



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA (INB)

**CORRELATOS NEUROFUNCIONALES DE LA APETENCIA A CANNABIS EN
CONSUMIDORES REGULARES**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
DIEGO RAMÍREZ GONZÁLEZ

TUTOR:
SARAEAL ALCAUTER SOLÓRZANO
DEPTO. DE NEUROBIOLOGÍA CONDUCTUAL Y COGNITIVA (INB, UNAM)

COMITÉ TUTOR:
VERÓNICA MIREYA RODRÍGUEZ CÓRDOVA
DEPTO. DE NEUROBIOLOGÍA CONDUCTUAL Y COGNITIVA (INB, UNAM)

AZALEA REYES AGUILAR
LABORATORIO DE NEUROCOGNICIÓN SOCIAL (FACULTAD DE PSICOLOGÍA,
UNAM)

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi familia, mis seres queridos.

A mis padres: Martha y Raúl.

A mis hermanos: Paulina, Marcelo y Daniela.

A mi tío y mentor, Andrés González Cantú.

A quienes han sufrido por la guerra contra las drogas y por la adicción.

*La llama de la vela parpadea.
Tiembra su pequeña fuente de luz.
Aumenta la oscuridad.
Los demonios empiezan a agitarse.*

-
Carl Sagan, El mundo y sus demonios

Agradecimientos

Bueno, al fin he concluido este episodio de mi vida. Han pasado dos años y medio desde que inicié esta aventura de hacer un posgrado en ciencias. A veces recuerdo todo el proceso y esfuerzo que tuve que hacer para ingresar, y lo emocionado que estaba porque iba a hacer investigación sobre el funcionamiento cerebral, que iba a poder hacer de esas imagenes bonitas de cerebros “prendidos” de las que solía leer en libros de psicología y neurociencia cuando era un estudiante de pregrado y que en ese entonces pensaba que estaban fuera de mi alcance. Pero ahora estamos aquí. Aunque esta sección está al inicio de esta tesis, en realidad es lo último que escribí, quizá por la gran tarea que esto representaba. En estos años había pensado en todas las personas a las que tenía y quería agradecer, y todas las cosas que les quería decir.

Agradezco a mi comité tutor, la Dra. Azalea Reyes, la Dra. Verónica Rodríguez, y al Dr. Sarael Alcauter, por sus contribuciones a la realización de este trabajo y mi formación académica, así como por adaptarse a los cambios de proyecto debido a las contingencias de salud pública que hicieron imposible continuar con el plan inicial de tesis. A la vez, agradezco al jurado, del cual son miembros la Dra. Alejandra Ruiz, el Dr. Eduardo Garza y el Dr. Erick Pasaye, por sus sugerencias a la redacción y construcción de ideas de esta tesis. En especial, agradezco al Dr. Sarael Alcauter por compartir su conocimiento, ofrecerme constante asesoría, tenerme mucha paciencia y por haber hecho que estos años de realizar este posgrado hayan sido una experiencia grata y formativa.

Agradezco a los miembros del laboratorio de Imagen Funcional Cerebral del Instituto de Neurobiología, por ofrecer su ayuda cuando tenía dudas sobre distintos temas, así como por siempre ser respetuosos y buenos compañeros de trabajo. Entre ellos, Canek, Enrique, Ana, Nelsy, Erika, Zeus, Victor, Eliseo, Fernanda, Isaac y Talia, así como a los miembros de los otros laboratorios de resonancia magnética del instituto. En especial, agradezco al Mtro. Leopoldo Gonzále, por su labor en el mantenimiento y apoyo en el uso del material de cómputo, así como al jefe de grupo, el Dr. Fernando Barrios, por estar pendiente de los miembros del laboratorio, incluso quienes no éramos sus estudiantes.

Agradezco a mis compañeros y compañeras de la maestría, con quienes tuve el privilegio de compartir estos años de formación. En especial, agradezco a Deyanira Munguía, Alejandra López, Eliseo Dominguéz, David Cortés, Diego Ángeles, Canek Llera, Rafael Sandoval, Alejandro Ramírez e Iván Montiel, por ofrecerme su amistad y por todas las noches de estudio y discusiones enriquecedoras que compartimos. No habría aprendido tanto sobre el sistema nervioso y el comportamiento, ni me hubiera divertido tanto haciéndolo, si no hubiese sido por ustedes.

