



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA

**Efectos agudos, tolerancia crónica y tolerancia asociativa al cannabis en la
conducta locomotora de ratas adultas**

Memoria para optar al Título de Psicóloga

Formato artículo

AUTOR

Camila Aguilar C

PROFESOR PATROCINANTE

Mario A. Laborda

Santiago, 24 de enero de 2023

**Efectos agudos, tolerancia crónica y tolerancia asociativa al THC en la conducta
locomotora de ratas adultas**

Camila Aguilar C. y Mario Laborda

Departamento de Psicología de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

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

Dirección: Mario A. Laborda
Departamento de Psicología
Universidad de Chile
Ignacio Carrera Pinto 1045
Ñuñoa, Santiago, Chile

E-mail: mariolaborda@u.uchile.cl

Revista: Learning & Behavior

Enviado: 27 de Enero de 2023

Agradecimientos

Primero que todo quiero agradecer a mi familia por darme todo lo que siempre necesité para poder enfocarme en mis estudios y lograr las diferentes metas que me propuse. Gracias a mis padres, Verónica y Marcos, por simplemente estar ahí observando cómo avanzaba en mi camino utilizando todas las herramientas que me enseñaron. Gracias también a mi abuelo Hugo, por su apoyo fundamental en mi desarrollo como una persona integral.

Gracias a todos esos amigos que me acompañan desde el colegio y a esas amistades que formé en la universidad obligadas a convivir conmigo día a día en mis peores momentos.

Gracias Jimmy por siempre hacerme ver el vaso medio lleno cuando yo lo veía completamente vacío, por abrazarme cuando más lo necesitaba y por escucharme cuando nadie más lo hacía.

Gracias a mis profesores, a todos quienes me entregaron sus enseñanzas en estos 5 años, en especial a los profesores Mario Laborda, Gonzalo Míguez y Vanetza Quezada por formarme como profesional y entregarme una oportunidad para desarrollarme académicamente. Nunca podré agradecerles todo lo que aprendí y crecí trabajando junto a ustedes.

Finalmente, pero no menos importante, gracias a todo el equipo del Laboratorio de Psicología Experimental, quienes cubrieron turnos, me apoyaron cortando contextos, compartieron risas en momentos complejos y con quienes fuimos aprendiendo a ensayo y error lo que es hacer ciencia. Gracias por hacerme disfrutar cada momento que pasé en ese lugar y hacer más agradable este difícil proceso de escribir una tesis. En especial Esperanza y Luis por guiarme enérgicamente hacia el camino correcto, un agrado haberme topado y colaborado con ustedes.

Resumen

La marihuana es una de las drogas más consumidas a nivel mundial. La investigación ha logrado establecer los efectos perjudiciales de su uso en el corto y largo plazo, pero no ha logrado consenso en torno a las consecuencias del consumo crónico. El presente estudio busca determinar los efectos agudos del THC, así como la tolerancia crónica y asociativa. Para ello se emplearon 24 ratas Sprague-Dawley, divididas en tres grupos: un control (0 mg/ml y dos de droga (57 y 147 mg/ml). Los animales recibieron vaporizaciones de droga o vehículo según correspondiera por 10 días. Se midieron conductas locomotoras en el Open Field antes y después de la vaporización, no encontrando efecto de grupo, contexto o momento (pre/post para la mayoría de las conductas observadas. Los hallazgos podrían explicarse por la baja cantidad de THC, la máquina vaporizadora utilizada y errores en la implementación del estudio, elementos que deben considerar futuras investigaciones.

Palabras claves: THC, cannabis, efectos agudos, tolerancia crónica, tolerancia asociativa.

Introducción

En la actualidad el cannabis se encuentra entre las drogas más consumidas a nivel mundial, contando con aproximadamente 192 millones de consumidores que van desde los 15 a los 64 años (United Nations Office on Drugs and Crime, 2020). A nivel nacional, se ha podido reportar que un 36,2 % de la población chilena ha consumido marihuana alguna vez en su vida (Observatorio nacional de drogas, 2021)

Respecto a su composición, esta droga cuenta con alrededor de 60 cannabinoides, entre los que se encuentran en mayor proporción el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) los cuales han mostrado producir efectos en quienes los consumen (Castaño et al., 2017; ElSohly et al. 2017).

Efectos Agudos

Para fines de este experimento se considerarán efectos agudos aquellos efectos medidos a partir de la primera exposición de los sujetos a la droga. A partir de las investigaciones revisadas estas han podido reportar diversos efectos que ocurren en el organismo cuando este se ve expuesto a THC los cuales van desde la ataxia, inhibición motora, hipotermia, inmovilidad, fallas en la memoria a corto plazo, conductas ansiosas, entre otras (e.g., Abood & Martin, 1992; Adams & Martin, 1996; Dewey, 1986; Gardner, 2002; Hampson & Deadwyler, 1999; Hollister, 1986; Kasten et al., 2017; Oviedo et al. 1993; Pertwee, 1995; para una revisión ver González et al., 2005; Castaño et al., 2017; Mauzay, 2021).

Considerando la diversidad de resultados, se ha evidenciado también grandes disparidades en lo que respecta a las dosis de administración y las concentraciones de los diversos cannabinoides. Estudios han mostrado que dosis de 200 mg/ml de THC producen un

significativo decremento de la temperatura corporal en ratas macho adultas luego de 20 a 30 minutos de vaporización, mientras que en hembras dosis de 50 mg/ml de THC logran el mismo efecto detrimental. (Nguyen et al., 2016). Se ha reportado que preparados de cannabis de 400 mg/ml que contenían alrededor de 29% de THC disminuyen la actividad locomotora en ratas macho y hembra (Nguyen et al., 2016). Otras investigaciones han reportado que dosis de 200 mg/ml de THC y de 400 mg/ml de CBD administradas de manera conjunta o por separado reducen significativamente la actividad locomotora en proporciones equivalentes para ratas macho y hembras (Javadi-Paydar, 2018).

En contraparte, una investigación que utilizó 100 mg/ml de CBD no logró evidenciar cambios en la actividad locomotora de ratones (Alemu et al., 2021), siendo concordante con estudios similares realizados anteriormente (ElBatsh et al., 2012; Sales et al., 2018). De este modo, la disparidad de dosis se vuelve relevante de considerar a la hora de establecer resultados tanto fisiológicos como conductuales, motivo por el que el presente estudio utilizará la medición de dos diferentes dosis (i.e. 100 y 200 mg/ml de un concentrado de cannabis), contrastando sus efectos entre ambas dosis y un vehículo.

Diversos estudios han evidenciado que los sujetos expuestos a cannabis aumentan su conducta inmóvil, además de disminuir conductas como el rearing, la exploración vertical y la deambulación, siendo parámetros usualmente relacionados a un aumento en la ansiedad (Banks, 2020; Harte-Hargrove, 2012; Ruiz et al., 2021). Además, se ha mostrado que sujetos inexpertos en el consumo de esta sustancia en dosis elevadas puede generar la aparición de conductas ansiosas, disfóricas, paranoides y/o de pánico, efectos que usualmente desaparecen pasadas algunas horas (Abanades et al., 2005).

Ahora bien, aun cuando existe una diversidad de resultados se ha observado que varias

investigaciones confluyen en un mismo punto, estos efectos disminuyen cuando los sujetos experimentales son expuestos crónicamente a la droga (Abood & Martin, 1992; Dewey, 1986; Hollister, 1986; Jones et al., 1981; Maldonado & Rodríguez de Fonseca, 2002; Oviedo et al. 1993), demostrando así el desarrollo de tolerancia a ciertos efectos de la droga (González et al., 2005), lo cual reviste un fenómeno relevante a considerar en términos tanto fisiológicos como conductuales.

Tolerancia crónica

La tolerancia ha sido un fenómeno estudiado ampliamente en investigaciones relacionadas con el consumo de drogas y sus efectos sobre los organismos, siendo definida como el deterioro de los efectos de una dosis de droga producto de una administración repetida (Laborda, 2009)

Un modelo utilizado para explicar el fenómeno de la tolerancia ante el consumo de una droga es el de Solomon y Corbit (1974, como se cita en San Martín et al., 2017). En él, la reacción ante los efectos de la droga generaría dos procesos: un proceso *a*, que responde de manera directa a los efectos de la sustancia, y un proceso *b*, que compensa los efectos del primero en una dirección contraria. Ante repetidas administraciones de la droga, una misma dosis mantendría la magnitud del proceso *a*, mientras que el proceso *b* iría fortaleciéndose ante cada una de las administraciones, lo que explicaría la efectividad del organismo en generar respuestas que compensen los efectos de la droga. A la suma de tales procesos es a lo que se ha denominado tolerancia crónica (San Martín et al., 2017).

Actualmente existen diferentes estudios que buscan comprobar la tolerancia crónica al cannabis. Colizzi & Bhattacharyya (2018) mencionan que existiría una diferencia en los efectos

agudos reportados por consumidores regulares de cannabis en comparación con consumidores no regulares, además de existir evidencia de la disminución de algunos efectos agudos tras la exposición repetida de la droga (Ramaekers et al. 2011), destacándose el estudio de Withey et al. (2021) quien reportó la aparición de tolerancia a la reducción de locomoción, al observar que luego de dos semanas de exposición a cannabis no diferencias significativas entre los grupo control y droga.

Tolerancia asociativa

Existe vasta evidencia que ha demostrado como el condicionamiento pavloviano opera en la tolerancia a las drogas, entendiendo que los efectos producidos por la droga actúan como estímulos incondicionados (EI) y las claves presentes en su administración funcionan como estímulos condicionados (EC). Estos efectos que aparecen luego del consumo producen en él organismos respuestas incondicionadas (RI) de compensación buscando mantener la homeostasis (Betancourt et al, 2008; Siegel, 2005, 2008, 2011, 2016; Siegel et al., 2000).

