombrar solo algunos ejemplos.

De este modo, se ha observado que el estudio de la tolerancia ha formado parte crucial en la comprensión de las conductas adictivas y de los procesos fisiológicos y conductuales asociados al abuso de drogas (Jenkins, 2011; Wise y Koob, 2014). Y así como la tolerancia se ha descrito en variadas sustancias, la *tolerancia al cannabis* no ha sido la excepción, habiendo actualmente un creciente cuerpo de literatura referente a dicha temática.

Al respecto, múltiples son las perspectivas que se han dado a la tarea de investigar este fenómeno, siendo ejemplos de ellas las neurociencias (e.g. Gomez et al., 2021; Mason et al., 2021; Morgan et al., 2014) pasando por la farmacología y fisiología (e.g. Chopda et al., 2016; Gorelick et al., 2012; McKinney et al., 2008), algunos estudios cognitivos y/o comportamentales (e.g. Da Silva et al., 2001; Hill et al., 2004; Ramaekers et al., 2011), hasta el ámbito clínico (e.g. Uliel-Sibony et al., 2021). Así también, los estudios de esta temática han incorporado diferentes muestras, tanto en animales humanos (e.g. D'Souza et al., 2008; Gorelick et al., 2012; Mason et

al., 2021; Ramaekers et al., 2016; Uliel-Sibony et al., 2021), como no humanos (e.g Chopda et al., 2016; Gomez et al., 2021; Nguyen et al., 2018; Tai et al., 2015; Wilkerson et al., 2019).

En consecuencia, cada una de las perspectivas trae consigo una multiplicidad de metodologías, las cuales a su vez incorporan muestras, sustancias, dosis y vías de administración diferentes, algunas de las cuales resultan poco comparables debido a la amplia gama de parámetros utilizados. Asimismo, las definiciones empleadas, así como también la vasta variedad de pruebas y mediciones que han sido incorporadas en el estudio de la tolerancia al cannabis repercute en una multiplicidad de resultados de lo que se concibe como tolerancia, algunos de los cuales no necesariamente dan cuenta del fenómeno pues carecen de la rigurosidad necesaria para describirlo.

Producto de todo lo anteriormente descrito, es que cobra relevancia describir el estado actual de los estudios sobre el fenómeno de la tolerancia al cannabis, permitiendo obtener un panorama global tanto de los resultados, como de las mediciones y algunos de los principales vacíos y controversias presentes en esta literatura, considerando que la alta prevalencia de consumo de esta droga a nivel mundial demanda a la comunidad científica la imperante necesidad de indagar en los efectos del cannabis en el organismo, sobre todo cuando la exposición a esta droga se vuelve prolongada.

Objetivos

Considerando los antecedentes mencionados, la presente revisión tiene por objetivo general describir y analizar la literatura referente a la tolerancia al cannabis, incorporando una perspectiva crítica que permita dar cuenta de algunos vacíos y controversias en el estudio de este fenómeno.

Objetivos Específicos:

1. Describir diversas definiciones de tolerancia a las drogas en general, y de tolerancia al cannabis en particular.
2. Caracterizar y describir los principales métodos, pruebas y mediciones utilizadas en los estudios de tolerancia al cannabis.
3. Describir y analizar los principales resultados obtenidos de los estudios de tolerancia al cannabis.
4. Analizar algunas de las principales controversias y vacíos en el estudio de la tolerancia al cannabis.

Método

El presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica de tipo narrativo. Este tipo de metodología ha sido descrita como una operación documental que tiene por objetivo revisar un conjunto de referencias bibliográficas en torno a una temática particular, presentando un carácter retrospectivo, y aportando información sobre un período de tiempo acotado (Guirao Goris,

2015). A su vez, es un método mediante el cual se pueden explorar, describir y discutir ideas y opiniones fundamentadas respecto de un tema a investigar, posibilitando la problematización y visualización de nuevas perspectivas (Zillmer y Díaz-Medina, 2018).

En base a lo anterior, este trabajo contempló la búsqueda de información documental predominantemente científica referente a la tolerancia al cannabis, generando búsquedas en español e inglés enfocadas en palabras y/o conceptos clave tales como “tolerancia” o “tolerance”, “cannabis”, “marihuana” o “marijuana”, “THC”, “CBD”, “consumo crónico” o “chronic consumption”, “dependencia” o “dependence”, y “efectos agudos” o “acute effects”. A su vez, la búsqueda se centró en investigaciones empíricas, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y literatura gris concerniente a los temas abordados a lo largo del trabajo.

De relevancia es destacar que la presente revisión no tuvo por pretensión la de generar una revisión sistemática y exhaustiva del tema, sino que ofrecer un panorama global del fenómeno de la tolerancia al cannabis. De tal modo, y a raíz de la multiplicidad de resultados arrojados de la búsqueda, se decidió reducir los hallazgos a aquellos estudios que permitieran otorgar sustento suficiente a la presente propuesta.

Para la búsqueda de literatura se recurrió a diversos motores de búsqueda tales como: Web of Science (WoS), Scopus, Science Direct, Nature, Springer, Google Académico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) y repositorios académicos universitarios. De esta manera, para la elaboración del presente estudio fueron seleccionados un total de 109 documentos de distintas fuentes de información.

Resultados

Definiciones de Tolerancia

Como fue mencionado, la tolerancia a los efectos de las drogas ha sido un fenómeno ampliamente descrito, y en torno a ella se han formulado múltiples definiciones, algunas de las cuales serán revisadas a continuación.

Parte de los estudios referidos a esta temática han estipulado la existencia del fenómeno de *tolerancia aguda*, definida como la disminución de la respuesta a una sustancia o droga durante una única exposición, esto es, un mecanismo orgánico de restauración de la homeostasis luego de la disrupción provocada por los efectos de dicha sustancia en el organismo (Comley y Dry, 2020; San Martín et al., 2017). Así, la tolerancia puede hacer referencia a aquellos efectos producidos por una única exposición a la sustancia, aun cuando dicha exposición no sea sostenida en el tiempo.

En contraparte, se ha descrito la *tolerancia* como una condición que resulta del uso persistente de una droga, caracterizada por una marcada disminución de sus efectos en el organismo luego de repetidas exposiciones a la misma dosis, o que implica la necesidad de aumentar la dosis inicial con el paso del tiempo, a fin de lograr el efecto obtenido en las primeras exposiciones (American Psychological Association, s.f.). Algunos autores y autoras denominan a

este fenómeno como *tolerancia crónica* (e.g. San Martín et al., 2017; Berger et al., 2004), pues dichos procesos se desencadenan ante un consumo crónico de la sustancia, relevando la necesidad de una comprensión longitudinal del fenómeno en cuestión.

Por otro lado, un modelo psicológico que ha sido exitoso para explicar la tolerancia en drogas como la morfina y el etanol es el de Respuestas Compensatorias de Shepard Siegel (Siegel, 1975, 2001, 2005, 2008, 2011, 2016; Siegel et al., 2000). Desde un análisis Pavloviano de la tolerancia, los estímulos, contextos y situaciones presentes al momento de la exposición a una droga funcionan como estímulos condicionados [EC], mientras que los efectos farmacodinámicos de la droga actúan como estímulos incondicionados [EI].

De este modo, cuando los efectos de la exposición a una sustancia perturban la homeostasis del organismo, este responde con respuestas incondicionadas opuestas que compensan los efectos de la droga, ayudando a restablecer la homeostasis. Luego de que se forma una asociación entre las claves de consumo [EC] y los efectos de la droga [EI], las claves comienzan a provocar respuestas que imitan a las respuestas incondicionadas, ayudando a disminuir la desregulación provocada por la droga. A esto es a lo que se ha denominado *tolerancia asociativa* (Siegel, 1975, 2001, 2005, 2008, 2011, 2016; Siegel et al., 2000).

Así pues, este modelo psicológico otorga un rol preponderante a las asociaciones contextuales en el desarrollo de la tolerancia crónica, llegando a explicar cuestiones que anteriormente no habían sido incorporadas en los análisis, y ampliando -por ejemplo- modelos como el del Solomon y Corbit (1974), quienes proponían que la reacción del organismo ante los efectos de la droga generaría dos procesos opuestos, uno que responde de manera directa a los efectos de la sustancia, y otro que compensa tales efectos, compensación que se iría fortaleciendo ante cada una de las exposiciones a la droga, desarrollándose así la tolerancia.

Como es posible notar, las aproximaciones psicológicas como las de Shepard Siegel han sido parte importante de las conceptualizaciones y del estudio de la tolerancia a las drogas, poniendo énfasis en procesos de aprendizaje que rebasan los efectos netamente fisiológicos o farmacodinámicos, permitiendo una comprensión más global del fenómeno.

Tolerancia al Cannabis

A ese punto, es posible aseverar la existencia de múltiples definiciones de *tolerancia* a nivel general. En concordancia, el estudio de la *tolerancia al cannabis* no ha quedado exento, existiendo en la actualidad un cuerpo de literatura creciente y ampliamente heterogéneo, ante lo cual cobran relevancia las categorizaciones posibles de realizar, tanto para hallar elementos convergentes, como también para exponer las divergencias en su estudio.