Agradezco a mis compañeros Enrique Chiu y Canek Llera, con quienes trabajé en la realización de este trabajo sobre la apetencia al cannabis. Agradezco en especial a Enrique, quien fue la mente maestra de este proyecto, quien planeó la adquisición de datos, diseñó y programó el paradigma conductual, y quien se encargó de reclutar a los participantes. Le agradezco que me haya permitido trabajar con estos datos y que me haya apoyado en el proceso. A la vez, agradezco a todo el personal de la unidad de resonancia magnética, en especial al Dr. Erick Pasaye, por todo su apoyo en el proceso de adquisición de datos. Agradezco mucho a los participantes de este estudio, que voluntariamente contribuyeron a la ciencia .

Agradezco a todo el personal académico y no académico del instituto de neurobiología y de la UNAM, por todo lo que aprendí en sus clases, su apoyo y por su labor de mantenimiento de las instalaciones y la seguridad del plantel. En especial, agradezco a la Dra. Nuri Aranda y Ma. Carmen Mendoza por su asesoría en todos los procesos burocráticos que teníamos que realizar a lo largo del posgrado. Agradezco al personal de la biblioteca del campus Juriquilla de la UNAM por hacer que el uso de esta haya sido bastante fácil y eficaz cuando lo necesitaba.

Como becario N° 1003248, agradezco al CONACYT por el financiamiento para mis gastos de manutención a lo largo de la maestría, sin el cual yo y muchos otros estudiantes quizá no hubiéramos podido realizar un posgrado en ciencias. A la vez, agradezco a las y los contribuyentes, que, quizá sin saberlo, financiaron indirectamente nuestros estudios y nos han dado la oportunidad de formarnos como futuros científicos y científicas. Agradezco a mi México, su gente y sus instituciones.

Agradezco a Zeleste Quintanilla, Anakaren González, Vicente Martínez, Gabriela Iracheta, Irwing Valdez, Estefany Moreno, Lucero Jiménez y Esther Romero, por su

amistad de años atrás de iniciar este posgrado, y por mantenerla hasta la actualidad a pesar de la distancia desde que tuve que cambiar de ciudad.

Agradezco a las y los profesores que tuvieron un rol muy importante en mi formación como persona, como psicólogo y como científico desde el pregrado, entre ellos la Dra. Candelaria Ramírez, la Dra. Aida García, el Dr. Pablo Váldez, el Dr. Jorge Borrani y la Dra. Xóchitl Ortiz, quienes me dieron la oportunidad de hacer investigación y aprender, a pesar de que no fui el mejor alumno posible. Cuando apenas cursaba el primer semestre del pregrado en psicología, estaba muy desmotivado por la condición casi precientífica en la educación de psicología y pensé en cambiar de vocación, a pesar de que me interesaba estudiar el comportamiento, pero la Dra. Candelaria y el Dr. Pablo se tomaron la molestia de charlar conmigo y motivarme a seguir estudiando, ser voluntario en su laboratorio y hacer investigación sobre el comportamiento si eso era lo que realmente me gustaba. De no haber sido por eso, probablemente no estaría aquí, estudiando las bases biológicas de la conducta. Agradezco también a los y las compañeras que tuve en los laboratorios de psicofisiología de la UANL y de la unidad de neuroplasticidad del CIDICs.

Agradezco a toda mi familia por su más que inmensa ayuda en toda esta travesía de querer formarme como científico. Agradezco su amor y apoyo incondicional, a pesar de que quizá a veces no entendían completamente todas las decisiones (y no tan decisiones) que tomaba, entre ellas, el querer estudiar un posgrado en neurobiología. Agradezco a mi padre, Raúl Ramírez, quien quisiera que aún estuviera aquí para verme graduarme, y a mi madre, Martha González, por sus incontables sacrificios por mí y sus hijos. Agradezco a mis queridos hermanos, Paulina, Marcelo y Daniela. Agradezco a mis abuelos, Martha y Luis. Agradezco a mi tío Andrés, quien me impartió los valores de curiosidad, auto-cuestionamiento y rectitud que ahora atesoro, y a quien ahora le cumplo mi promesa de dedicarle una tesis. Agradezco a mis tíos, Everardo, José, Luis y Eva, así como al resto de integrantes de la familia.

Y aún hay muchas personas sin mencionar que a lo largo de mi vida y este proceso de formación han velado por mi bienestar y que me han compartido su saber y su alegría. A todas ellas, les agradezco.