Luego de que se forma una asociación entre las claves de consumo (i.e., EC) y los efectos de la droga (i.e., EI), las claves comienzan a provocar respuestas condicionadas (RC) que imitan las respuestas incondicionadas (RI) producidas ante los efectos de la droga, ayudando así a disminuir la desregulación provocada por la sustancia. A esto es a lo que se ha denominado “tolerancia asociativa” (Siegel, 1975, 2001, 2005, 2008, 2011, 2016; Siegel et al., 2000).

Sumado a lo anterior, serían las claves de consumo las responsables de los síntomas de abstinencia, al ser experimentadas en la ausencia del efecto de la droga. Desde esta perspectiva, la tolerancia a las drogas es -al menos en parte- causada por el efecto de respuestas condicionadas compensatorias gatilladas por claves asociadas a los efectos de la droga en el

pasado (Siegel, 2005, 2008, 2011, 2016; Siegel et al., 2000).

A modo de ejemplo, el caso de la tolerancia a los efectos del etanol: luego de múltiples administraciones de la droga, las situaciones, estímulos y contextos de consumo llegan a ser verdaderos estímulos condicionados, ayudando a disminuir los efectos del etanol en el organismo, pero sólo cuando se administra la droga en su presencia (i.e., tolerancia asociativa, especificidad contextual). De igual forma, la exposición a las claves de consumo, en la ausencia de los efectos del etanol, provoca respuestas compensatorias anticipatorias que son experimentadas como síntomas de abstinencia (Betancourt et al., 2008).

La especificidad contextual de la tolerancia a las drogas, en particular el alcohol, se ha comprobado experimentalmente en modelos animales, mayoritariamente con roedores (Betancourt et al., 2008; González et al., 2016; Miguez et al., 2013; San Martín et al., 2018). A partir de numerosos estudios es posible relevar el rol que podrían tener los componentes asociativos en la explicación de la tolerancia e incluso de la conducta adictiva. Pese a ello, es prácticamente nulo el espacio que se ha otorgado a la especificidad contextual de la tolerancia en los estudios sobre los efectos del cannabis, aun cuando ha mostrado ser un elemento crucial para el estudio de otras drogas como la nicotina y la morfina (Siegel, 1975).

En concordancia, los antecedentes brindados anteriormente muestran el valor y la relevancia del estudio de la tolerancia asociativa para esclarecer los efectos a nivel conductual que puede implicar el consumo crónico de cannabis en los organismos.

El presente proyecto

Desde la psicología, el estudio de las adicciones y sus efectos en las conductas ha resultado ser una línea de investigación bastante desarrollada. Asimismo, la perspectiva

asociativa de la tolerancia a las drogas ha mostrado ser una base teórica esencial para la comprensión de los efectos de las sustancias a nivel conductual y emocional. Con respecto al cannabis, la literatura no sólo ha demostrado la existencia de diferentes efectos agudos producidos por el consumo de esta droga, sino que también se ha podido observar en algunos casos el desarrollo de tolerancia crónica.

Sin embargo, no es posible encontrar literatura especializada en la evaluación de la tolerancia desde la perspectiva asociativa, a pesar de ser un modelo que bien explica la tolerancia a otras drogas (e.g., morfina, etanol, ver Siegel, 2005, 2008, 2011, 2016). Por tales motivos, el presente proyecto propone evaluar los efectos agudos, la tolerancia crónica y la especificidad contextual de la tolerancia al cannabis y sus consecuencias en la conducta locomotora

A partir de todo lo anterior, aparece la pregunta sobre ¿Existen efectos agudos, tolerancia crónica y especificidad contextual de la tolerancia al cannabis en la conducta locomotora en ratas adultas, y cuáles son sus magnitudes?

El presente estudio tiene como objetivo determinar la existencia y magnitud de los efectos agudos, la tolerancia crónica y la especificidad contextual de la tolerancia al cannabis en la conducta locomotora de ratas adultas evaluando y comparando los efectos agudos, la tolerancia crónica y la especificidad contextual del cannabis en la conducta locomotora entre los grupos.

Se hipotetiza que la administración de cannabis generará efectos agudos resultando en un incremento en la conducta locomotora en los grupos 57 y 147, en comparación con el grupo 0 y que a su vez generará efectos agudos de mayor magnitud en el grupo 147, en comparación con el grupo 57. Se espera que estas diferencias se vean en el contexto A, mientras que en el contexto B

la conducta locomotora de los tres grupos debería no debería presentar diferencias significativas.

Además, se desarrollará tolerancia crónica a los efectos del cannabis que disminuirá la conducta locomotora en los grupos 57 y 147, en comparación con el grupo 0 y que este será de mayor magnitud en el grupo 57 en comparación al grupo 147. Se espera que estas diferencias se vean en el contexto A, mientras que en el contexto B la conducta locomotora de los tres grupos debería presentar diferencias significativas.

Finalmente, la actividad locomotora será mayor en el contexto de administración novedoso en comparación al contexto de administración habitual para los grupos 57 y 147, mientras que no se verá un aumento en la conducta locomotora diferencial según los contextos de administración para el grupo 0 y a su vez la conducta locomotora será mayor en el contexto de administración novedoso en el grupo 147 en comparación al grupo 57.

Método

Sujetos

Para efectos del experimento se utilizaron 24 ratas Sprague-Dawley adultas (12 hembras y 12 machos) sin experiencia previa en otros experimentos, las cuales se dividieron en 3 grupos de 8 sujetos cada uno.

El cálculo del número de sujetos por grupo se realizó mediante el uso de G-Power. Se calculó el tamaño del efecto de artículos científicos que reportarán variables similares a las ocupadas en nuestro diseño. Para la tolerancia crónica se utilizaron los datos provistos por Wakley et al. (2014), mientras que para la especificidad contextual se usaron los datos de Baptista, et al. (1998). Dichos datos fueron extraídos usando el software web Plotdigitizer. Posteriormente, se utilizó una calculadora online del tamaño del efecto que arrojó un *Cohen d*.

Luego, fue transformado con una calculadora online de conversión de *Cohen f* (transformación acorde al diseño experimental), para luego usar estos datos en G-Power de acuerdo con el análisis estadístico. Para la tolerancia crónica, se estimó un *Cohen f* de 1,07 y un número de sujetos de 6 por grupo, mientras que para especificidad contextual se estimó un *cohen f* de 1,05 y un número de sujeto de 6 por grupo. Dado este análisis, en conjunto con el contrabalanceo, se concluyó que se deben ocupar 8 sujetos por grupo para no romper las condiciones de contrabalanceo.

Junto con esto, se determinaron los siguientes factores a contrabalancear: sexo (macho v/s hembra), peso de los sujetos, dosis (0 mg/ml, 57 mg/ml y 147 mg/ml), contexto de administración (A [i.e. administración de droga] v/s B [i.e. administración de vehículo]), contexto físico (1 [i.e. paredes de rayas verticales gruesas, luz intensa, tono] v/s 2 [i.e. paredes de rayas horizontales delgadas, luz tenue, ruido blanco]) y orden de cada sesión (primero en el contexto A v/s primero en el contexto B). En síntesis, el número de sujetos fue establecido en 8 por grupo para acomodar las condiciones de contrabalanceo.

Los animales fueron mantenidos en cajas hogar de acrílico con una tapa de barras de acero inoxidable, en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Además, los sujetos experimentales pesaron más de 160 gramos al inicio del estudio, correlacionando su peso con la edad adulta y siendo mantenidas con agua y alimentación *ad libitum* (Prolab RMH 3000 - Lab Diet®). La disposición de las cajas hogar se realizó acorde a los squads experimentales, almacenándose los sujetos de a pares del mismo sexo y mismo squad. Se destaca que todos los sujetos fueron manipulados por los experimentadores todos los días por al menos 7 días previos al inicio del estudio, fomentando la habituación a los experimentadores (i.e. handling).

Las ratas fueron obtenidas del bioterio de la Facultad de Química y Farmacia de la

Universidad de Chile, y fueron mantenidas en el bioterio del “Laboratorio de Psicología Experimental: Prof. Ronald Betancourt Mainhard” del Departamento de Psicología de la Universidad de Chile. Todos los procedimientos del presente estudio fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (CICUA, código de aprobación 19294-FCS-UCH) de la Universidad de Chile, bajo el marco del proyecto FONDECYT regular n° 1191619.

Aparatos y materiales

Campo abierto. Para evaluar la conducta de locomoción de los sujetos experimentales, se utilizaron 4 campos abiertos (*open field*) de fabricación propia de 43,2 x 43,2 x 30,5 cm, cuyas paredes consisten en planchas de acrílico transparente de 15 mm de grosor y piso de acrílico con superficie adherente de vinilo negro opaco. Este será dividido en tres áreas: centro (30,347 cm x 30,347 cm), orillas (6,32 cm x 43, 2 cm). Cada campo estuvo aislado acústicamente, con control automatizado de temperatura. Para el registro de las conductas se utilizaron 4 cámaras Basler aca1920-155uc: Sensor Sony IMX174, con lentes de modelo Basler C10-0814-3M f8mm, las que se situarán en la parte central superior de la arena. Asimismo, se incorporó la instalación del Software EthoVision XT 15 para el registro y contabilización de las conductas.