Variadas son las disciplinas y aproximaciones que se han dado a la tarea de estudiar la tolerancia al cannabis, tales como: fisiología, farmacocinética, farmacodinámica, neurociencias, cognición, psicopatología, entre muchas otras (para una revisión, ver Colizzi y Bhattacharyya, 2018).

Asimismo, variadas definiciones del fenómeno han guiado la literatura relativa al cannabis. No obstante, son escasas las investigaciones que otorgan definiciones conceptuales explícitas de lo que conciben como tolerancia. Parks et al. (2020), por ejemplo, describen la *tolerancia rápida*, consistente en la diferenciación de respuestas ocurridas entre los días 1 y 2 de administración de THC, es decir, un decremento de la respuesta a los efectos iniciales, en particular en torno a los efectos atáxicos, hipotérmicos y antinociceptivos producidos por la sustancia. En una línea similar, Da Silva et al. (2001) señalan que, tal como sucede con el etanol, la tolerancia rápida al cannabis se expresaría como un fenómeno que ocurre posterior al primer día de administración de THC, en particular en torno a los efectos en la coordinación motora.

Tales definiciones bien podrían asemejarse a lo que anteriormente se ha descrito como *tolerancia aguda* en otras drogas, definida como aquella disminución de la respuesta a los efectos producidos por la primera dosis de exposición a la sustancia (Berger et al., 2004; Comley y Dry, 2020; San Martín et al., 2017), existiendo así investigaciones como la de Uran et al. (1980) que, aun cuando no entreguen la definición explícita de tolerancia rápida o aguda, sí basan sus resultados en la consideración de la tolerancia como una explicación de la disminución de los efectos ocurridos luego de la primera exposición a la droga.

Otro de los parámetros utilizados para definir el fenómeno es la cronicidad del consumo. Es decir, que ante repetidas y prolongadas administraciones, muchos de los efectos del cannabis en el organismo van disminuyendo (Delatte et al., 2002; D'Souza et al., 2008; González et al., 2005; Järbe, 1978; McMahon, 2011; Nguyen et al., 2018; Winsauer et al., 2011).

Inclusive, estudios como el de Uliel-Sibony et al. (2021) otorgan algunos parámetros específicos, definiendo como tolerancia a la necesidad de aumentar la dosis de cannabis en al menos un 30% debido a la reducción de su eficacia con el paso de las administraciones en el tratamiento de convulsiones asociadas a cuadros de epilepsia refractaria. Dichas concepciones del fenómeno guardan estrecha relación con lo que anteriormente se ha descrito como *tolerancia crónica*.

De este modo, se puede apreciar la existencia de algunas similitudes entre las definiciones que han guiado el estudio de la tolerancia a nivel genérico, con el estudio de la tolerancia al cannabis, así como también la demarcación de nuevas formas de comprensión del fenómeno, con operacionalizaciones y categorizaciones propias de la literatura de cannabis.

Heterogeneidad Metodológica de los Estudios de Tolerancia al Cannabis

Ahora bien, no sólo las definiciones del fenómeno de tolerancia son divergentes, sino que -consecuentemente- las metodologías y parámetros de estudio también lo son, evidenciándose una multiplicidad de criterios utilizados, lo que conlleva la dificultad de establecer estandarizaciones claras y consistentes.

Un primer elemento sobre el cual poner atención es la *diversidad de sustancias y/o cannabinoides* utilizados en el estudio de la tolerancia a esta droga. Dentro de los más prevalente se encuentran: tetrahidrocannabinol (THC) (Ginsburg et al., 2014; McKinney et al., 2008; Parks

et al., 2020; Ramaekers et al., 2011; Wilkerson et al., 2019; Winsauer et al., 2011), cannabidiol (CBD) (Greene et al., 2018; Withey et al., 2021), cannabinoides sintéticos como el WIN-55,212-2, CP55,940, JWH-018 o JWH-073 (Gomez et al., 2021; Nealon et al., 2019; Henderson-Redmond et al., 2020; Tai et al., 2015), e incluso el consumo de extractos de cannabis o flores de marihuana (Babor et al., 1975; Uliel-Sibony et al., 2021), algunos de los cuales no incorporan el control de cada uno de los compuestos y sus respectivas concentraciones.

En cuanto a las *vías de administración* de las sustancias, estas varían entre: intraperitoneal (Da Silva et al., 2001; Henderson-Redmond et al., 2021), intravenosa (Wilkerson et al., 2019), intramuscular (Winsauer et al., 2011), subcutánea (Bass y Martin, 2000), vaporizada (Nguyen et al., 2018), oral (Gorelick et al., 2013; Uliel-Sibony et al., 2021), fumada (Nowlan y Cohen, 1977), entre otras, cada una de las cuales tiene sus particularidades al ser metabolizadas en procesos, órganos y tiempos diferentes (Foster et al., 2019). En la presente revisión, fue posible examinar que la gran mayoría de estas vías de administración son utilizadas más ampliamente en estudios con animales no humanos, mientras que en estudios con participantes humanos las vías más prevalentes son oral, vaporizada y fumada.

Sumado a lo anterior, se hace relevante considerar la diversidad *dosis* utilizadas, las cuales ciertamente difieren según las *muestras* empleadas. En estudios con muestras humanas, las dosis administradas vía intravenosa, vaporizada y fumada varían entre 300 µg/kg, 400 µg/kg y 5 mg de THC (D'Souza et al., 2008; Mason et al., 2021; Ramaekers et al., 2011; Ramaekers et al., 2016), pasando por dosis de entre 4 y 38 mg/kg/día de un aceite de cannabis administrado vía oral cuyas concentraciones son 20:1 de CBD/THC (Uliel-Sibony et al., 2021), llegando a concentraciones variantes de 40, 100 o 120 mg de THC sintético denominado dronabinol, el cual fue suministrado mediante cápsulas ingeribles (Gorelick et al., 2012).

En modelos no humanos, las dosis además varían entre cada especie estudiada. En ratas, las dosis de THC fluctúan entre 0.2 y 10 mg/kg (De Vry et al., 2004; Gomez et al., 2021; Wakley et al., 2014), mientras que sustancias como el CBD son administradas en torno a los 10 mg/kg (Greene et al., 2018). En tanto, las concentraciones de cannabinoides sintéticos como el WIN 55,212-2 se administran en dosis de entre 0.3 y 3.75 mg/kg (De Vry et al., 2004; Hampson et al., 2003). Por vía vaporizada, los estudios han utilizado dosis de entre los 100 y 200 mg/ml (Nguyen et al., 2018, 2020).

En modelos de ratones, la principal vía utilizada es la intraperitoneal, siendo las dosis de THC administradas en rangos de entre 3 y 60 mg/kg (Chopda et al., 2016; Henderson-Redmond et al., 2020; McKinney et al., 2008; Tai et al., 2015), mientras que las dosis de cannabidiol rondan los 1 y 3 mg/kg (Hayakawa et al., 2008). En tanto, las dosis de WIN55,212-2 han bordeado los 10 mg/kg (Henderson-Redmond et al., 2020).

Por último, trabajos realizados con monos rhesus exploran concentraciones inyectadas de entre 0.1 y 3.2 mg/kg de THC (Ginsburg et al., 2014; Jacobs et al., 2016; McMahon, 2011; Winsauer et al., 2011), mientras que para vía vaporizada se han utilizado 100 mg/ml de la misma sustancia (Wilkerson et al., 2019).

Es de especial relevancia la consideración de los diversos cannabinoides utilizados en estos estudios, así como también las diferentes vías de administración de las sustancias, cada una de las cuales posee mecanismos de ingestión, metabolización y excreción diferentes (Foster et al., 2019), pudiendo ello impactar en el desarrollo de la tolerancia y, consecuentemente, en la explicación de cada uno de los resultados obtenidos y su potencial extrapolación al consumo humano.

A modo de ejemplo, un estudio realizado por Hayakawa et al. (2007) observó que un tratamiento repetido con 10 mg/kg de THC administrado vía intraperitoneal durante 14 días produjo tolerancia a los efectos neuroprotectores e hipotérmicos estudiados, mientras que el tratamiento con 3 mg/kg de CBD no produjo tales efectos de tolerancia, llegando incluso a mostrar un mayor poder antioxidante que el THC, dilucidando que aun cuando la exposición a ambos cannabinoides fue igualmente prolongada, el desarrollo de la tolerancia fue diferencial a cada uno.

En contraparte, la investigación de Uliel-Sibony et al. (2021) evaluó la efectividad de la administración a largo plazo de un aceite enriquecido con CBD para el tratamiento de la epilepsia refractaria en una concentración diaria promedio de 11,3 mg/kg, y si es que dicha exposición prolongada generaría tolerancia a los efectos anticonvulsivos de la sustancia. En efecto, mientras que en un 54% de los pacientes las convulsiones se redujeron en un 50% o más durante el tratamiento, un 25% de los pacientes evaluados desarrolló tolerancia a la sustancia luego de aproximadamente 7 meses de exposición.