Resumen

La apetencia y la percepción de estímulos de cannabis parecen estar asociadas al consumo de cannabis y a la recaída después de la abstinencia, por lo que entender sus correlatos neurofuncionales podría ayudar al desarrollo de intervenciones en quienes padecen de trastornos de uso de cannabis. Investigamos los cambios de activación y de conectividad funcional asociados a la percepción de estímulos de cannabis y la sensación de apetencia durante un paradigma de reactividad de señales de cannabis y no-cannabis, obteniendo una medida en-línea de las fluctuaciones del estado de apetencia por medio de una escala Likert a lo largo de toda la tarea, en consumidores de cannabis. Se realizaron dos análisis distintos, uno con un regresor perceptual (Cannabis > No cannabis) y otro con base a periodos de alta apetencia subjetiva (Alta apetencia > Baja apetencia). Los periodos de alta apetencia se asociaron a activación del cíngulo posterior y la ínsula, así como disminución de la conectividad funcional en tarea de la corteza prefrontal medial con la red ejecutiva derecha y la red de saliencia en la tarea. Durante la percepción de estímulos de cannabis, se observaron los mismos patrones de activación que durante los periodos de alta apetencia, además de activación en la corteza prefrontal dorsolateral, cíngulo anterior, amígdala, estriado, así como disminución de la conectividad funcional entre la red de modo basal con la red de saliencia y red ejecutiva y cambios en la conectividad de estas redes corticales con estructuras subcorticales. El cíngulo posterior y la ínsula podrían estar asociadas a la sensación subjetiva de apetencia.

Abstract

Craving and cannabis cues are associated with cannabis consumption and relapse, understanding their neurofunctional correlates could help in the development of interventions for people with cannabis use disorder. In a sample of regular cannabis users, we studied the changes in brain activation and functional connectivity associated to perception of cannabis cues and craving during a cue reactivity task in which we showed cannabis and non-cannabis cues, and we measured on-line fluctuations of craving with a Likert scale during the whole task. We performed two different analyses, one with a cue-based regressor (Cannabis > Non-Cannabis), and another with a craving-based regressor (High craving > Low craving). High craving periods were associated with activation on the posterior cingulate, and the insula, as well as with lower task functional connectivity between the medial prefrontal cortex and the right executive and salience networks. Perception of cannabis cues was associated with similar activation changes, with additional activation of the dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate, amygdala, and striatum, as well a lower functional connectivity between the default mode network and the right executive and salience networks, and changes in the functional connectivity of these cortical networks with subcortical structures. The posterior cingulate and the insula could be associated with the subjective sensation of craving.

Índice

Agradecimientos	3
Resumen	6
Abstract	7
Índice	8
Introducción	9
Antecedentes	9
Consumo de cannabis	9
Relación cerebro-conducta e imagen por resonancia magnética	13
Apetencia y reactividad a señales de cannabis	16
Justificación	22
Problema de estudio	22
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Hipótesis	23
Método	24
Muestreo	24
Obtención de datos generales	24
Tarea de apetencia	25
Adquisición de imágenes por resonancia magnética	26
Preprocesamiento de imágenes funcionales	26
Análisis de datos	28
Resultados	30
Muestra	30
Tarea de apetencia	32
Activación	33
Conectividad funcional	37
Discusión	39
Conclusión	43
Referencias	44

Introducción

El cannabis es una de las drogas con potencial adictivo más populares en México y en el mundo. La prevalencia de personas con adicción al cannabis podría aumentar debido a cambios legales y sociales asociados a su consumo. Lo anterior supone un problema de salud pública debido a que los tratamientos disponibles para esta condición no suelen lograr abstinencia prolongada. Uno de los mecanismos por los que se mantiene el uso de cannabis y otras drogas es la sensación recurrente de apetencia por consumirlas. Caracterizar los correlatos neurofuncionales de la apetencia, como la activación cerebral (cambios en la intensidad de la señal BOLD) y la conectividad funcional (correlación temporal de la señal BOLD entre dos regiones distintas), podría ayudar al desarrollo y mejora de distintas intervenciones para la adicción al cannabis. A pesar de que se ha estudiado el correlato entre la activación cerebral y la apetencia subjetiva (*craving*) previamente, los resultados han sido inconsistentes, posiblemente en parte a la manera heterogénea en que se mide la apetencia. Además, se ha estudiado principalmente la relación de la apetencia con la conectividad funcional en estado de reposo, habiendo pocos estudios sobre los cambios de conectividad funcional durante tareas en que se induce apetencia a través de estímulos asociados a alguna droga de interés. El propósito de este trabajo es estudiar los cambios de activación y conectividad funcional cerebral asociados a la apetencia durante una tarea de reactividad a estímulos de cannabis y no-cannabis, con una medición en-línea de la apetencia subjetiva, en una muestra de consumidores regulares de cannabis.