Droga. Se utilizó extracto de cannabis disuelto en etanol, con una relación de cannabidiol (CBD) / Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) < 1/200 mg/ml. La droga fue obtenida de una farmacéutica local con aprobación sanitaria del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Para manipulaciones experimentales el alcohol se evaporó y el contenido sólido se disolvió en Glicol de propileno (PG). La droga se administró por inhalación vaporizada. Las dosis de cannabis finalmente fueron 57 (mg/ml) y 147(mg/ml). Tales concentraciones se modificaron alterando el volumen del vehículo propilenglicol (PG) desde una concentración inicial de 200 mg/ml. De este modo, se tuvieron tres condiciones experimentales según dosis, administrándoles a los sujetos 57 mg/ml

(grupo 57), 147 mg/ml (grupo 147) o PG (grupo 0) según corresponda. El grupo 0 recibió la vaporización del mismo vehículo con el que se disuelve el extracto de cannabis, generando un humo carente de THC,

Vaporizador. El extracto de cannabis fue administrado vía inhalación vaporizada. Para la vaporización se utilizó el sistema pasivo de 6 cámaras E-Vape™ Control System, de la La Jolla Alcohol Research, Inc, La Jolla, CA, USA, de las cuales se utilizaron únicamente 4, constituyendo así 4 instancias distintas de experimentación. Dichas cámaras tienen una longitud de 59 cm largo, 49 cm ancho y 28 cm alto, las cuales se encuentran separadas una de otra por una pared lateral de vidrio y por un techo y piso de PVC.

Contexto/s. Con el fin de evaluar la especificidad contextual de la tolerancia al cannabis, se utilizaron dos contextos físicos diferentes: uno de ellos, se caracteriza por (paredes con patrones de rayas verticales de 2 cm cada una, luz intensa y tono de 400 Hz sobre el ruido ambiente), mientras que el otro se caracteriza por (paredes con líneas horizontales de 1,7 cm de ancho, luz tenue y ruido constante 6 dB sobre el ruido ambiente). Ambos contextos fueron contrabalanceados como contextos A y B, siendo el contexto A en el cual se administrará droga (grupos 57 y 147 mg/ml de cannabis) o vehículo (grupo 0) según corresponda a cada grupo, mientras que en el contexto B se suministrará vehículo para todos los grupos, a excepción de los días 41 y 42. Las cámaras vaporizadoras siguieron la misma lógica y características de contextos físicos contrabalanceados.

Asimismo, se utilizaron las mismas 4 cajas de vaporización para transportar a los sujetos desde y hacia el campo abierto, las cuales con el objetivo de mantener la continuidad de experiencia al contexto mantuvieron las paredes utilizadas en las instancias de administración de droga y vehículo según corresponda a cada grupo. Tanto las cajas de vaporización/transporte,

como el campo abierto fueron numeradas del 1 al 4 y presentadas en diferentes instancias a cada sujeto de manera contrabalanceada para evitar la habituación a cada caja.

Medidas conductuales y fisiológicas en la tarea de campo abierto. En cada una de las exposiciones al Campo Abierto, se registró una serie de conductas locomotoras.

Distancia: *distancia total recorrida* (cantidad total de cm/m recorridos por el sujeto apoyando las cuatro patas), *distancia recorrida en el centro* (cantidad total de cm/m recorridos por el sujeto recorridos por el sujeto en la zona central de la arena apoyando sus cuatro patas), *distancia recorrida en el borde de la arena* (cantidad total de cm/m recorridos por el sujeto en la zona perimetral de la arena, apoyando sus cuatro patas).

Centro: *frecuencia de entrada a la zona central* (número de veces que el sujeto entra a la zona central).

Tiempo: *tiempo total en el que permanece en inactividad* (tiempo total medido en segundos que sujeto permanece sin realizar movimientos), *tiempo total en el que se mantiene en movimiento* (tiempo total medido en segundo que el sujeto permanece en movimiento), *tiempo total en el que se mantiene en el centro* (tiempo total medido en segundo que el sujeto permanece dentro del centro),

Otras medidas de comportamiento: *rearing o postura en posición bípeda* (cantidad de tiempo que el sujeto permanece erecto en sus patas posteriores), *grooming o conducta de acicalamiento* (número de veces que el sujeto ejerce una conducta de auto-limpieza), *scratching o conducta de rascarse* (de rascado repetitivo producido por una extremidad trasera durante al menos 1 segundo).

Protocolo de codificación. Tres de las conductas locomotoras que no pueden ser analizadas por

el software EthoVision. Por lo tanto, fue necesario codificarlas manualmente por puntuadores ciegos. Estos recibieron los videos de manera aleatoria y renombrados con series de 5 letras al azar (e.g., ljndf), imposibilitando a los puntuadores la identificación de los grupos y sujetos que estaban observando.

Luego de tener todas las mediciones, la identidad de los sujetos fue revelada por el investigador principal para realizar el análisis estadístico.

Procedimiento

Handling. En una fase previa al período experimental, todos los sujetos pasaron por un proceso de aclimatación a la manipulación por parte de las y los experimentadores durante los 7 días previos a comenzar las sesiones experimentales.

Administración de cannabis. Se planificó administrar cannabis y/o vehículo de forma vaporizada diariamente durante 42 días, con los grupos 57 y 147 recibiendo droga únicamente durante 22 días. Para cada una de las sesiones se utilizaron cartuchos de cigarrillo electrónico con cannabis o vehículo según corresponda. El protocolo de administración tanto de la droga como del vehículo se basó en lo estipulado por Javadi-Paydar et al., (2018) y Nguyen et al., (2016, 2018), entregando 7 puff de vapor de 6s con 130 s de intervalo entre cada puff, en una sesión de exposición de 15 min. Sin embargo, el experimento debió detenerse el día 10 por razones explicitadas más adelante.

Entrenamiento. El protocolo dictaba que entre los días 1 y 40, todas las ratas serán entrenadas recibiendo 1 sesión diaria de cannabis o vehículo según corresponda, de manera contrabalaceada durante 15 minutos. Como se comentó anteriormente, esta etapa se vio truncada, pero se implementó por 10 días contrabalaceando los contextos. Durante 5 minutos

previos a la vaporización, y 5 minutos posteriores a la misma, los sujetos fueron llevados en su caja de transporte respectiva al campo abierto donde se les entrenó en una de las cuatro cajas de campo abierto. Las cajas de transporte, el campo abierto y la caja vaporizadora fueron numeradas del 1 al 4, presentadas en distintas instancias a cada sujeto de manera contrabalanceada. Una vez culminada la sesión, cada sujeto fue llevado de vuelta a su caja hogar.

Test de especificidad contextual. A fin de testear las hipótesis referentes a la especificidad contextual de la tolerancia, se estipuló inicialmente que durante los días 41 y 42 los animales de los grupos 57 y 147 recibieran droga en un contexto novedoso. Los sujetos del grupo 0 recibirían vehículo, tal como se hizo durante el entrenamiento.

Para evitar sobreexponer a los sujetos a altas concentraciones diarias de droga, sólo se determinó que se realizaría una sesión diaria en el contexto de administración de cannabis que corresponda, con el fin de adquirir un dato por cada contexto (A o B) con al menos un día de diferencia.

Análisis de datos

Se analizaron los datos usando el software Statistica. Se evaluó el efecto agudo de la de la droga sobre las variables descritas anteriormente, así como la tolerancia crónica a través de ANOVAS. Los ANOVAS entre sujetos fueron seguidos por comparaciones planeadas, usando el método de Hochberg para corregir el error tipo I. Allí donde no había hipótesis específicas, se usó el test de Tukey como prueba post hoc. Se estimó η^2 como medida de tamaño del efecto, acompañado del intervalo de confianza al 95%. Finalmente, se calculó el poder observado usando G-Power. Para todos los análisis, se usó 0.05 como nivel de significancia α . A continuación, se describirá cada uno de los análisis presupuestados.

Efectos agudos

Se utilizará un test de ANOVA mixto 3x2x2 sobre las respuestas brutas de las distintas medidas con la variable “dosis” (3: 0, 57 o 147 mg/ml de cannabis) como factor entre grupos, mientras que las variables “pre/post” (2: pre-vaporización, post-vaporización) y “contextos” (2: contexto A, contexto B) como factores intrasujetos. Las comparaciones planeadas buscaron comparar los datos de los efectos agudos de la administración de cannabis en la locomoción respecto de la primera dosis en el grupo 0, versus los datos del promedio de los grupos 57 y 147, además del análisis entre los grupos 57 versus 147. Considerando tanto el contexto A como el B.

Tolerancia crónica

La unidad de análisis a utilizarse será en base a puntajes diferenciales (PD), calculados como la resta entre cada medida conductual emitida antes y después de la administración de droga. Para medir el efecto del cannabis en el desarrollo de tolerancia crónica se usará un test de ANOVA Mixto 3x20x2 con la variable “grupo” (3: 0, 57, 157 mg/ml de cannabis) como factor entre grupos, y las variables “sesiones” (20) y “contexto” (2: contexto A, contexto B) como factores intrasujetos. Para las comparaciones planeadas se busca comparar el efecto del cannabis en la ansiedad tomando el promedio de los 20 días de administración de droga en el grupo 0 con los datos los PD del grupo 57 y 147. A su vez, se realizará un análisis análogo entre el grupo 57 versus el grupo 147. Considerando en ambos casos los contextos A y B.