De este modo, es posible apreciar que, aun cuando las sustancias evaluadas fueron las mismas entre ambos estudios, la modificación de las dosis, vías de administración y cantidad de exposiciones producen resultados bastante variables en lo que respecta al desarrollo de la tolerancia.

Ahora bien, si consideramos tanto cannabinoides como dosis, vías de administración y especies similares, es posible encontrar algunas similitudes en los resultados. Así, estudios como los de Hayakawa et al. (2007), Henderson-Redmond et al. (2021) y Parks et al. (2020) utilizaron dosis de 10 mg/kg de THC administrados vía intraperitoneal en ratones. Los resultados de los tres estudios muestran el desarrollo de tolerancia a diversos efectos de la droga. Como fue antes descrito, Hayakawa et al. (2007) mostraron que los sujetos desarrollaron tolerancia a los efectos neuroprotectores e hipotérmicos; Henderson-Redmond et al. (2021), en tanto, sostiene que tanto hembras como machos adquirieron tolerancia a los efectos antialodínicos; mientras que Parks et al. (2020) exponen el desarrollo de una tolerancia rápida a los efectos hipotérmicos y antinociceptivos producidos por la sustancia.

Estos resultados permiten exponer que, si bien existe una heterogeneidad metodológica considerable en el estudio de la tolerancia al cannabis, también es posible hallar algunos resultados comparables que dan cuenta patrones asociados al desarrollo del fenómeno en cuestión. No obstante ello, la amplia variabilidad descrita también debe tenerse en consideración a la hora de adentrarse en el estudio de la tolerancia al cannabis, toda vez que puede dificultar el

establecimiento de mediciones estandarizadas y -consecuentemente- afectar la interpretación de los resultados obtenidos.

Pruebas, Mediciones y Resultados en estudios de cannabis

Temporalidad y Regularidad de la Exposición al Cannabis

En términos temporales, ciertos estudios indican que la tolerancia a los efectos de esta sustancia puede tardar días o semanas en desarrollarse bajo administración crónica. Así, algunos efectos -como la tolerancia a los efectos analgésicos, atáxicos e hipotérmicos- han mostrado tomar días en adquirirse (e.g., Bass y Martin, 2000; Fan et al., 1994; Parks et al., 2020).

En la misma línea, en participantes humanos se ha evidenciado que, luego de 10 días de una administración sostenida de THC, los síntomas observados inicialmente (e.g., presión intraocular, flujo salival y temperatura) recuperaron sus valores previos al consumo de droga entre un 60 y un 80%, lo cual sería un signo indicativo del desarrollo de tolerancia (Jones et al., 1981). En contraparte, la tolerancia a algunos efectos del cannabis en la memoria puede tardar semanas de entrenamiento en aparecer (e.g., Deadwyler et al., 1995; Hampson et al., 2003).

Respecto de la extensión temporal de los efectos de tolerancia, estudios como el de Winsauer et al. (2011) han encontrado que, posterior al consumo crónico de THC durante 28 días, los monos rhesus estudiados desarrollaron tolerancia a los efectos disruptivos del THC en la velocidad de adquisición y rendimiento de una tarea conductual compleja, la que se mantuvo de 7 a 12 meses posteriores al tratamiento. En contraparte, Bass y Martin (2000) sostienen que la tolerancia a efectos antinociceptivos en ratones se mantiene hasta alrededor de los 7,5 días posteriores a la administración sostenida de THC durante 6,5 días, mientras que a los 11,5 días luego de cesado el tratamiento, los sujetos no manifestaron tolerancia a dichos efectos. Por su parte, Tai et al. (2015), entregan evidencia de que los efectos hipotérmicos de la tolerancia producidos tanto por THC como por otros cannabinoides sintéticos (JWH-018 y JWH-073) prolongan su duración hasta 14 días luego de la última dosis.

Otro punto relevante a destacar son las diferencias sexuales en cuanto al tiempo que tarda en desarrollarse la tolerancia. En efecto, Henderson-Redmond et al. (2021) reportaron que los ratones hembra adquirieron una tolerancia completa más rápidamente que los machos a los efectos antialodínicos del THC (días 5 y 7, respectivamente).

Adicionalmente, una caracterización a considerar en los estudios con participantes humanos es la regularidad e historial de consumo, en particular, en torno a la distinción entre no consumidores, consumidores moderados/ocasionales y consumidores crónicos. Por ejemplo, Babor (1975) considera como consumidores moderados a aquellos que consumen marihuana más de 5 veces por mes, pero menos de una vez por día; mientras que los consumidores crónicos serían aquellos que tienen al menos 2 años consumiendo marihuana diariamente.

Por su parte, D'Souza et al. (2008) describen a los consumidores frecuentes como aquellos participantes que arrojaron una prueba toxicológica positiva para cannabis, y al menos

10 exposiciones a la sustancia en el último mes, quienes además cumplieron criterios para el trastorno por abuso de cannabis consignado en el DSM-IV. En tanto, los participantes del grupo control, debían cumplir una prueba toxicológica negativa, ninguna exposición al cannabis en la última semana, y no más de una exposición a dicha droga durante el último mes.

En contraparte, Ramaekers et al. (2009) consideran como “heavy users” a aquellos participantes que consumieron cannabis más de 4 días por semana durante el año anterior al estudio, mientras que los consumidores ocasionales fueron definidos como aquellos que tenían un único consumo semanal, o menos. Así, es posible observar una heterogeneidad en los criterios utilizados para categorizar la regularidad del consumo en participantes humanos.

Lo anterior tendría repercusiones en algunos de los resultados a los que arriban los estudios que utilizan consumidores crónicos como sujetos experimentales pues, tal como se ha reportado en la literatura, los consumidores frecuentes o crónicos de cannabis son menos sensibles a los efectos de la droga en ámbitos como los cognitivos y psicomotores, en comparación a lo reportado en consumidores ocasionales o no consumidores (Colizzi y Bhattacharyya, 2018; D’Souza et al., 2008; Jones et al., 1981; Ramaekers et al., 2011).

En la misma línea, Mason et al. (2021) reportaron alteraciones neurometabólicas significativas en el circuito de recompensa de consumidores ocasionales, con sensaciones aumentadas de euforia y un rendimiento atencional disminuido, mientras que dichos efectos no estaban presentes en consumidores crónicos de cannabis, quienes denotaban una capacidad de respuesta reducida de los circuitos de recompensa, sugiriendo la existencia de tolerancia.

Otros resultados destacables respecto a la regularidad del consumo son los que advierten Ginsburg et al. (2014) y Wilkerson et al. (2019), quienes mencionan que la tolerancia a los efectos conductuales del THC se vuelve grandemente mayor en aquellos sujetos expuestos a dosis diarias de la sustancia en comparación con una administración intermitente de la misma.

Todos estos factores relevan la necesidad de considerar el tiempo que tarda el fenómeno de la tolerancia en desarrollarse, a la vez que integrar a los análisis la historia de consumo que el sujeto haya podido tener con las sustancias, con el fin de establecer regularidades sobre las cuales interpretar los resultados obtenidos.

Diversidad de Efectos: Fisiológicos, Cognitivos, Conductuales y Subjetivos

Así como existe heterogeneidad metodológica en el estudio de la tolerancia al cannabis, también es posible encontrar una amplia variedad de efectos, pruebas y mediciones. Tal es el caso de los efectos fisiológicos. Por ejemplo, autores como Bass y Martin (2000), Parks et al. (2020) y Wakley et al. (2014) describen el desarrollo de tolerancia a los efectos antinociceptivos producidos por el THC, del mismo modo en que otros estudios han reportado tolerancia a efectos diuréticos (Chopda et al., 2016), hipotérmicos (Singh et al., 2011; Tai et al., 2015) e incluso neuroprotectores (Hayakawa et al., 2008).

Otros de los dominios que han sido ampliamente relacionados con la tolerancia al cannabis han sido los cognitivos y conductuales. En relación a ello, una revisión sistemática

realizada por Colizzi y Bhattacharyya (2018) enfatiza que la función cognitiva sería una de las que tiene mayor probabilidad de mostrarse tolerante tras repetidas administraciones, llegando incluso a evidenciarse una ausencia total de los efectos agudos inicialmente observados luego de una exposición crónica a la droga.

Lo anterior también es posible de retratar en estudios como el de Ramaekers et al. (2011), el cual señala que consumidores crónicos de cannabis desarrollaron tolerancia a los efectos del THC en pruebas neurocognitivas, quienes no vieron afectada su performance en tareas de seguimiento crítico, el “stop-signal task” y la prueba “Tower of London”, las que han mostrado ser bastante sensibles a los efectos del THC cuando son utilizadas en consumidores no regulares.