Antecedentes

Consumo de cannabis

El Cannabis es un género de distintas plantas (Pollio, 2016) que fueron originalmente domesticadas en Asia y que gradualmente llegaron a otras regiones al oriente hasta llegar al continente de América por medio de los colonizadores europeos. A lo largo de la historia se le ha usado con distintos propósitos, como la producción textil, papelera y de alimentos, así como para consumo con fines

religiosos, médicos o lúdicos (Warf, 2014); lo último es posiblemente debido a que consumir cannabis puede producir distintos efectos agudos, como elevación del estado de ánimo, relajación y alteración perceptual (Green et al., 2003).

La mayoría de los efectos psicoactivos del cannabis son producidos por el compuesto delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cual actúa sobre el sistema endocannabinoide del sistema nervioso, compuesto por neurotransmisores como la anandamida y el 2-araquidonilglicerol, sus receptores y enzimas de síntesis y degradación. Estos endocannabinoides tienen señalización retrógrada, es decir que se liberan de las terminales postsinápticas y actúan sobre receptores en terminales presinápticas. El THC es un agonista de los receptores CB1 de este sistema, estos son receptores asociados a proteína G, se encuentran en distintas regiones corticales y subcorticales del encéfalo y su activación resulta en inhibición de la liberación de neurotransmisores como el glutamato y GABA (Ronan et al., 2016).

Existen distintos métodos de consumo de cannabis, desde fumarla dentro de envolturas de papel, conocidos como "*joints*" o "porros", o pipas, comerla en comestibles preparados junto con los tallos y hojas, concentrados como el hachís, etc (Meyer, 2019). Estos pueden diferir en sus efectos, dado que pueden variar en la concentración de THC y como esta se metaboliza, además de que representan distintos tipos de estímulos que se asocian con el consumo de cannabis. Son usados con distinta frecuencia entre los usuarios, algunos siendo más populares que otros (Schauer et al., 2020). En las últimas décadas, las concentraciones de THC en los productos de cannabis han aumentado gradualmente (ElSohly et al., 2016).

A pesar de que se le suele considerar como una droga relativamente inocua por la población general (Villatoro et al., 2017), el consumo crónico de cannabis puede producir problemas conductuales, como adicción y un peor rendimiento cognitivo que podría perdurar incluso tras periodos de abstinencia prolongada, en funciones como la memoria, atención y control inhibitorio (Broyd et al., 2016). También está asociado a problemas sociales como el desempleo (Fergusson & Boden, 2008) y deserción escolar (Lynskey & Hall, 2000), así como a mayor riesgo de desarrollar condiciones neuropsiquiátricas, como esquizofrenia (Di Forti et al., 2014). El

consumo crónico de cannabis puede producir cambios estructurales y funcionales a nivel cerebral (Ferland & Hurd, 2020). Todo lo anterior parece ocurrir especialmente cuando el consumo es frecuente, inicia a edades tempranas y la potencia de THC es alta. También se ha observado que el consumo de cannabis durante el embarazo podría estar asociado a que la descendencia tenga mayor riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo (Corsi et al., 2020). Además de las alteraciones crónicas, los efectos agudos del cannabis en el funcionamiento motor, perceptual y cognitivo aumentan el riesgo de accidentes automovilísticos (Hartman & Huestis, 2013).

El trastorno por uso de cannabis (*Cannabis Use Disorder*, CUD) ocurre cuando se presentan síntomas de consumo inapropiado y compulsivo de cannabis que afectan considerablemente el funcionamiento de la vida diaria (American Psychiatric Association, 2013). En los Estados Unidos de América se ha observado que alrededor de un tercio de los usuarios de cannabis han presentado un episodio de CUD en el último año (Hasin et al., 2015). Existen tratamientos para el CUD, como la terapia cognitivo-conductual y otras modalidades de psicoterapia (Sherman & McRae-Clark, 2016). Otras opciones que se están investigando son tratamientos farmacológicos, que hasta ahora no parecen ser efectivas en tratar los síntomas del CUD (Kondo et al., 2020), y neuroestimulación, la cual tiene algo de evidencia de que puede reducir síntomas cuando es realizada en regiones frontales (Coles et al., 2018). Entre las personas con CUD hay una alta prevalencia de relapso, hay un bajo porcentaje de abstinencia prolongada tras completar tratamientos psicoterapéuticos (Sherman & McRae-Clark, 2016) y un estudio encontró que después de tres años de un diagnóstico inicial, un tercio seguirá presentando un episodio de CUD en el último año, mientras que una cuarta parte seguirá consumiendo cannabis pero sin haber presentado CUD (Feingold et al., 2015)..