Especificidad contextual

Se utilizarán los PD, calculados como la resta entre cada medida conductual emitida antes y después de la administración de droga, tanto en el contexto de administración habitual (Contexto A) como en el contexto novedoso (Contexto B). Para medir la especificidad contextual

se usará un test de ANOVA mixto 3x2 con la variable “grupo” (3: 0, 57 o 147 mg/ml de cannabis) como factor entre grupos, y “contexto” (2: contexto A, contexto B) como factor intrasujetos. Para las comparaciones planeadas se busca comparar los PD de cada variable en la conducta locomotora para antes y después de la administración de droga, tanto en el contexto A (contexto de administración habitual) como en el B (contexto de administración novedoso) para los grupos 57 y 147 en comparación a lo reportado por el grupo 0. A su vez, se realizará un análisis análogo entre el grupo 57 versus 147. Un análisis bayesiano (Jarosz & Wiley, 2014; Rouder et al., 2009) se utilizará para confirmar la igualdad entre los grupos 0.

Análisis post-hoc

En el caso de realizarse y considerarse pertinente para los fines investigativos, se utilizará el método de corrección del error Tukey.

Resultados

El experimento tuvo una duración de 10 días de los 40 presupuestados para su desarrollo, estos corresponden a 5 sesiones experimentales en las cuales los sujetos fueron expuestos a ambos contextos (A y B). Esto permitió evaluar de manera completa los resultados de los efectos agudos y de manera parcial los efectos crónicos, pero no la especificidad contextual.

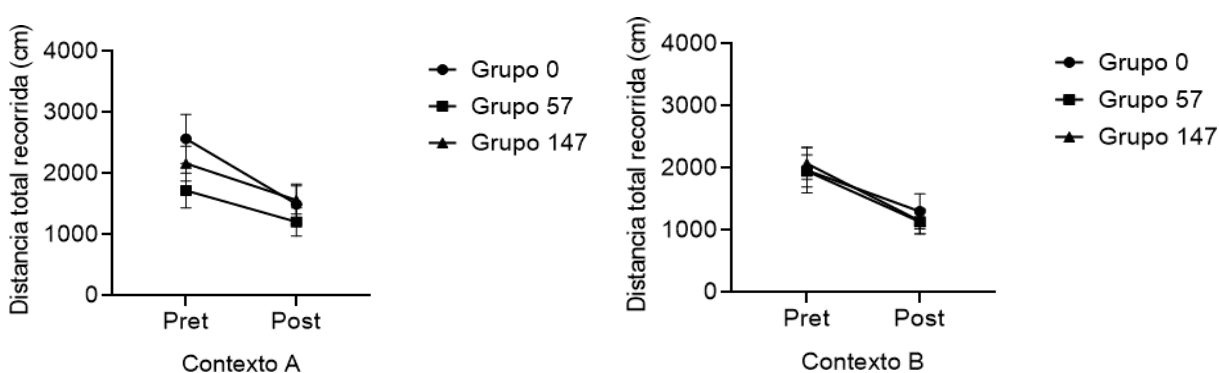
Efectos agudos

Los resultados de los efectos agudos de cada una de las variables conductuales fueron analizados con un ANOVA de medidas repetidas en la que se utilizó la variable “pre/post” (2: pre-vaporización y post-vaporización) como factor intrasujetos, mientras que la variable “grupo” (3: 0, 57 y 157 mg/ml de cannabis) y la variable “contexto” (2: contexto A, contexto B) fueron utilizadas como factores entre grupos.

Respecto a la **distancia total recorrida (cm)** como se puede observar en la Figura 1, la ANOVA no detectó interacción entre las variables contexto, pre/post, dosis $F(2,17) = 1, p = 0.39, \eta^2 \text{ parcial} = 0.05, \text{ poder observado} = 0.2$. Sí se encontraron efectos pre/post $F(1,17) = 78.71, p < 0.05, \eta^2 \text{ parcial} = 0.82, \text{ poder observado} = 1$ (ver Figura 1).

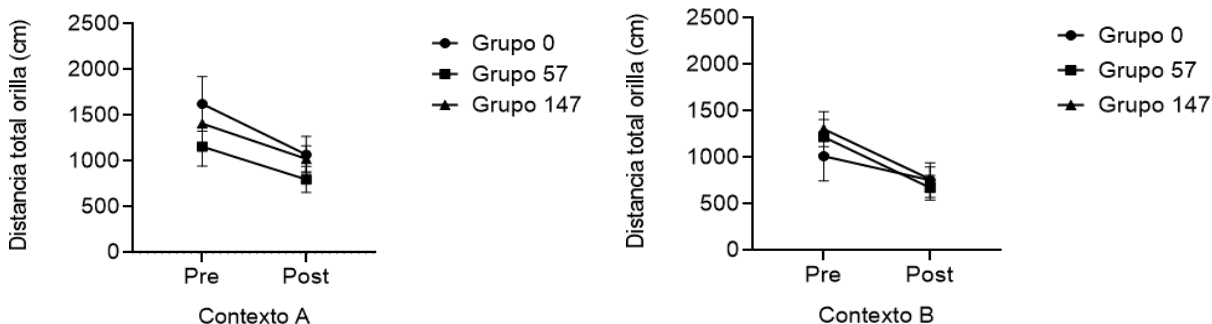
Figura 1

Distancia Total Recorrida



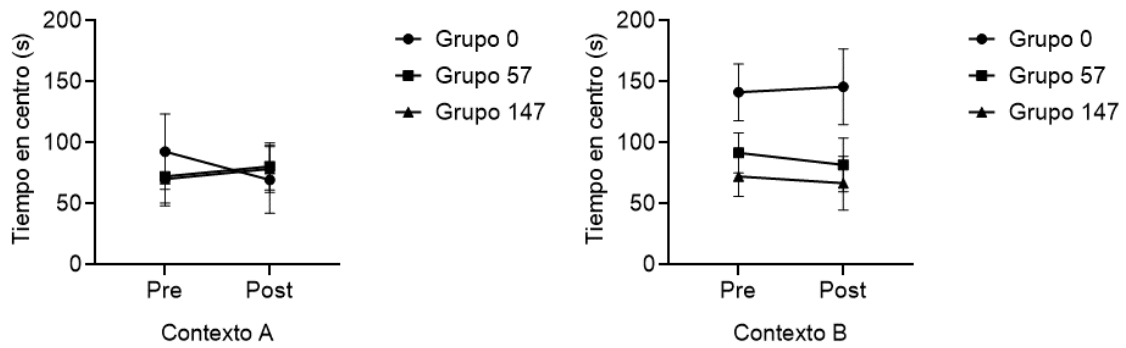
Nota. En la figura 1 se puede observar la distancia total recorrida por los sujetos dentro de los 5 minutos que estuvieron en el campo abierto. Se pueden ver tanto las mediciones pre y post evaporación de droga y/o vehículo según corresponda. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la **distancia recorrida en la orilla (cm)**, no se encontraron interacciones significativas entre las variables contexto, pre/post y grupo $F(2,17) = 0.89 p = 0.43, \eta^2 \text{ parcial} = 0.09, \text{ poder observado} = 1.18$. Sí se encontró efecto principal en la variable pre/post $F(1,17) = 44,24 p < 0,05 \eta^2 \text{ parcial} = 0,72, \text{ poder observado} = 1$ (ver Figura 2)

Figura 2*Distancia Recorrida en Orilla*

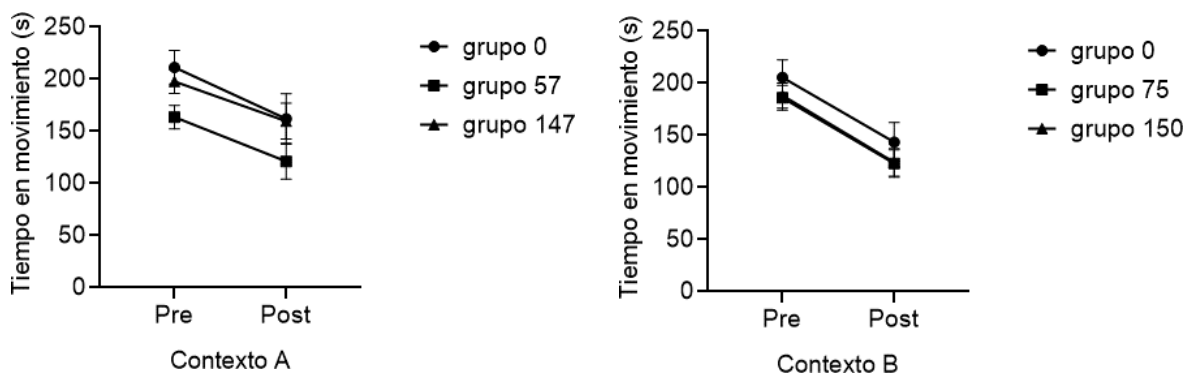
Nota. En la figura 2 se puede observar la distancia total recorrida en la orilla por los sujetos dentro de los 5 minutos que estuvieron en el campo abierto. Se pueden ver tanto las mediciones pre y post evaporación de droga y/o vehículo según corresponda. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto al **tiempo en el centro (s)** no se encontraron interacciones significativas entre las variables contexto, pre/post y grupo $F(2,17) = 1.37, p = 0.28, \eta^2$ parcial = 0.14, poder observado = 0.3, pero sí entre las variables contexto y grupo $F(2,17) = 6.7, p < 0.05, \eta^2$ parcial = 0.44, poder observado = 0.9 y en particular un efecto principal en la variable contexto $F(1,17) = 10.12, p < 0.05, \eta^2$ parcial = 0.37, poder observado = 0.9. Al realizar las comparaciones planeadas se pudo observar que existieron diferencias significativas entre el grupo 0 y los grupos 57 y 147 en el contexto A $F(1,17) = 5.3, p < 0.05$ pero no entre el grupo 57 y 147 $F(1,17) = 0.46, p = 0.51$. Respecto al contexto B no se encontraron diferencias significativas entre el grupo 0 y los grupos droga $F(1,17) = 0.04, p = 0.85$ ni entre los grupos 57 y 147 $F(1,17) = 0.01, p = 0.94$ (ver Figura 3).