Por su parte D’Souza et al. (2008) mencionan que los consumidores frecuentes mostraron respuestas atenuadas en los efectos psicomiméticos, perceptuales, cognitivos y ansiogénicos producidos por el THC, en comparación a los rangos de respuesta obtenidos por sujetos control, sugiriendo que aquello es debido al desarrollo de tolerancia, o a respuestas que se encuentran intrínsecamente debilitadas en los usuarios frecuentes.

Withey et al. (2021), en tanto, mostraron que la administración diaria de THC puro o combinado con CBD a monos ardilla adolescentes produjo tolerancia a los efectos en el rendimiento cognitivo en una tarea de aprendizaje de discriminación entre estímulos visuales novedosos. Asimismo, se observó tolerancia a la reducción de la actividad motora producida en las primeras administraciones, no pudiendo evidenciarse diferencias significativas con el grupo control al cabo de dos semanas de tratamiento.

Por otro lado, tal como indican Colizzi y Bhattacharyya (2018), la aparición de tolerancia podría explicar el fallo que tienen algunos estudios al intentar clarificar los efectos agudos del cannabis en el desempeño cognitivo de consumidores frecuentes (e.g. Hart et al., 2001, 2010), al no considerar este fenómeno como parte sustancial de la explicación de por qué consumidores crónicos no difieren su desempeño con los grupos control o de consumidores infrecuentes en algunas de las tareas cognitivas estudiadas.

En otro aspecto, Bass y Martin (2000) observaron que 13 inyecciones de THC en 6,5 días de dosificación produjeron tolerancia a los efectos de hipoactividad. McKinney et al. (2008), por su parte, evaluaron la exposición de ratones a diversos métodos de administración de THC: una dosis constante de 10 mg/kg y otras dosis que iban incrementándose con el paso de las administraciones (de 10 a 30 mg/kg, o de 30 a 60 mg/kg). Todos los paradigmas de dosificación resultaron en el desarrollo de la tolerancia a los efectos locomotores. No obstante, la dosificación constante produjo menos tolerancia que la dosificación creciente de la sustancia. En contraparte, Tai et al. (2015) exploró los efectos de la administración repetida durante 5 días de los cannabinoides THC, JWH-018 y JWH-073 en la locomoción, mostrando que ninguna de esas sustancias produjo tolerancia a los efectos hipolocomotores.

Respecto de los efectos del cannabis en la coordinación motora, Da Silva et al. (2001) se propusieron evaluar el desarrollo de tolerancia rápida al THC en una prueba de rotarod (i.e., un rodillo giratorio). Los resultados mostraron que los sujetos se volvieron tolerantes a los efectos del THC en la coordinación motora en el segundo día de administración.

Desde un paradigma asociativo, Hill et al. (2004) formularon un estudio en que se administró un cannabinoide sintético (HU-210) para medir el desarrollo de tolerancia a los efectos hipolocomotores de dicha sustancia. Para ello, se utilizaron dos procedimientos diferentes: en uno, las ratas eran expuestas a un paradigma asociativo, es decir, la administración de la droga se asoció con un contexto físico particular, y el placebo era suministrado en un contexto físico diferente (i.e., EC+); mientras que en el otro se mostraban contextos aleatorizados durante la administración de la droga y del placebo (i.e., EC-).

Los resultados mostraron que las ratas asociadas al EC+ desarrollaron tolerancia significativamente más rápido que las ratas del grupo no asociativo (EC-). No obstante, dichas diferencias no se hallaron cuando el grupo EC+ recibió droga en el contexto no habitual de consumo, demostrando que esta mejora del desarrollo de la tolerancia mediante señales contextuales no implica necesariamente una dependencia a dichas señales. En síntesis, tales resultados serían una aproximación empírica que demostraría que la tolerancia es dependiente del contexto de administración.

Por otra parte, una de las mediciones presentes en los estudios con participantes humanos -y que a la vez se vuelven más controversiales en términos de su dificultad de estandarización- son los reportes subjetivos. Al respecto, Mason et al. (2021) en un estudio comparativo de los efectos del THC en consumidores ocasionales v/s consumidores crónicos, incorporaron la calificación subjetiva de sentirse drogado, medida a través de una escala analógica visual que incluía puntuaciones en un rango de entre 0 (nada drogado) y 10 (extremadamente drogado).

En efecto, los autores demostraron que los consumidores ocasionales mostraron incrementos tanto en el estado subjetivo de sentirse drogado como en otras pruebas farmacodinámicas, mientras que los consumidores crónicos no mostraron cambios significativos en ninguna de ellas, lo cual podría deberse a la alteración que poseen estos últimos sujetos en el circuito de recompensa producto de neuroadaptaciones desarrolladas luego de un consumo crónico de la droga, mostrando así los efectos de la tolerancia farmacodinámica al cannabis.

En contraposición, Babor et al. (1975) examinaron el estado subjetivo de usuarios moderados v/s habituales que consumieron cigarrillos con THC durante 21 días en frecuencia y dosis que cada uno de ellos quisiera, utilizando para ello una escala de medición de siete puntos que consideró categorías como “sentirse drogado” o “no sentirse drogado”. De ello, se obtuvo que los consumidores moderados se calificaron como ligeramente más drogados que los consumidores habituales. No obstante, dichas diferencias no fueron significativas, aun cuando algunos de los participantes fueron incrementando las dosis de consumo con el paso de los días. A juicio de los autores, tales resultados son muestra de una falta de desarrollo de tolerancia.

Por su parte, Nowlan y Cohen (1975) también estudiaron a consumidores moderados v/s habituales y sus apreciaciones subjetivas al administrarse droga diariamente por 64 días, utilizando una escala de 7 puntos donde 0 representa la “no intoxicación” y 7 “lo más drogado que he estado con marihuana”. Si bien durante las dos primeras semanas de consumo los usuarios habituales presentaron menos reportes de sentirse subjetivamente “muy drogados”,

hacia la semana 5 todos los grupos desarrollaron tolerancia a los efectos subjetivos, aun cuando los consumidores habituales seguían teniendo puntuaciones más bajas.

Estos resultados en conjunto demuestran que los efectos subjetivos, si bien son un parámetro presente en la literatura, exhiben una alta variabilidad, lo que podría ser producto tanto de la propia consideración personal que cada sujeto tenga de su estado en relación con su historial de consumo, como también de los parámetros de administración que cada estudio disponga, siendo aún un desafío su estimación y estandarización.

Vacios y Controversias

Como ha podido plantearse, la literatura referente al fenómeno de la tolerancia al cannabis se caracteriza por una gran diversidad de definiciones, parámetros, pruebas, mediciones y resultados. Si bien esta heterogeneidad permite abarcar un amplio espectro de perspectivas y áreas de estudio, termina repercutiendo en que la tolerancia no sea un fenómeno unificado, sino que sea dependiente de la consideración de cada estudio.

Un primer punto problemático radica en las definiciones de lo que se entiende por tolerancia. Tal como se plasmó, estas fluctúan entre conceptualizaciones enfocadas en las primeras administraciones de la droga (e.g., Da Silva et al., 2001; Parks et al., 2020), hasta la definición más comúnmente utilizada que incorpora la cronicidad del consumo como una variable que incide tanto en la disminución de los efectos, como en la necesidad de incrementar las dosis con el paso del tiempo (e.g., Delatte et al., 2002; D'Souza et al., 2008; Järbe, 1978; McMahon, 2011; Nguyen et al., 2018; Uliel-Sibony et al., 2021). Incluso existe una amplia gama de estudios que no otorgan como tal una definición ni parámetros específicos de lo que consideran como tolerancia más allá de la disminución de los efectos producto de la cronicidad del consumo (e.g., Henderson-Redmond et al., 2020; Nowlan y Cohen, 1977; Winsauer et al., 2011), cuestión que debiese ser motivo de preocupación para las y los investigadores en el área.

Sumado a ello, es necesario considerar que los procesos involucrados en cada una de esas perspectivas requieren mediciones diferenciadas, limitando su utilidad a escenarios específicos. Por ejemplo, en los casos de tolerancia rápida o aguda, las mediciones consideran una diferenciación entre lo ocurrido en la primera administración, en comparación con la segunda o tercera, no necesitando para ello un seguimiento continuo del consumo, lo cual podría ser importante de considerar para establecer los mecanismos de acción de las sustancias en el organismo (Henderson-Redmond et al., 2020; Uran et al., 1980). No obstante, son limitados los alcances que esta aproximación puede obtener ante un patrón de consumo prolongado.

En base a lo anterior, la tolerancia crónica puede aportar en dilucidar los efectos que se expresan ante consumos prolongados o crónicos, generando diferenciaciones relevantes entre consumidores ocasionales y habituales (D'Souza et al., 2008; Mason et al., 2021; Ramaekers et al., 2011). No obstante, los estudios con participantes humanos pueden informarse de los historiales de consumo únicamente a través de los autoreportes de cada individuo, cuestión ciertamente problemática pues otorga líneas base poco comparables y precisas entre los sujetos,

aun cuando las investigaciones hagan esfuerzos por generar criterios de selección e inclusión, tales como la periodicidad de administración, o la cantidad aproximada de veces de consumo en el último año.