Actualmente, el cannabis es una de las drogas con potencial adictivo más usadas en México y en el mundo, después del Alcohol y Tabaco. Según el reporte mundial de uso de drogas (United Nations Office on Drugs and Crime, 2020), la prevalencia global estimada en el 2018 de uso anual de cannabis es de 3.9% de las personas en el rango de 15-64 años de edad. De acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) 2016-2017 en

México (Villatoro et al., 2017), el 8.6% de la población hispanohablante de 12 a 65 años de edad del país reportó haber consumido marihuana alguna vez en su vida y 2.1% de la población reportó haber consumido alguna vez en el último año. Estas estadísticas varían por edad y por sexo, siendo los adultos de 18 a 34 años y los hombres quienes más reportaron haber consumido alguna vez en sus vidas y en el último año. De ese mismo rango de edad, el 20% de los hombres ha consumido alguna vez y el 3.5% ha consumido en el último año, mientras que estas estadísticas son del 6.1% y 1.3% en mujeres, respectivamente. Además, la edad de primer consumo de cannabis fue en promedio a los 17.8 años de edad. Los resultados de esta y encuestas previas muestran que la prevalencia de consumo de cannabis ha aumentado en las últimas dos décadas, mientras que la edad de inicio ha decremado (López-Méndez et al., 2020).

El estatus social y legal del cannabis ha cambiado a lo largo de la historia y varía entre países y dentro de las regiones de estos. Fue en el siglo XX que iniciaron los esfuerzos por prohibir y desalentar su consumo en Estados Unidos de América, México y otros países (Warf, 2014), pero en las últimas décadas se ha despenalizado y regularizado la producción, posesión, comercio y uso de cannabis para fines médicos y lúdicos, ya sea en todo el territorio de estas naciones o sólo en algunas regiones. En Estados Unidos de América, se ha estudiado el efecto de la despenalización y legalización del cannabis en la prevalencia de consumo y de CUD. Se ha observado que las leyes para uso médico aumentan el porcentaje de consumidores y de personas con CUD en la población adulta de los estados que las aprueban, pero no en los menores de edad; sin embargo, las leyes para uso recreativo parecen sí incrementar esas estadísticas incluso en los menores de edad (Carliner et al., 2017). Además, una menor percepción de riesgo al cannabis se asocia con mayor probabilidad de incidencia de su consumo, y a la vez, el consumir cannabis disminuye la percepción de riesgo (Salloum et al., 2018). A pesar de las campañas contra el cannabis, la percepción del riesgo de consumirla ha disminuido en lugares como Estados Unidos de América (Carliner et al., 2017). Lo anterior implica que en México y otros países en proceso de despenalizar y regular su consumo, la prevalencia de uso de cannabis también puede aumentar.

En resumen, los cambios en la legalidad y percepción pública del cannabis probablemente aumentarán la prevalencia del uso de cannabis y la tendencia a iniciar el consumo a edades tempranas, esto podría hacer que aumente la prevalencia de personas con adicción a esta. Esto, sumado a que los usuarios de los tratamientos existentes aún tienen una alta probabilidad de relapso, hace que el consumo de cannabis sea un tema de alto interés social y de investigación, siendo esta la droga con potencial adictivo - sin contar al alcohol y el tabaco - con mayor producción académica en México en los últimos años (Enríquez, 2019). Es importante estudiar los mecanismos que motivan el consumo de cannabis, especialmente los implicados en la dependencia, con el propósito de entender cómo se desarrolla y mantiene el CUD, además de como este puede prevenirse y tratarse. En específico, estudiar las bases cerebrales de la motivación de consumo de sustancias contribuye al desarrollo de modelos teóricos sobre la adicción y por extensión podría ayudar a la mejora de tratamientos psicoterapéuticos, farmacológicos, de neuroestimulación y neuroretroalimentación, como parece estar haciéndolo para otras condiciones (J. Zhang et al., 2021), .