Figura 3*Tiempo en el Centro*

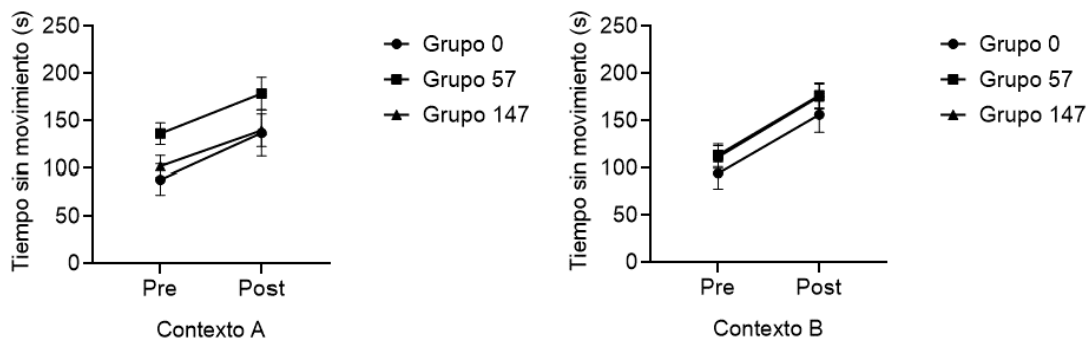
Nota. En la figura 3 se puede observar el tiempo que los sujetos estuvieron en el centro del campo abierto, el cual fue establecido previamente, antes y después de ser expuestos al cannabis y/o vehículo según corresponda. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **movimiento (s)** no se encontró interacción entre las variable contexto, pre/post, grupo $F(2, 17) = 0.05$, $p = 0.95$, η^2 parcial = 0.01, poder observado = 0.06, pero sí se encontró un efecto principal en la variable pre/post $F(1, 17) = 141.98$, $p < 0.05$, η^2 parcial = 0.89, poder observado = 1 (ver Figura 4).

Figura 4*Movimiento*

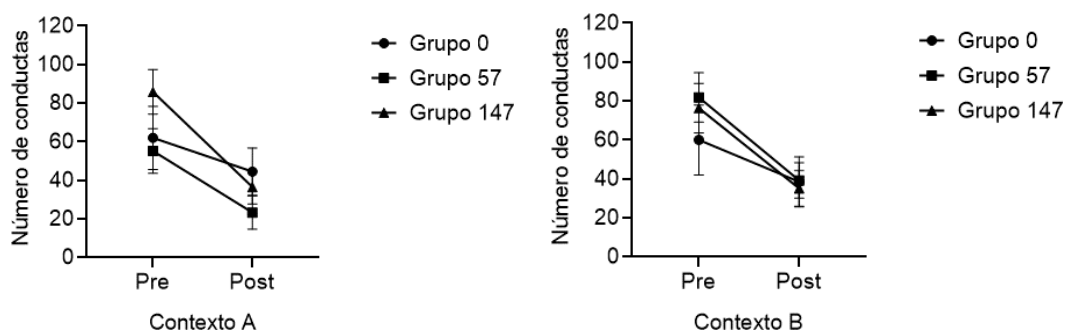
Nota. En la figura 4 se puede observar el tiempo en el que los sujetos estuvieron en movimiento durante sus 5 minutos en el campo abierto, tanto antes y después de la vaporización de cannabis y/o vehículo según corresponda. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **no movimiento** (s) no se encontraron interacciones significativas entre las variables contexto, pre/post y grupo $F(2, 17) = 0.05, p = 0.95, \eta^2$ parcial = 0.01, poder observado = 0.06, pero sí se encontró efecto principal respecto al pre/post $F(1, 17) = 139.74, p < 0.05, \eta^2$ parcial = 0.89, poder observado = 1 (ver Figura 5).

Figura 5*No Movimiento*

Nota. En la figura 5 se puede observar el tiempo, en segundos, en el cual los sujetos estuvieron sin moverse dentro del campo abierto antes y después de la vaporización de cannabis y/o vehículo según corresponda. Las barras representan el error estándar de la media.

Finalmente, se estudiaron otras variables de conducta las cuales fueron codificadas a través de la observación de videos. Al realizar un Anova de la variable **rearing** no se encontraron interacciones significativas entre las variable contexto, pre/post y grupo $F(2,17) = 0.54, p = 0.59, \eta^2 \text{ parcial} = 0.06, \text{ poder observado} = 0.12$. Sí se encontró un efecto principal en pre/post $F(1,17) = 32.76, p < 0.05, \eta^2 \text{ parcial} = 0.66, \text{ poder observado} = 1$. (ver Figura 6).

Figura 6*Rearing**Nota.*

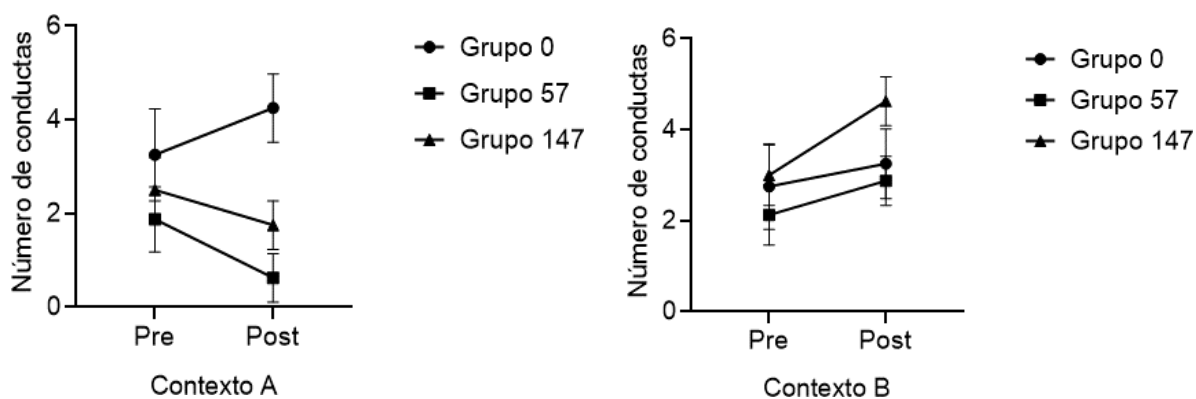
En la figura 6 se puede observar el tiempo que los sujetos se mantienen realizando la conducta de rearing, tanto antes y después de la vaporización de THC y/o vehículo. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **grooming** al realizar la ANOVA no se encontraron interacciones significativas entre las variables contexto, pre/post, grupo $F(2,17) = 2.04$, $p = 0.16$, η^2 parcial = 0.19, poder observado = 0.36. Si se encontraron diferencias significativas entre contextos $F(1,17) = 5.67$, $p < 0.05$, η^2 parcial = 0.25, poder observado = 0.61. Además de encontrarse interacciones significativas entre contexto y grupos $F(2,17) = 4.89$, $p < 0.05$, η^2 parcial = 0.37, poder observado = 0.73 y entre contexto y pre/post $F(1,17) = 5.16$ $p < 0.05$, η^2 parcial = 0.23, poder observado = 0.57. Al realizar comparaciones planeadas en el contexto A se encontraron diferencias significativas entre el grupo 0 y los grupos 57 y 147 $F(1,17) = 6.23$, $p < 0.05$ pero no entre el grupo 57 y 147 $F(1,17) = 1.4$, $p = 0.25$. Respecto al contexto B no se encontraron diferencias significativas entre el grupo 0 y los grupos 57 y 147 $F(1,17) = 0.05$, $p = 0.83$ ni entre los grupos 57 y 147 $F(1,17) = 4.11$, $p = 0.06$. En esta misma línea, al observar el contexto A se encontró que no existían diferencias significativas entre el pre y post $F(1,17) = 0.3$, $p = 0.86$, diferente a lo ocurrido en el contexto B en donde sí se encontraron diferencias $F(1,17) = 15.1$, $p <$

0.05. (ver Figura 7).

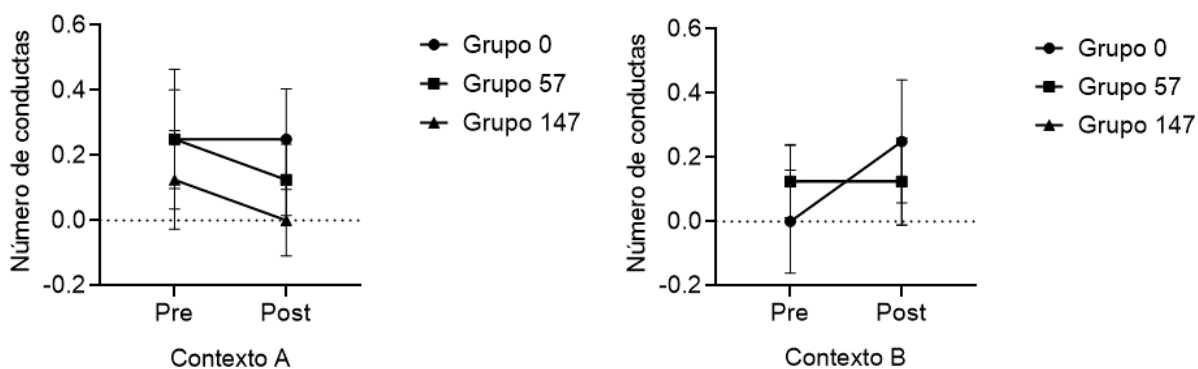
Figura 7

Grooming



Nota. En la figura 7 se puede observar el número de veces que los sujetos realizaron la conducta de grooming en el open field antes y después de la vaporización de cannabis o vehículo correspondientemente. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **scratching** al realizar el ANOVA no se encontraron interacciones significativas entre los grupos, los contexto y el pre/post $F(2,17)=0.09$, $p = 0.91$, η^2 parcial = 0.01, poder observado = 0.06 (ver Figura 8).