Asimismo, de dichos historiales es prácticamente imposible obtener información respecto de las sustancias o cannabinoides específicos que fueron consumidos, así como tampoco la cantidad total de administraciones, la regularidad específica las mismas, ni la cantidad y/o extensión de los períodos de cese en el consumo, elementos que inciden directamente en los efectos posibles de estudiar. A raíz de ello, es posible plantear la discusión en torno a la fiabilidad de los estudios retrospectivos que utilizan reportes de cuestiones sucedidas con anterioridad al estudio, aunque de igual forma se deben tener en consideración dichos parámetros para delimitar con mayor certeza los resultados obtenidos.

De este modo, se crea una brecha entre los estudios con animales humanos y no humanos, pues es evidente que la capacidad de controlar ese tipo de variables convierte a la investigación animal en un paradigma ventajoso. No obstante, el consumo humano implica de por sí complejidades difíciles de aislar, tales como un consumo inconstante o inestable, los contextos de administración y/o los diversos componentes del cannabis que son administrados.

En referencia a esto último, el cannabis es una sustancia compuesta de múltiples cannabinoides, cada uno de los cuales tiene efectos y procesos farmacodinámicos diferentes (Foster et al., 2019). Si a ello se agregan las diversas vías de administración como variable, resulta una heterogeneidad metodológica considerable. Así, resulta importante poner atención a estos elementos, sobre todo si se trata de extrapolar los resultados al consumo humano, el cual regularmente no considera vías de administración diferentes a las orales, vaporizadas y fumadas, así como tampoco el consumo de cannabinoides aislados químicamente, siendo usual el uso de flores de marihuana o marihuana prensada (SENDA, 2021; United Nations Office on Drugs and Crime, 2021).

Otro punto controversial guarda relación con los consumidores crónicos o regulares. Como fue expuesto, la tolerancia podría explicar por qué los consumidores habituales logran tener los mismos efectos de los grupos control o de consumidores infrecuentes, aun cuando tienen una experiencia considerable con la droga (Colizzi y Bhattacharyya, 2018).

En la misma línea, existen estudios como los de Ramaekers et al. (2009) y Verrico et al. (2020) que incorporan la comparación entre grupos control de poca o nula experiencia v/s grupos con alta experiencia de consumo, y cuyos resultados en pruebas neurocognitivas y de memoria muestran que los consumidores crónicos tienen disminuciones en las respuestas iniciales a la sustancia en estudio en comparación a los no consumidores. No obstante, ninguno de los dos estudios considera estos fenómenos como *tolerancia*.

Estos estudios podrían ser solo unos de los muchos casos que existen en la literatura de cannabis que den cuenta de la tolerancia, aun cuando no la consideren como tal, ante lo cual se debería tener precaución tanto en la búsqueda de literatura, como en la incorporación de resultados obtenidos que no necesariamente explicitan la existencia del fenómeno. Asimismo, esta discordancia trae a la palestra la necesidad de preguntarse si el consumo crónico de cannabis

necesariamente lleva al desarrollo de la tolerancia, o si se trataría de otros fenómenos aún no conceptualizados, cuestión que debiese seguir siendo esclarecida en investigaciones futuras.

Uno de los elementos que deviene al análisis es la falta de recaudos que se tiene en la incorporación o exclusión de variables en el estudio de la tolerancia. Por ejemplo, la incorporación de parámetros subjetivos como fuente de información puede ser únicamente considerada como una medida de correlación con otros parámetros medibles y observables, tales como la frecuencia cardíaca, pulsaciones, actividad cerebral y pruebas de atención sostenida (Babor et al., 1975; Mason et al., 2021; Nowlan y Cohen, 1977), lo que podría ser indicativo de lo deficiente que puede llegar a ser dicho indicador al ser aplicado por sí solo.

Por otro lado, parte de las variables excluidas o muy poco presentes en la literatura de tolerancia al cannabis son las variables contextuales, pese a ser un elemento fundamental tanto del consumo de drogas en general, como del desarrollo de la tolerancia en particular (González et al., 2019; Poulos et al., 1981; Siegel, 1975, 2001, 2005, 2008, 2011, 2016; Siegel et al., 2000), encontrándose en la presente revisión sólo un estudio (Hill et al., 2004) que incorporó la asociación “contexto físico”-“contexto de administración de droga” como un elemento interviniente en el proceso.

Ante tal situación, San Martín et al. (2017) advierten que una de las dificultades para la representación de la tolerancia es la falta de consideración sobre la especificidad contextual a la base del fenómeno, obviando elementos como la incidencia de señales ambientales en la regulación de los efectos fisiológicos y/o cognitivos relacionados con la administración de sustancias. Al respecto, las autoras destacan la importancia que ha significado considerar la tolerancia como un aprendizaje que engloba no sólo los componentes farmacodinámicos, sino también su relación con las variables ambientales presentes durante la exposición a la droga.

En concordancia, el modelo asociativo podría otorgar una explicación para entender que las claves presentes durante la administración pueden asociarse a los efectos de la droga en el organismo, elicitando respuestas compensatorias con el fin de regular la homeostasis, explicando -por ejemplo- la razón de por qué las respuestas de algunos consumidores crónicos no difieren sustancialmente de las expresadas por los grupos control.

De esta manera, cobraría relevancia el enfoque de aprendizaje aportado desde la psicología para dar cuenta de la complejidad del fenómeno en cuestión, debiendo -sin contrariedad alguna- ser incorporado en próximas investigaciones de la tolerancia al cannabis en particular, a fin de generar una perspectiva más enriquecida y global, a la vez que ampliando este cuerpo de literatura con conocimientos que ya han mostrado ser bastante útiles para la explicación de la tolerancia crónica, como es el caso de la tolerancia asociativa descrita anteriormente en este escrito (Betancourt et al., 2008; González et al., 2019; Siegel, 2005).

Un último punto a destacar, y no por ello menos relevante, es la imperante necesidad de continuar elaborando mediciones y estudios de la tolerancia al cannabis y a sus compuestos, no sólo por robustecer el área de investigación, sino -sobre todo- por las repercusiones que el uso prolongado de estas sustancias puedan tener en el organismo, especialmente atendiendo a las crecientes discusiones en torno a la legalización o despenalización del consumo de cannabis

(Castaño-Pérez et al., 2017), así como también para su potencial aplicabilidad al uso médico (Freeman et al., 2019), pues debe tenerse en consideración que los productos utilizados para fines terapéuticos deben ser recetados, usualmente, por tiempos prolongados, ante lo cual el desarrollo de la tolerancia se vuelve un elemento potencialmente concomitante, y cuya consideración debiese estar centrada en un análisis global que incluya parámetros fisiológicos, conductuales y cognitivos.

Síntesis y Conclusiones

La presente revisión tuvo por objetivo describir y analizar la literatura referente a la tolerancia al cannabis, incorporando una perspectiva crítica que permita dar cuenta de algunos vacíos y controversias en el estudio del fenómeno.

A partir de dicho objetivo, fue posible dar cuenta, en primer lugar, de la necesidad de considerar los efectos que devienen de la exposición al cannabis, así como también aquellos que se desarrollan ante un patrón de consumo prolongado de la droga. A raíz de ello, se ha estipulado la existencia de la tolerancia, la cual ha sido abordada en el estudio de otras drogas como el etanol y los opioides, y así también desde la literatura asociada al cannabis. Esta ha sido definida desde múltiples perspectivas, dentro de las cuales destacan: la *tolerancia rápida*, que hace referencia a la disminución de la respuesta a aquellos efectos que surgen de la exposición a las primeras dosis de la droga; y la *tolerancia crónica*, la cual es definida en base a la cronicidad del consumo, pudiendo evidenciarse tanto en la disminución de los efectos luego de repetidas dosis, como en la necesidad de incrementar dichas dosis para lograr los efectos iniciales. Esta gama de definiciones trae consigo que tanto las operacionalizaciones como las metodologías y, en consecuencia, los resultados, sean vastos y muchas veces poco comparables.

A raíz de ello, se expuso extensamente la existencia de una heterogeneidad metodológica que incorpora una serie de sustancias, vías de administración y muestras utilizadas, cada una de las cuales representa sus particularidades, lo cual incrementa de manera significativa la amplitud de métodos y pruebas necesarias para su medición. Así también, fue posible exponer algunas discrepancias y similitudes derivadas de esta amplia heterogeneidad metodológica, hallando algunas regularidades en la comparación de ciertos estudios que dan cuenta que, ante sustancias, dosis, vías de administración y muestras similares, los resultados del desarrollo de la tolerancia pueden llegar a ser concordantes, aun cuando la variedad metodológica dificulte la estandarización de parámetros.