Relación cerebro-conducta e imagen por resonancia magnética

Una manera de estudiar la relación cerebro-conducta en los humanos es por medio de técnicas de neuroimagen. La imagen funcional por resonancia magnética (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) es un método adecuado para estudiar los correlatos neurofuncionales de la conducta humana, ya que es una técnica no invasiva que permite medir cambios en la respuesta hemodinámica (Huettel et al., 2014), la cual está asociada a cambios en la actividad neural, por lo que es una medida indirecta de ésta (Logothetis et al., 2001; Shmuel et al., 2006). Las imágenes de fMRI son tridimensionales y están constituidas por unidades de espacio cúbico llamados voxeles. Esta técnica tiene una buena resolución espacial, pero baja resolución temporal.

Los aumentos de la actividad neural de una región requieren un mayor consumo de oxígeno, lo cual lleva a un aumento del flujo sanguíneo y con ello un aumento de la hemoglobina oxigenada (Hb) y al desplazamiento de la hemoglobina desoxigenada (HbR), en los vasos sanguíneos de la región (Magistretti & Allaman, 2015). La Hb y

la HbR tienen distintas propiedades magnéticas, por lo que esta última distorsiona el campo magnético a su alrededor. El aumento de la proporción Hb/HbR subsiguiente a la actividad neural entonces produce un aumento en la señal dependiente del nivel de oxigenación (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD), siendo esto un contraste endógeno usado en los estudios de fMRI (Ogawa et al., 1990).

Es posible estudiar qué regiones cerebrales aumentan o disminuyen su señal BOLD durante distintas tareas y comparar la actividad de todo el cerebro o regiones específicas entre condiciones conductuales (Huettel et al., 2014). Lo anterior se hace ajustando un modelo de la respuesta BOLD esperada según la condición conductual que realizan los sujetos y contrastando la actividad de dos condiciones distintas, generando así un mapa estadístico de activación cerebral para cada sujeto de un estudio. Con estos se puede hacer inferencia grupal, detectar qué áreas en promedio tienen mayor o menor señal BOLD durante una condición con respecto a otra. Debido a que las imágenes de fMRI están constituidas por miles de vóxeles, el hacer inferencia estadística en cada uno de estos conlleva el problema de múltiples comparaciones, es decir, una mayor probabilidad de detectar falsos positivos si no se toma en cuenta la cantidad de comparaciones realizadas. Existen distintos métodos para lidiar con lo anterior sin reducir extremadamente el poder estadístico, o sea la probabilidad de detectar efectos reales.

Además de la activación en tareas, se puede estudiar cómo la actividad de distintas regiones se correlaciona a lo largo del tiempo, lo que se conoce como conectividad funcional (*Functional Connectivity*, FC) (Van Den Heuvel & Pol, 2010). Se ha observado que durante el reposo existen patrones de conectividad funcional altamente reproducibles entre sujetos y estudios, formando sistemas de regiones que tienen funciones similares, como la red visual, constituida por áreas occipitales y occipito-temporales; la red somatosensorial, constituida por la corteza motora y somatosensorial; la red ejecutiva central (*Central Executive Network*, CEN), constituida por la corteza prefrontal dorsolateral y parietal superior; la red de modo basal (*Default Mode Network*, DMN), constituida por el prefrontal medial, cíngulo posterior, giro angular y regiones del lóbulo temporal; y la red de saliencia (*Saliency Network*, SN), constituida por la ínsula anterior y la región dorsal del giro del cíngulo anterior. Todas estas redes parecen estar involucradas en distintas conductas, por

ejemplo, la CEN está asociada al funcionamiento ejecutivo y la atención a estímulos externos, la DMN parece estar asociada a la atención a estímulos internos, mientras que la SN parece modular la actividad e interacción entre ambas redes (Menon & Uddin, 2010).

La conectividad funcional, al igual que la activación cerebral, cambia dependiendo del contexto conductual (Gonzalez-Castillo & Bandettini, 2018). Aunque una misma región se active durante dos tareas distintas, puede aumentar o disminuir su FC con ciertas regiones durante una tarea y con un conjunto distinto de regiones durante la otra, por ejemplo, una misma región prefrontal aumenta su activación tanto durante una tarea de control inhibitorio motor y control inhibitorio afectivo, pero durante la tarea motora cambia su conectividad funcional con regiones de la corteza motora, mientras que durante la tarea afectiva cambia su conectividad funcional con regiones del sistema límbico (Tabibnia et al., 2014). Usar tanto la conectividad funcional como la activación de regiones en tratamientos de neuroretroalimentación por fMRI parece mejorar la efectividad de esta intervención en reducir la apetencia de consumo en personas con trastornos por uso de sustancias (Kim et al., 2015). Lo anterior sugiere que ambos fenómenos, la activación y cambios en conectividad funcional aportan información complementaria sobre el funcionamiento cerebral, por lo que es importante estudiarlos en conjunto..