Figura 8*Scratching*

Nota. En la figura 8 se puede observar el número de veces que los sujetos realizaron la conducta de grooming en el open field antes y después de la vaporización de cannabis o vehículo correspondientemente. Las barras representan el error estándar de la media.

Tolerancia crónica

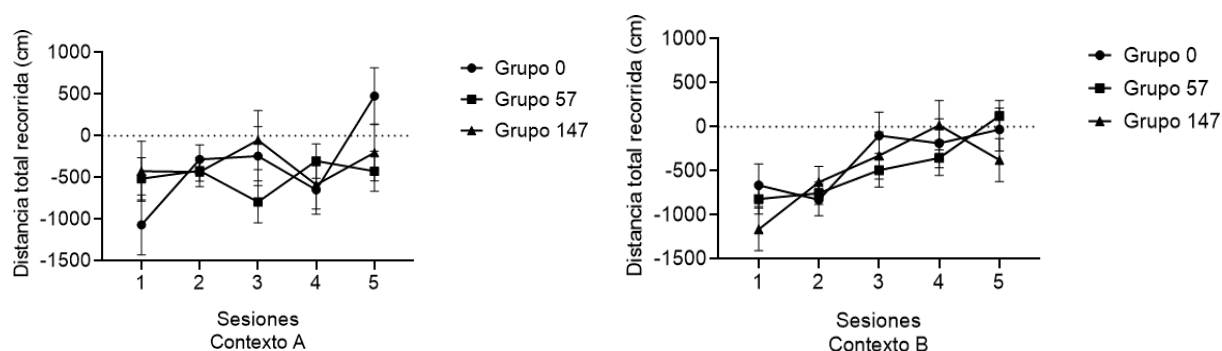
Como se explicó anteriormente, el efecto crónico de la droga fue evaluado parcialmente a través de 5 sesiones. Con ese propósito, se condujo un ANOVA mixto en el que se utilizó la variable “grupo” (3: 0, 57, 147) como factor entre grupos y las variables “sesiones” (5 en vez de 20 por el término apresurado del experimento) y “contexto” (2: contexto A, contexto B) como factores intrasujetos.

El resultado del ANOVA para la variable **distancia total recorrida (cm)** se encontró interacciones significativas entre las variables contexto, sesiones, grupo $F(8,52) = 2.17, p < 0.05$, η^2 parcial = 0.25, poder parcial = 0.8. Además de mostrar diferencias significativas entre las sesiones $F(4,52) = 6.87, p < 0.05$, η^2 parcial = 0.35, poder observado = 1. Al realizar las comparaciones planeadas no se encontraron diferencias significativas para el contexto A entre

los puntajes diferenciales del grupo 0 y los grupos 57 y 147 $F(1, 13) = 0.1, p = 0.75$, ni entre los grupos 57 ni 147 $F(1,13) = 0.55, p = 0.47$, Respecto al contexto B tampoco se encuentran diferencias significativas entre los puntajes diferenciales entre el grupo 0 y los grupos 57 y 147 $F(1, 13) = 0.42, p = 0.53$, ni entre los grupos 57 y 147 $F(1, 13) = 0.04, p = 0.85$ (ver Figura 9).

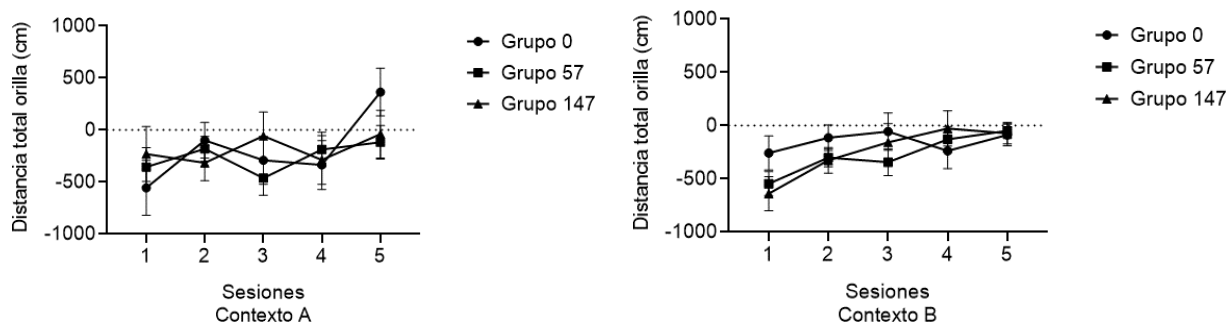
Figura 9

Distancia Total Recorrida



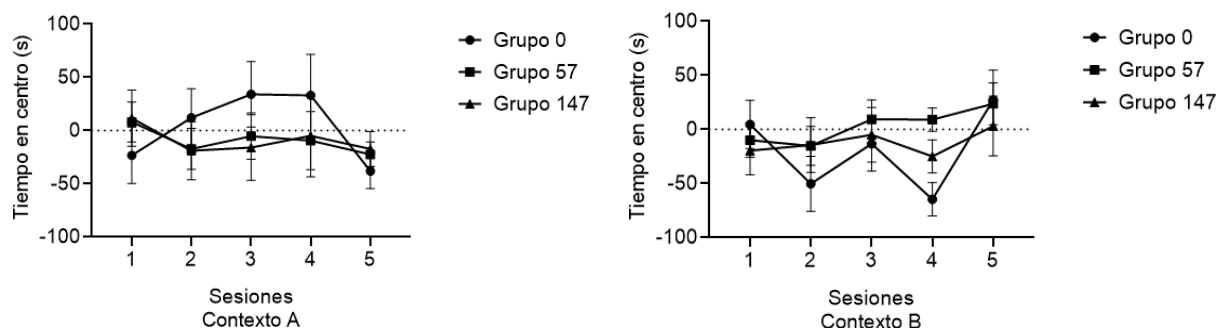
Nota. En la figura 9 se pueden observar los puntajes diferenciales de la variable **distancia total recorrida** presentes en las cinco sesiones experimentales luego de la vaporización de cannabis o vehículo segundo corresponde. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la **distancia recorrida en orilla** (cm) no se encontraron interacciones significativas entre las variables $F(8,52) = 0.95, p = 0.49, \eta^2$ parcial = 0.13, poder observado = 0.4. Si se encontraron diferencias significativas en las sesiones $F(4,52) = 5.22, p < 0.05, \eta^2$ parcial = 0.13, poder observado = 1 (ver Figura 10).

Figura 10*Distancia Recorrida Orilla*

Nota. En la figura 10 se pueden observar los puntajes diferenciales de la variable distancia recorrida en orilla presentes en las cinco sesiones experimentales luego de la vaporización de cannabis o vehículo segundo corresponde. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable de **tiempo en el centro (s)** no se encontraron interacciones significativas entre las variables contexto, sesiones y grupo $F(8,52) = 1.33$, $p = 0.25$, η^2 parcial = 0.17, poder observado = 0 (ver Figura 11).

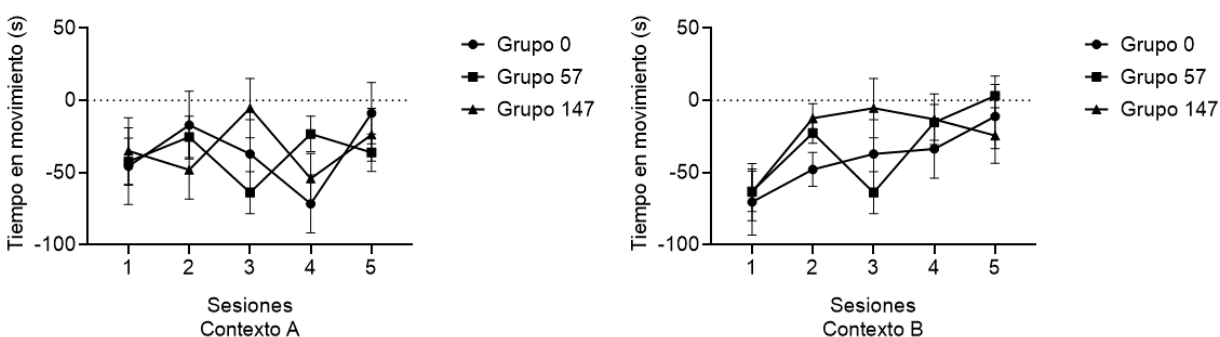
Figura 11*Tiempo en Centro*

Nota. En la figura 11 se observa el puntaje diferencial entre los tiempos en el que los sujetos están en el centro en cada una de las sesiones experimentales luego de la vaporización de cannabis o vehículo. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **movimiento** no se encontraron interacciones entre contexto, grupo y sesiones $F(8, 52) = 1.36, p = 0.24, \eta^2 \text{ parcial} = 0.17, \text{ poder observado} = 0.56$. Si se encontró un efecto principal en las sesiones $F(4, 52) = 5.7, p < 0.05, \eta^2 \text{ parcial} = 0.3, \text{ poder observado} = 0.97$ (ver Figura 12).