Consecuentemente, se detallaron algunas de las pruebas, mediciones y los resultados a los que han arribado los estudios de la tolerancia al cannabis, desde la temporalidad y regularidad del consumo, hasta las distintas mediciones fisiológicas, cognitivas, conductuales y subjetivas que han sido parte de las investigaciones, muchas de las cuales permiten representar en complejidad el desarrollo del fenómeno en cuestión.

De toda la exposición, fue posible evidenciar grandes controversias derivadas de la heterogeneidad presente en la literatura de la tolerancia al cannabis, especialmente en lo relativo

a los estudios con humanos. Así, se ha abierto la necesidad de establecer definiciones claras de lo que se considera como un consumidor crónico o habitual, teniendo en cuenta que los efectos de la droga en organismos con historiales de consumo opuestos pueden marcar grandes diferencias en la explicación de la tolerancia como fenómeno a la base. Asimismo, se vuelve necesario cuestionar la idoneidad de los estudios retrospectivos, así como la incorporación de variables subjetivas, toda vez que la falta de mediciones periódicas y sistemáticas pueden llegar a dar cuenta de fenómenos que no necesariamente se relacionan con la tolerancia.

Por otro lado, es imperante la necesidad de ir generando líneas de investigación y herramientas que permitan integrar las claves contextuales al análisis del fenómeno, pues la tolerancia asociativa propuesta desde la psicología, y en particular desde el modelo de Respuestas Compensatorias de Shepard Siegel, ha mostrado ser una aproximación que da cuenta de otras complejidades del fenómeno de la tolerancia, relevando la interacción entre el organismo, las propiedades de las sustancias y la relación que esto pueda o no tener con los contextos de exposición a la droga, cuestiones que han sido escasamente abordadas en los estudios de cannabis.

De tal modo, la tolerancia al cannabis podría explicarse no sólo por procesos fisiológicos y farmacodinámicos ciertamente presentes, sino también por la modulación que las claves ambientales puedan tener en la elicitación de respuestas que compensan el desequilibrio homeostático producido por la droga, todo con el objetivo sustancial de ir otorgando una comprensión global del fenómeno.

Finalmente, es necesario continuar con las investigaciones en torno a esta temática, principalmente por las repercusiones que esta droga pueda tener en los organismos, y más aún cuando las discusiones respecto de su uso potencial llegan incluso a la consideración terapéutica de sus efectos, muchos de los cuales aún no han sido siquiera dilucidados por la ciencia básica.

Referencias

- Amato, L., Minozzi, S., Mitrova, Z., Parmelli, E., Saulle, R., Cruciani, F., Vecchi, S., y Davoli, M. (2017). Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy. *Epidemiologia e Prevenzione*, 41(5-6), 279–293. <https://doi.org/10.19191/EP17.5-6.AD01.069>
- American Psychological Association. (s.f.). Tolerance. In *APA dictionary of psychology*. Recuperado el 21 de marzo de 2022, de <https://dictionary.apa.org/tolerance>
- Babor, T. F., Mendelson, J. H., Greenberg, I., y Kuehnle, J. C. (1975). Marijuana consumption and tolerance to physiological and subjective effects. *Archives of General Psychiatry*, 32(12), 1548–1552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760300086007>
- Bass, C. E., y Martin, B. R. (2000). Time course for the induction and maintenance of tolerance to Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 60(2), 113–119. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(99\)00150-7](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(99)00150-7)
- Berger, K. H., Heberlein, U., y Moore, M. S. (2004). Rapid and chronic: Two distinct forms of ethanol tolerance in Drosophila. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(10), 1469–1480. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000141817.15993.98>
- Berro, L. F., Andersen, M. L., y Howell, L. L. (2017). Assessment of tolerance to the effects of methamphetamine on daytime and nighttime activity evaluated with actigraphy in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 234(15), 2277–2287. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4654-1>
- Betancourt, R., Corada, L., Dominichetti, J. Laborda, M., Martínez, G., y Miguez, G. (2008). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia a las drogas. *Psicothema*, 20, 279–283.
- Black, N., Stockings, E., Campbell, G., Tran, L. T., Zagic, D., Hall, W. D., Farrell, M., y Degenhardt, L. (2019). Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(12), 995–1010. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8)
- Bosnyak, D., McDonald, A. C., Gasperin Haaz, I., Qi, W., Crowley, D. C., Guthrie, N., y Evans, M. (2022). Use of a novel EEG-Based objective oest, the Cognalyzer®, in quantifying the strength and determining the action time of Cannabis psychoactive effects and factors that

- may influence them within an observational study framework. *Neurology and Therapy*, 11(1), 51-72. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00293-w>
- Castaño-Pérez, G., Velásquez, E., y Olaya Pelaéz, A. (2017). Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 35(1), 16–26. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v35n1a03>
- Castillo, A., Tolón, M. R., Fernández-Ruiz, J., Romero, J., y Martínez-Orgado, J. (2010). The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB(2) and adenosine receptors. *Neurobiology of Disease*, 37(2), 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.10.023>
- Chopda, G. R., Parge, V., Thakur, G. A., Gatley, S. J., Makriyannis, A., y Paronis, C. A. (2016). Tolerance to the diuretic effects of cannabinoids and cross-tolerance to a κ -opioid agonist in THC-treated mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 358(2), 334–341. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232132>
- Colizzi, M., y Bhattacharyya, S. (2018). Cannabis use and the development of tolerance: A systematic review of human evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 93, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.014>
- Comley, R. E., y Dry, M. J. (2020). Acute tolerance to alcohol-induced impairment in cognitive performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 28(6), 659–668. <https://doi.org/10.1037/pha0000352>
- Craft, R. M., Stratmann, J. A., Bartok, R. E., Walpole, T. I., y King, S. J. (1999). Sex differences in development of morphine tolerance and dependence in the rat. *Psychopharmacology*, 143(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s002130050911>
- Crean, R. D., Crane, N. A., y Mason, B. J. (2011). An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31820c23fa>
- Crippa, J. A. S., Derenusson, G. N., Ferrari, T. B., Wichert-Ana, L., Duran, F. L., Martin-Santos, R., Simões, M. V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z., Filho, A. S., Freitas-Ferrari, M. C., McGuire, P. K., Zuardi, A. W., Busatto, G. F., y Hallak, J. E. C. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*, 25(1), 121–130. <https://doi.org/10.1177/0269881110379283>

- Curran, H. V., Freeman, T. P., Mokrysz, C., Lewis, D. A., Morgan, C. J., y Parsons, L. H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(5), 293–306. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.28>
- Da Silva, G. E., Morato, G. S., y Takahashi, R. N. (2001). Rapid tolerance to Delta(9)-tetrahydrocannabinol and cross-tolerance between ethanol and Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *European Journal of Pharmacology*, *431*(2), 201–207. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01449-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01449-2)
- De Vry, J., Jentzsch, K. R., Kuhl, E., y Eckel, G. (2004). Behavioral effects of cannabinoids show differential sensitivity to cannabinoid receptor blockade and tolerance development. *Behavioural Pharmacology*, *15*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1097/00008877-200402000-00001>
- Deadwyler, S. A., Heyser, C. J., y Hampson, R. E. (1995). Complete adaptation to the memory disruptive effects of delta-9-THC following 35 days of exposure. *Neuroscience Research Communications*, *17*(1), 9-18.
- D'Souza, D. C., Ranganathan, M., Braley, G., Gueorguieva, R., Zimolo, Z., Cooper, T., Perry, E., y Krystal, J. (2008). Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2505–2516. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301643>
- ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., y Galal, A. (2017). Phytochemistry of cannabis sativa L. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 1–36. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
- Fan, F., Compton, D. R., Ward, S., Melvin, L., y Martin, B. R. (1994). Development of cross-tolerance between delta 9-tetrahydrocannabinol, CP 55,940 and WIN 55,212. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *271*(3), 1383–1390.
- Fillmore, M. T., Marczynski, C. A., y Bowman, A. M. (2005). Acute tolerance to alcohol effects on inhibitory and activational mechanisms of behavioral control. *Journal of Studies on Alcohol*, *66*(5), 663–672. <https://doi.org/10.15288/jsa.2005.66.663>
- Fitzcharles, M. A., Baerwald, C., Ablin, J., y Häuser, W. (2016). Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of