Es posible estudiar los cambios en la conectividad funcional entre distintas condiciones conductuales con el método de interacción psicofisiológica (*Psychophysiological Interaction*, PPI), que consiste en realizar un análisis de primer nivel que incluya el regresor psicológico de la activación esperada por una condición conductual, un regresor fisiológico de la actividad de una región de interés y la interacción entre ambos, de esa manera se analiza qué regiones aumentan su conectividad funcional con la región de interés con el regresor de interacción mientras que se controla por las co-activaciones que ocurren debido a la tarea o por la actividad espontánea de base con los otros dos regresores (McLaren et al., 2012). Esta regresión se puede hacer para múltiples regiones de interés y analizar los cambios de conectividad funcional de toda una red sin inflar la probabilidad de cometer falsos positivos con la estadística basada en redes (*Network Based Statistics*, NBS), un método no paramétrico que permite hacer inferencia de la

conectividad funcional de una red en lugar de a nivel de conexiones individuales (Nieto-Castanon, 2020; Zalesky et al., 2010).

Apetencia y reactividad a señales de cannabis

Una pregunta importante es qué mecanismos mantienen el consumo de cannabis de los usuarios, en especial el de carácter patológico del CUD. Uno de los posibles síntomas del CUD y de otros trastornos de usos de sustancias es la apetencia intensa por consumir cannabis. El concepto de apetencia o antojo (*craving*)¹ se refiere al deseo subjetivo de obtener algún tipo de estimulación (Drummond, 2001), como el efecto de una sustancia, que normalmente no es necesaria para la supervivencia, en contraposición con otras señales internas como el hambre y sed que normalmente tienen funciones homeostáticas. La apetencia puede aumentar de manera tónica en función del tiempo de abstinencia, y de manera aguda por la percepción de estímulos previamente asociadas al estímulo de interés, lo que se conoce como apetencia inducida por señales (*cue-induced craving*) y, por ello, la apetencia es dinámica, cambia a lo largo del tiempo y tiene propiedades de estado y rasgo (Tiffany & Wray, 2012).

Aunque se ha cuestionado la asociación entre la apetencia y el consumo de cannabis y, por extensión, la relevancia clínica de la apetencia, debido a que la evidencia de esta relación es mixta (Cavicchioli et al., 2020; Wray et al., 2013), es posible que estos resultados se deban a la distancia temporal entre la medición de apetencia y el consumo de drogas, puesto que las fluctuaciones del estado de apetencia sólo parecen asociarse al consumo temporalmente próximo (Serre et al., 2015), aunque el rasgo de apetencia sí se asocia al consumo temporalmente distal (Enkema et al., 2020).

La apetencia es relevante para la evaluación y diagnóstico de los trastornos por uso de sustancias. Tanto el ICD-10 como el DSM-5 contienen la apetencia como criterio

¹ Este concepto ha sido difícil de estudiar en países no angloparlantes debido a la ausencia de lexicalización o dificultad de traducción de la palabra inglesa “craving” (Hormes & Rozin, 2010). Sin embargo, el lenguaje español parece tener traducciones que encajan con el concepto. Aunque la traducción “antojo” es una palabra más popular en la población general, se usará la palabra “apetencia” en el resto de este trabajo al igual que otros en la literatura, con el fin de mantener consistencia.

diagnóstico para estas condiciones, y la evidencia apunta a que es uno de sus síntomas característicos y que sirve para su diagnóstico (Hormes, 2017; Tiffany & Wray, 2012). Alrededor del 60% de las personas con CUD presentan apetencia (Hasin et al., 2016) y es un síntoma persistente en las personas en remisión de trastornos del uso de sustancias, además de que algunos estudios encuentran que está asociada a los relapsos en quienes han concluido algún tratamiento para trastornos del uso de sustancias (Serre et al., 2018; Shadel et al., 2011; Stohs et al., 2019), aunque no todos encuentra una asociación (Tiffany & Carter, 1998; Tiffany & Wray, 2012; Witteman et al., 2015). Aún y si la apetencia no es un mecanismo motivacional en los trastornos de uso de sustancias, su presencia es un malestar en quienes padecen estas condiciones, por lo que aún así es ideal que deba tratarse (Tiffany & Wray, 2012). Por todo ello, se ha postulado que la apetencia podría ser un objetivo terapéutico primario o secundario para los trastornos del uso de sustancias.