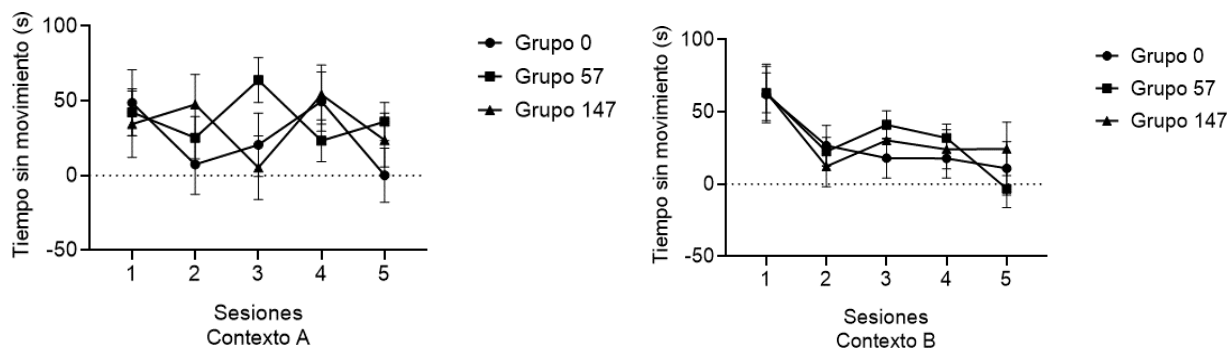
Figura 12

Movimiento



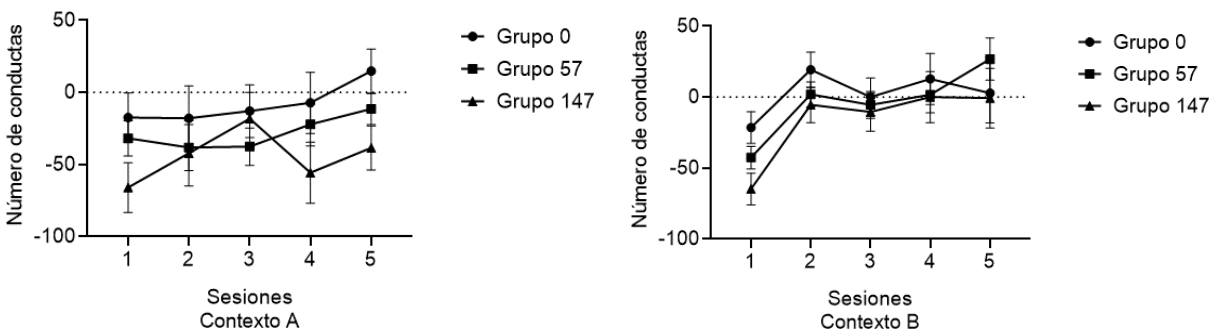
Nota. En la figura 12 se puede observar el puntaje diferencias de la conducta de movimiento en cada una de las sesiones experimentales luego de la vaporización de cannabis o vehículo correspondientemente. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **no movimiento** no se encontraron interacciones significativas entre grupo, sesiones y contexto $F(8, 52) = 1.55, p = 0.16, \eta^2 \text{ parcial} = 0.19, \text{ poder observado} = 0.63$, pero sí se encontraron entre las sesiones $F(4, 52) = 6.17, p < 0.05, \eta^2 \text{ parcial} = 0.32, \text{ poder observado} = 0.98$ (ver Figura 13).

Figura 13*No Movimiento*

Nota. En la figura 13 se pueden observar los puntajes diferenciales de la variable no movimiento presentes en las cinco sesiones experimentales luego de la vaporización de cannabis o vehículo según corresponde. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **rearing** no se encontraron interacciones significativas entre grupo, contexto y ensayos $F(8,52) = 0.67$, $p = 0.72$, η^2 parcial = 0.09, poder observado = 0.27. Solo se observaron diferencias en los contextos $F(1,13) = 10.37$, $p < 0.05$, η^2 parcial = 0.4, poder observado = 0.85 y entre las sesiones $F(4,52) = 5.63$, $p < 0.05$, η^2 parcial = 0.3, poder observado = 0.97 (ver Figura 14).

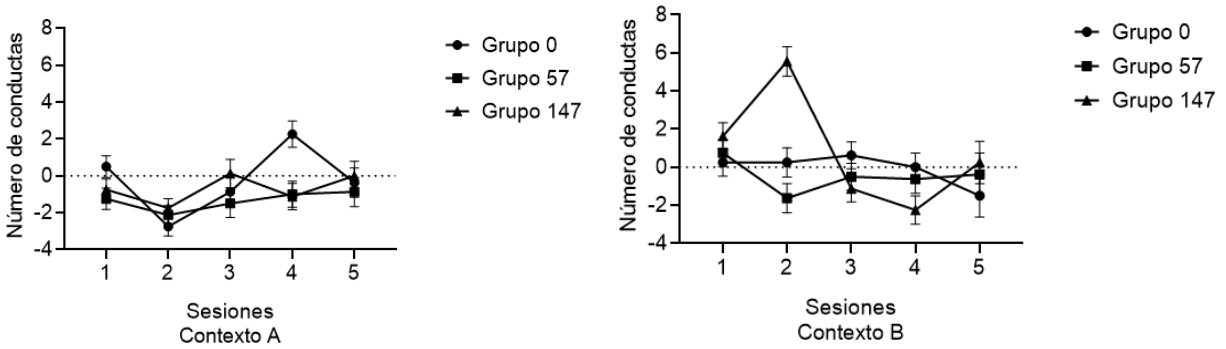
Figura 14*Rearing*

Nota. En la figura 14 se pueden observar los puntajes diferenciales del número de conductas rearing realizadas por el sujeto en las cinco sesiones experimentales luego de la vaporización de THC o vehículo según corresponde. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **grooming** no se encontraron interacciones significativas entre grupo, contexto y día de ensayo $F(8,52) = 0.95$, $p = 0.48$, η^2 parcial = 0.13, poder observado = 0.39. Además, se encontraron diferencias significativas entre las sesiones $F(4,52) = 0.96$, $p < 0.05$, η^2 parcial = 0.17, poder observado = 0.69 (ver Figura 15).

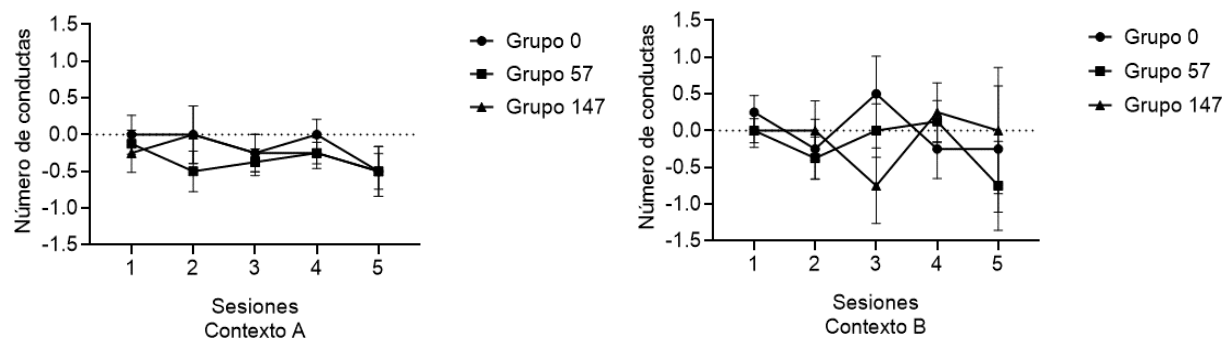
Figura 15

Grooming



Nota. En la figura 15 se pueden observar los puntajes diferenciales de la conducta “grooming” presentes en las cinco sesiones experimentales luego de la vaporización de cannabis o vehículo según corresponde. Las barras representan el error estándar de la media.

Respecto a la variable **scratching** no se encontraron interacciones significativas entre grupo, contexto y sesiones $F(8,52) = 0.62$, $p = 0.76$, η^2 parcial = 0.09, poder observado = 0.26 (ver Figura 16).

Figura 16*Scratching*

Nota. En la figura 16 se pueden observar los puntajes diferenciales del número de conductas “scratching” realizadas por el sujeto en las cinco sesiones experimentales luego de la vaporización de cannabis o vehículo según corresponde. Las barras representan el error estándar de la media.

Discusión

Respecto a los resultados analizados se encontraron algunas interacciones significativas tanto en los efectos agudos, se encontró diferencias en la pre y post exposición pero no se encontraron efectos de grupo o contexto, mientras que respecto a la tolerancia crónica solo se reportaron diferencias significativas entre las sesiones, sin tener efectos en grupos o contextos. Estos resultados no presentan una consistencia que permita concluir que estos efectos observados se deben a la droga expuesta ya que los grupos de droga. Sepuede hipotetizar que esta inconsistencia fue provocada por diversos aspectos prácticos del experimento realizado.

Primero, se debe tomar en cuenta que la droga utilizada en el vaporizador sufrió un decremento en su concentración (100 mg/ml pasando a 57 mg/ml y 200 mg/ml pasando a 147 mg/ml). A partir de lo descrito en Moore et al. (2021) se puede observar que en dosis pequeñas los efectos reportados no son significativos, lo que se condice con lo sucedido en la mayoría de las variables del presente experimento.

Por otra parte, el vehículo utilizado en el grupo control y en los grupos expuestos a

drogas durante el contexto B pudo no ser el adecuado causando efectos no deseados en los sujetos, además de que la cantidad a la cual fueron expuestos era mayor a la utilizada en la composición de cannabis + vehículo.

Respecto a la máquina de vaporización, a lo largo del experimento se pudo observar que los quemadores tenían diferencias en la evaporación de la droga y el vehículo, generando diferencias en la cantidad de sustancia al que eran expuestos los sujetos. En consecuencia, los grupos 57 y 147 fueron expuestos a una cantidad de cannabis similar lo que podría explicar los resultados similares en alguna de las conductas locomotoras. Es necesario tomar en cuenta esta situación a la hora de repetir el experimento, además de utilizar cantidades de vehículo adecuadas.