- randomized controlled trials. *Der Schmerz*, 30(1), 47–61. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0084-3>
- Foltin, R. W., y Haney, M. (2004). Intranasal cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 78(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.02.018>
- Foster, B. C., Abramovici, H., & Harris, C. S. (2019). Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *The American Journal of Medicine*, 132(11), 1266–1270. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.017>
- Freeman, T. P., Hindocha, C., Green, S. F., y Bloomfield, M. (2019). Medicinal use of cannabis-based products and cannabinoids. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 365, 11141. <https://doi.org/10.1136/bmj.11141>
- Ginsburg, B. C., Hrubá, L., Zaki, A., Javors, M. A., y McMahon, L. R. (2014). Blood levels do not predict behavioral or physiological effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys with different patterns of exposure. *Drug and Alcohol Dependence*, 139, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.696>
- Gomez, D. M., Everett, T. J., Hamilton, L. R., Ranganath, A., Cheer, J. F., y Oleson, E. B. (2021). Chronic cannabinoid exposure produces tolerance to the dopamine releasing effects of WIN 55,212-2 and heroin in adult male rats. *Neuropharmacology*, 182, 108374. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108374>
- González, S., Cebeira, M., y Fernández-Ruiz, J. (2005). Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81(2), 300–318. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.028>
- González, V. V., Miguez, G., Quezada, V. E., Mallea, J., y Laborda, M. A. (2019). Ethanol tolerance from a Pavlovian perspective. *Psychology y Neuroscience*, 12(4), 495–509. <https://doi.org/10.1037/pne0000181>
- Gorelick, D. A., Goodwin, R. S., Schwilke, E., Schwope, D. M., Darwin, W. D., Kelly, D. L., McMahon, R. P., Liu, F., Ortemann-Renon, C., Bonnet, D., y Huestis, M. A. (2013). Tolerance to effects of high-dose oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *Journal of Analytical Toxicology*, 37(1), 11–16. <https://doi.org/10.1093/jat/bks081>

- Gould, T. J., Wilkinson, D. S., Yildirim, E., Blendy, J. A., y Adoff, M. D. (2014). Dissociation of tolerance and nicotine withdrawal-associated deficits in contextual fear. *Brain Research*, *1559*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.02.038>
- Greene, N. Z., Wiley, J. L., Yu, Z., Clowers, B. H., y Craft, R. M. (2018). Cannabidiol modulation of antinociceptive tolerance to $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, *235*(11), 3289–3302. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5036-z>
- Gruber, S. A., Smith, R. T., Dahlgren, M. K., Lambros, A. M., y Sagar, K. A. (2021). No pain, all gain? Interim analyses from a longitudinal, observational study examining the impact of medical cannabis treatment on chronic pain and related symptoms. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *29*(2), 147–156. <https://doi.org/10.1037/pha0000435>
- Guirao Goris, S. (2015). Utilidad y tipos de revisión bibliográfica. *Revista Ene De Enfermería*, *9*(2).
- Hampson, R. E., Simeral, J. D., Kelly, E. J., y Deadwyler, S. A. (2003). Tolerance to the memory disruptive effects of cannabinoids involves adaptation by hippocampal neurons. *Hippocampus*, *13*(5), 543-556. <https://doi.org/10.1002/hipo.10081>
- Hart, C. L., Ilan, A. B., Gevins, A., Gunderson, E. W., Role, K., Colley, J., & Foltin, R. W. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *96*(3), 333–341. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.06.003>
- Hart, C. L., van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, *25*(5), 757–765. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00273-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00273-1)
- Hayakawa, K., Mishima, K., Hazekawa, M., Sano, K., Irie, K., Orito, K., Egawa, T., Kitamura, Y., Uchida, N., Nishimura, R., Egashira, N., Iwasaki, K. y Fujiwara, M. (2008). Cannabidiol potentiates pharmacological effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. *Brain Research*, *1188*, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.090>
- Hayakawa, K., Mishima, K., Nozako, M., Ogata, A., Hazekawa, M., Liu, A. X., Fujioka, M., Abe, K., Hasebe, N., Egashira, N., Iwasaki, K., y Fujiwara, M. (2007). Repeated treatment with cannabidiol but not Delta9-tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the

- development of tolerance. *Neuropharmacology*, 52(4), 1079–1087. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.11.005>
- Hayakawa, K., Mishima, K., y Fujiwara, M. (2010). Therapeutic potential of non-psychotropic cannabidiol in ischemic stroke. *Pharmaceuticals*, 3(7), 2197–2212. <https://doi.org/10.3390/ph3072197>
- Henderson-Redmond, A. N., Crawford, L. C., Sepulveda, D. E., Hale, D. E., Lesperance, J. J., y Morgan, D. J. (2021). Sex differences in tolerance to Delta-9-Tetrahydrocannabinol in mice with cisplatin-evoked chronic neuropathic pain. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 684115. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.684115>
- Henderson-Redmond, A. N., Nealon, C. M., Davis, B. J., Yuill, M. B., Sepulveda, D. E., Blanton, H. L., Piscura, M. K., Zee, M. L., Haskins, C. P., Marcus, D. J., Mackie, K., Guindon, J., y Morgan, D. J. (2020). c-Jun N terminal kinase signaling pathways mediate cannabinoid tolerance in an agonist-specific manner. *Neuropharmacology*, 164, 107847. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107847>
- Hill, M. N., Gorzalka, B. B., y Choi, J. W. (2004). Augmentation of the development of behavioral tolerance to cannabinoid administration through Pavlovian conditioning. *Neuropsychobiology*, 49(2), 94–100. <https://doi.org/10.1159/000076417>
- Jacobs, D. S., Kohut, S. J., Jiang, S., Nikas, S. P., Makriyannis, A., y Bergman, J. (2016). Acute and chronic effects of cannabidiol on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)-induced disruption in stop signal task performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 24(5), 320–330. <https://doi.org/10.1037/pha0000081>
- Järbe T. U. (1978). delta9-Tetrahydrocannabinol: Tolerance after noncontingent exposure in rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 231(1), 49–56.
- Javadi-Paydar, M., Nguyen, J. D., Kerr, T. M., Grant, Y., Vandewater, S. A., Cole, M., y Taffe, M. A. (2018). Effects of Δ^9 -THC and cannabidiol vapor inhalation in male and female rats. *Psychopharmacology*, 235(9), 2541–2557. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4946-0>
- Jenkins I. A. (2011). Tolerance and addiction; the patient, the parent or the clinician? *Pediatric Anesthesia*, 21(7), 794–799. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03501.x>
- Jones, R. T., Benowitz, N. L., y Herning, R. I. (1981). Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *Journal of Clinical Pharmacology*, 21, 143S-152S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02589.x>

- Kayser, R. R., Haney, M., Raskin, M., Arout, C., y Simpson, H. B. (2020). Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. *Depression and Anxiety*, 37(8), 801–811. <https://doi.org/10.1002/da.23032>
- Lefkof, J. D., Hill, R., y Sarantopoulos, K. (2022). Opioid analgesics, tolerance, dependence and addiction. In R. K. Banik (Ed.), *Anesthesiology In-Training Exam Review* (pp. 367-374). Springer, Cham.
- Lucas, C. J., Galettis, P. y Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477-2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Luque, J., Moreno, L. M. G., Capilla, A., Sánchez, O. G., Senderek, K., Pérez, J. L. A., y Jiménez, N. M. C. (2004). Tolerancia del alcohol en ratas sometidas a diferentes períodos de consumo agudo y crónico de etanol. *Psicothema*, 16(2), 211-216.
- Martin-Santos, R., Crippa, J. A., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S., Allen, P., Seal, M., Langohr, K., Farré, M., Zuardi, A. W., y McGuire, P. K. (2012). Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4966–4979. <https://doi.org/10.2174/138161212802884780>
- Mason, N. L., Theunissen, E. L., Hutten, N., Tse, D., Toennes, S. W., Jansen, J., Stiers, P., y Ramaekers, J. G. (2021). Reduced responsiveness of the reward system is associated with tolerance to cannabis impairment in chronic users. *Addiction Biology*, 26(1), e12870. <https://doi.org/10.1111/adb.12870>
- Mauzay, D., LaFrance, E. M., y Cuttler, C. (2021). Acute effects of cannabis on symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 279, 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.124>
- McKinney, D. L., Cassidy, M. P., Collier, L. M., Martin, B. R., Wiley, J. L., Selley, D. E., y Sim-Selley, L. J. (2008). Dose-related differences in the regional pattern of cannabinoid receptor adaptation and in vivo tolerance development to delta9-tetrahydrocannabinol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(2), 664–673. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.130328>

- McMahon L. R. (2011). Chronic Δ^9 -tetrahydrocannabinol treatment in rhesus monkeys: Differential tolerance and cross-tolerance among cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*, 162(5), 1060–1073. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01116.x>
- Miller, S., Daily, L., Leishman, E., Bradshaw, H., y Straiker, A. (2018). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially regulate intraocular pressure. *Investigative Ophthalmology y Visual Science*, 59(15), 5904–5911. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24838>
- Moerke, M. J., y McMahon, L. R. (2018). Rapid nicotine tolerance and cross-tolerance to varenicline in rhesus monkeys: Drug discrimination. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 541–548. <https://doi.org/10.1037/pha0000226>
- Mücke, M., Carter, C., Cuhls, H., Prüß, M., Radbruch, L., y Häuser, W. (2016). Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety. *Der Schmerz*, 30(1), 25–36. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0085-2>
- Nealon, C. M., Henderson-Redmond, A. N., Hale, D. E., y Morgan, D. J. (2019). Tolerance to WIN55,212-2 is delayed in desensitization-resistant S426A/S430A mice. *Neuropharmacology*, 148, 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.12.026>
- Nguyen, J. D., Creehan, K. M., Kerr, T. M., y Taffe, M. A. (2020). Lasting effects of repeated Δ^9 -tetrahydrocannabinol vapour inhalation during adolescence in male and female rats. *British Journal of Pharmacology*, 177(1), 188–203. <https://doi.org/10.1111/bph.14856>
- Nguyen, J. D., Grant, Y., Kerr, T. M., Gutierrez, A., Cole, M., y Taffe, M. A. (2018). Tolerance to hypothermic and antinociceptive effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) vapor inhalation in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 172, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.07.007>
- Nowlan, R., y Cohen, S. (1977). Tolerance to marijuana: heart rate and subjective "high". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 22, 550–556. <https://doi.org/10.1002/cpt1977225part1550>
- Oxford Reference. (s.f.). Acute effect. In *Oxford University Press*. Recuperado el 12 de abril de 2022, de <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/oi/authority.20110803095349318>
- Ozburn, A. R., Harris, R. A., y Blednov, Y. A. (2013). Chronic voluntary alcohol consumption results in tolerance to sedative/hypnotic and hypothermic effects of alcohol in hybrid mice.

- Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 104, 33–39.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.025>
- Parks, C., Jones, B. C., Moore, B. M., y Mulligan, M. K. (2020). Sex and strain variation in initial sensitivity and rapid tolerance to Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 5(3), 231–245. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0047>
- Parsons, L. H., y Hurd, Y. L. (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 579–594. <https://doi.org/10.1038/nrn4004>
- Poulos, C. X., Hinson, R. E., y Siegel, S. (1981). The role of Pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. *Addictive Behaviors*, 6(3), 205–211. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(81\)90018-6](https://doi.org/10.1016/0306-4603(81)90018-6)
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., Theunissen, E., Toennes, S. W., y Moeller, M. R. (2009). Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *Journal of Psychopharmacology*, 23(3), 266–277. <https://doi.org/10.1177/0269881108092393>
- Ramaekers, J. G., Theunissen, E. L., de Brouwer, M., Toennes, S. W., Moeller, M. R., y Kauert, G. (2011). Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology*, 214(2), 391–401. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2042-1>
- Ramaekers, J. G., van Wel, J. H., Spronk, D. B., Toennes, S. W., Kuypers, K. P., Theunissen, E. L., y Verkes, R. J. (2016). Cannabis and tolerance: acute drug impairment as a function of cannabis use history. *Scientific Reports*, 6, 26843. <https://doi.org/10.1038/srep26843>
- Ritchie, H., y Roser, M. (2019). Drug Use. In *Our World in Data*. <https://ourworldindata.org/drug-use#definitions>
- Romero-Sandoval, E. A., Fincham, J. E., Kolano, A. L., Sharpe, B. N., y Alvarado-Vázquez, P. A. (2018). Cannabis for chronic pain: Challenges and considerations. *Pharmacotherapy*, 38(6), 651–662. <https://doi.org/10.1002/phar.2115>
- Ruiz-Moreno, C., Lara, B., Salinero, J. J., Brito de Souza, D., Ordovás, J. M., y Del Coso, J. (2020). Time course of tolerance to adverse effects associated with the ingestion of a moderate dose of caffeine. *European Journal of Nutrition*, 59(7), 3293–3302. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02167-2>

- Rutkowska, M., Jamontt, J., y Gliniak, H. (2006). Effects of cannabinoids on the anxiety-like response in mice. *Pharmacological Reports*, 58(2), 200.
- Sal, F., Prados, J., y Urcelay, G. P. (2021). Nicotine chronic tolerance development and withdrawal in the planaria (*Schmidtea mediterranea*). *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 200, 173075. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173075>
- San Martín, C., Cañete, A., Quezada, V., y Miguez, G. (2017). Tolerance. In J. Vonk y T. Shackelford (Eds.), *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_1101-1
- Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol. (2021). *Observatorio Nacional de Drogas: Décimo Cuarto Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, 2020*. Ministerio del Interior y Seguridad Pública, Gobierno de Chile. <https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2022/03/ENPG-2020-WEB.pdf>
- Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative y Physiological Psychology*, 89(5), 498–506.
- Siegel, S. (1977). Morphine tolerance acquisition as an associative process. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 3(1), 1–13. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.3.1.1>
- Siegel, S. (2001). Pavlovian conditioning and drug overdose: When tolerance fails. *Addiction Research y Theory*, 9(5), 503–513.
- Siegel, S. (2005). Drug tolerance, drug addiction, and drug anticipation. *Current Directions in Psychological Science*, 14(6), 296-300.
- Siegel, S. (2008). Learning and the wisdom of the body. *Learning y Behavior*, 36(3), 242–252.
- Siegel, S. (2011). The Four-Loko effect. *Perspectives in Psychological Science*, 6(4), 357-362.
- Siegel, S. (2016). The heroin overdose mystery. *Current Directions in Psychological Science*, 25(6), 375-379.
- Siegel, S., Baptista, M. A. S., Kim, J. A., McDonald, R. V., y Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology the associative basis of tolerance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8(3), 276–293.
- Singh, H., Schulze, D. R., y McMahon, L. R. (2011). Tolerance and cross-tolerance to cannabinoids in mice: Schedule-controlled responding and hypothermia. *Psychopharmacology*, 215(4), 665–675. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2162-7>

- Solomon, R. L., y Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81(2), 119–145. <https://doi.org/10.1037/h0036128>
- Stolerman, I. P., Bunker, P., y Jarvik, M. E. (1974). Nicotine tolerance in rats: Role of dose and dose interval. *Psychopharmacologia*, 34(4), 317–324. <https://doi.org/10.1007/BF00422555>
- Tai, S., Hyatt, W. S., Gu, C., Franks, L. N., Vasiljevik, T., Brents, L. K., Prather, P. L., y Fantegrossi, W. E. (2015). Repeated administration of phytocannabinoid $\Delta(9)$ -THC or synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 induces tolerance to hypothermia but not locomotor suppression in mice, and reduces CB1 receptor expression and function in a brain region-specific manner. *Pharmacological Research*, 102, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.09.006>
- Uliel-Sibony, S., Hausman-Kedem, M., Fattal-Valevski, A., y Kramer, U. (2021). Cannabidiol-enriched oil in children and adults with treatment-resistant epilepsy-does tolerance exist? *Brain and Development*, 43(1), 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.06.018>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2020). *World Drug Report 2020*. United Nations publication. https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_2.pdf
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2021). *World Drug Report 2021. Drug trends: Cannabis, Opioids*. United Nations publication. https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf
- Uran, B., Tulunay, F. C., Ayhan, I. H., Ulkü, E., y Kaymakçalan, S. (1980). Correlation between the dose and development of acute tolerance to the hypothermic effect of THC. *Pharmacology*, 21(6), 391–395. <https://doi.org/10.1159/000137458>
- Verrico, C. D., Mathai, D. S., Gu, H., Sampson, A. R., y Lewis, D. A. (2020). Recovery from impaired working memory performance during chronic Δ -9-tetrahydrocannabinol administration to adolescent rhesus monkeys. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 211–220. <https://doi.org/10.1177/0269881119882857>
- Wakley, A. A., Wiley, J. L., & Craft, R. M. (2014). Sex differences in antinociceptive tolerance to delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Drug and Alcohol Dependence*, 143, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.07.029>

- Wang, T., Collet, J. P., Shapiro, S., y Ware, M. A. (2008). Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, *178*(13), 1669–1678. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071178>
- Westblade, L. F., Errington, J., y Dörr, T. (2020). Antibiotic tolerance. *PLoS Pathogens*, *16*(10), e1008892. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008892>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., y Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, *313*(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Wilkerson, J. L., Schulze, D. R., y McMahon, L. R. (2019). Tolerance and dependence to Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys: Activity assessments. *PloS One*, *14*(3), e0209947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209947>
- Winsauer, P. J., Molina, P. E., Amedee, A. M., Filipeanu, C. M., McGoey, R. R., Troxclair, D. A., Walker, E. M., Birke, L. L., Stouwe, C. V., Howard, J. M., Leonard, S. T., Moerschbaecher, J. M., y Lewis, P. B. (2011). Tolerance to chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) in rhesus macaques infected with simian immunodeficiency virus. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *19*(2), 154–172. <https://doi.org/10.1037/a0023000>
- Wise, R. A., y Koob, G. F. (2014). The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*, *39*(2), 254–262. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.261>
- Withey, S. L., Kangas, B. D., Charles, S., Gumbert, A. B., Eisold, J. E., George, S. R., Bergman, J. y Madras, B. K. (2021). Effects of daily Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) alone or combined with cannabidiol (CBD) on cognition-based behavior and activity in adolescent nonhuman primates. *Drug and Alcohol Dependence*, *221*, 108629. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108629>
- Zillmer, J. G. V., y Díaz-Medina, B. A. (2018). Revisión Narrativa: Elementos que la constituyen y sus potencialidades. *Journal of Nursing and Health*, *8*(1). <http://doi.org/10.15210/jonah.v8i1.13654>