Por otra parte, el experimento vio interrumpida su duración de 40 días descrita en el pre-registro, durando solo 10 debido a que al no reportarse efectos agudos durante la primera exposición resultaba imposible poder evaluar el desarrollo de tolerancia a estos efectos por lo que no se pudo llegar a resultados concluyentes respecto a la tolerancia crónica ni al aprendizaje asociativo, el cual se reporta en exposiciones más prolongadas.

Respecto al programa utilizado (Ethovision) para la codificación de las variables dependientes, hubo algunas limitaciones que no permitieron obtener datos de algunas de las variables comprometidas en el pre-registro, tales como *latencia*, *tiempo en orillas* y *frecuencia de entrada a la zona central*. De todas maneras, las demás variables estudiadas en este piloto son suficientes para ser utilizadas en los próximos pilotos y experimentos.

Finalmente, se produjeron diferentes errores en la realización del experimento, por una parte, con la manipulación de la droga y errores en la utilización del programa codificador de

variables, lo que generó la pérdida de datos en varias ocasiones afectando los resultados de los análisis.

Conclusión

Como se explicó anteriormente, los resultados obtenidos no permiten concluir que el THC presente efectos agudos ni que genere tolerancia asociativa resultando importante destacar la necesidad y urgencia de desarrollar estudios que vinculen efectos del THC con la ansiedad, la tolerancia y el aprendizaje asociativo ya que al igual que otras drogas, como el alcohol, se esperaría que el consumo crónico de marihuana provoque cambios en el comportamientos de las personas consumidoras, tanto a corto como largo plazo. Todo esto considerando los errores cometidos en el presente experimento. De todas maneras, lo reportado en este piloto experimental se condice con la extensa variedad de resultados obtenidos en experimentos relacionados con los efectos del THC, aportando al debate existente en el campo investigativo de esta droga en particular.

Referencias

- Abanades, S., Cabrero, A., Fiz, J., & Farré, M. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*, 20, 187-98.
- Abood, M. E., & Martin, B. R. (1992). Neurobiology of marijuana abuse. *Trends in Pharmacological Science*, 13, 201-206. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90064-D](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90064-D)
- Adams, I. B., & Martin, B. R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91, 1585-1614. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1996.911115852.x>
- Alemu, M. A., He, Y., Wu, S., Xie, Z., Zhang, J., Gong, X., ... & Shen, J. (2021). Chronic administration of synthetic cannabidiol induces antidepressant effects involving modulation of serotonin and noradrenaline levels in the hippocampus. *Neuroscience Letters*, 744, 135594. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135594>
- Banks, A. (2020). Effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) administration on motor activity and anxiety-like behavior in adolescent and adult Sprague-Dawley rats of both sexes (Doctoral dissertation).
- Baptista, M. A., Siegel, S., MacQueen, G., & Young, L. T. (1998). Pre-drug cues modulate morphine tolerance, striatal c-Fos, and AP-1 DNA binding. *Neuroreport*, 9(15), 3387–3390. <https://doi.org/10.1097/00001756-199810260-00010>
- Betancourt, S., Inostroza, M. y Laborda, M. (2008). Modulación contextual de la tolerancia asociativa al etanol. Disponible en <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/121525>
- Castaño, G., Velásquez, E., & Olaya, 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>

Colizzi, M., & Bhattacharyya, S. (2018). Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *93*, 1-25.

D'Souza, D. C., Braley, G., Blaise, R., Vendetti, M., Oliver, S., Pittman, B., Ranganathan, M., Bhakta, S., Zimolo, Z., Cooper, T., & Perry, E. (2008). Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology*, *198*(4), 587–603.

<https://doi.org/10.1007/s00213-007-1042-2>

Dewey, W. L. (1986). Cannabinoid pharmacology. *Pharmacological reviews*, *38*(2), 151-178.

ElBatsh, M. M., Assareh, N., Marsden, C. A., & Kendall, D. A. (2012). Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. *Psychopharmacology*, *221*(2), 239-247.

<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2566-z>

ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & 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

Gardner, E. L. (2002). Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology.

Chemistry and Physics of Lipids, *121*, 267-290. [https://doi.org/10.1016/s0009-](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00162-7)

[3084\(02\)00162-7](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00162-7)

González, S., Cebeira, M., & Fernández-Ruiz, J. (2005). Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *81*, 300-318.

González, V. V., Navarro, V., Miguez, G., Betancourt, R., & Laborda, M. A. (2016). Preventing the recovery of extinguished ethanol tolerance. *Behavioural Processes*, *124*, 141-148.

<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.01.004>

Hampson, R. E., & Deadwyler, S. A. (1999). Cannabinoids, hippocampal function and memory.

Life Sciences, *65*, 715-723. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00294-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00294-5)

Harte-Hargrove, L. C., & Dow-Edwards, D. L. (2012). Withdrawal from THC during

adolescence: sex differences in locomotor activity and anxiety. *Behavioural Brain*

Research, *231*(1), 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.048>

Higuera-Matas, A., Botreau, F., Miguéns, M., del Olmo, N., Borcel, E., Pérez-Álvarez, L.,

García-Lecumberri, C., & Ambrosio, E. (2009). Chronic periadolescent cannabinoid

treatment enhances adult hippocampal PSA-NCAM expression in male Wistar rats but

only has marginal effects on anxiety, learning and memory. *Pharmacology Biochemistry*

and Behavior, *93*(4), 482–490. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.06.013>

Hollister, L. E. (1998). Health aspects of cannabis: revisited. *International Journal of*

Neuropsychopharmacology, *1*(1), 71-80. <https://doi.org/10.1017/S1461145798001060>

Jarosz, A. F., & Wiley, J. (2014). What are the odds? A practical guide to computing and

reporting Bayes factors. *The Journal of Problem Solving*, *7*(1), 2.

<https://doi.org/10.7771/1932-6246.1167>

Javadi-Paydar, M., Nguyen, J. D., Kerr, T. M., Grant, Y., Vandewater, S. A., Cole, M., & 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>

Jones, R. T., Benowitz, N. L., & 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>

Kasten, C., Zhang, Y., & Boehm, S. (2017). Acute and long-term effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on object recognition and anxiety-like activity are age- and strain-dependent in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *163*, 9–19.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.10.012>

Laborda, M. A. (2009). Modelos animales en psicopatología experimental: miedo, tolerancia a las drogas y condicionamiento. *Revista De Psicología*, *18*(2), Pág. 81–104.

<https://doi.org/10.5354/0719-0581.2009.17122>

Maldonado, R., & Rodriguez de Fonseca, F. (2002). Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *Journal of Neuroscience*, *22*, 3326-3331.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-09-03326.2002>

Mauzay, D., LaFrance, E. M., & 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>

Míguez, G., Martínez, G., & Betancourt, R. (2013). Reinstauración de la tolerancia al etanol: la función del contexto. *Revista de Psicología*, *22*(1), Pág. 4-12.

<https://doi.org/10.5354/0719-0581.2013.27712>

Moore, C. F., Davis, C. M., Harvey, E. L., Taffe, M. A., & Weerts, E. M. (2021). Appetitive, antinociceptive, and hypothermic effects of vaped and injected Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) in rats: exposure and dose-effect comparisons by strain and sex. *Pharmacology*,

Biochemistry, and Behavior, 202, 173116. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173116>

Nguyen, J.D., Aarde, S.M., Vandewater, S.A., Grant, Y., Stouffer D.G., Parsons L.H., Cole, M., & Taffe, M.A. (2016). Inhaled delivery of Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) to rats by e-cigarette vapor technology. *Neuropharmacology* 109, 112–120.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.021>

Nguyen, J. D., Grant, Y., Kerr, T. M., Gutierrez, A., Cole, M., & Taffe, M. A. (2018). Tolerance to hypothermic and antinoceptive 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>

Observatorio Chileno de Drogas. (2021). Décimo cuarto estudio nacional de drogas en población general de Chile, 2020. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol, Ministerio del Interior y Seguridad Pública.

Oviedo, A., Glowa, J., & Herkenham, M. (1993). Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor-binding in rat-brain: A quantitative autoradiographic study. *Brain Research*, 616(1-2), 293-302. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90220-h](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90220-h)

Ramaekers, J. G., Theunissen, E. L., de Brouwer, M., Toennes, S. W., Moeller, M. R., & 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>

Rouder, J. N., Speckman, P. L., Sun, D., Morey, R. D., & Iverson, G. (2009). Bayesian t tests for accepting and rejecting the null hypothesis. *Psychonomic bulletin & review*, 16(2), 225-237. <https://doi.org/10.3758/pbr.16.2.225>

Sales, A. J., Crestani, C. C., Guimarães, F. S., & Joca, S. R. (2018). Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 86, 255-261.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.002>

San Martín, C., Cañete, A., Quezada, V., & Miguez, G. (2017). Tolerance. *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*, 1–4. https://doi.org/10.1007b/978-3-319-47829-6_1101-1

San Martín, C., Diaz, F., Cañete, A., Laborda, M. A., & Miguez, G. (2018). Reacquisition of Associative Tolerance to Ethanol: The Effect of Massive Extinction. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 36(2), 419-429.

<https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.5727>

Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 89(5), 498–506.

Siegel, S. (2001). Pavlovian conditioning and drug overdose: When tolerance fails. *Addiction Research & 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 & 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., & Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology the associative basis of tolerance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8(3), 276–293.

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>

Withey, S. L., Kangas, B. D., Charles, S., Gumbert, A. B., Eisold, J. E., George, S. R., ... & 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>

World Drug Report 2020. (2020). *United Nations publication*.

https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_2.pdf