A lo largo de la historia del estudio de la adicción y el consumo de drogas, distintos modelos explicativos han incluido el concepto de apetencia de distintas maneras (Drummond, 2001), con una teoría que implica mecanismos de reforzamiento positivo y negativo, una teoría que implica la formación de hábitos y otra que implica mecanismos de sensibilización.

Según las teorías de procesos oponentes (Bechara et al., 2019; Drummond, 2001; Solomon & Corbit, 1974), el consumo de sustancias produce efectos agudos de placer, lo cual es eventualmente contrarrestado por un proceso oponente que regresa el cuerpo a la homeostasis, pero que también causa malestar subjetivo. Durante el consumo crónico de la sustancia, el proceso oponente incrementa en su fuerza, eventualmente dando como resultado la tolerancia y síntomas de abstinencia a la droga. Por ello, estas teorías indican que la apetencia por consumir cannabis se debe a la expectativa de recibir refuerzo positivo, o sea, consumir la droga por placer, pero que eventualmente el consumo se debe al refuerzo negativo, consumir la droga para reducir los síntomas de abstinencia. Un problema de las teorías de reforzamiento positivo y negativo es que las personas con CUD y otros trastornos del uso de sustancias mantienen su apetencia y consumo aún cuando la droga ya no les parece placentera y quieren dejar de usarla, lo que va en contra del reforzamiento positivo, y a la vez, la apetencia y los relapsos de consumir cannabis

y otras drogas ocurren aún cuando los síntomas de la abstinencia han cesado, por lo que el reforzamiento negativo tampoco puede explicar por completo la persistencia del consumo de drogas.

La teoría de hábitos postula que existen dos sistemas de aprendizaje paralelos, un sistema Acción-Respuesta (A-R) y otro de Estímulo-Respuesta (S-R) o hábitos. El primero depende de las expectativas de recompensa, produce aprendizaje de manera rápida, está asociado al estriado ventral y se regula por el declive en las propiedades hedónicas de consumir una sustancia, mientras que el segundo no depende de las expectativas, es más lento, resistente a la extinción y se asocia al estriado dorsal (Everitt & Robbins, 2013). En las primeras etapas, el consumo de sustancias se mantiene debido al sistema A-R del estriado ventral, pero posteriormente, lo hace por el sistema S-R del estriado dorsal, por lo que la percepción de estímulos asociados a sustancias de interés producen conductas de búsqueda de manera automática y compulsiva, a pesar de que ya no hay expectativa de sensación hedónica, haciendo que la persona sea dependiente a la sustancia y aumentando la probabilidad del relapso aún cuando se procura la abstinencia. Estas teorías hacen énfasis en la percepción de estímulos más que la apetencia inducida por estos para explicar el consumo de drogas, por lo que esta última podría ser vista como sólo un epifenómeno. Aunque la mayor evidencia de la teoría de hábitos proviene de estudios con animales, en humanos se ha observado el efecto de dorsalización en el estriado. Hay mayor activación en el estriado dorsal ante estímulos de drogas en consumidores de inicio temprano (Wetherill et al., 2015), habituales (Vollstädt-Klein et al., 2010) o con dependencia (X. Zhou et al., 2019) en contraste con los de inicio tardío, infrecuentes y no dependientes o no consumidores, respectivamente, así como diferencias en el patrón de conectividad funcional en reposo del estriado ventral y dorsal entre consumidores dependientes y no consumidores (F. Zhou et al., 2018).

La teoría de la saliencia incentiva (*Incentive Saliency Theory*) (Berridge & Robinson, 1998) postula que distintos tipos de sustancias con potencial adictivo aumentan la liberación fásica de dopamina del área tegmental ventral al estriado y que, progresivamente, ocurren neuro-adaptaciones que sensibilizan al sistema mesoestriatal a los estímulos que han sido asociados al consumo de una sustancia,

provocando que estos aumentan la liberación fásica de dopamina y así haciéndolos sobresalientes y capaces de desencadenar conductas de búsqueda y consumo de la sustancia de interés. Esto quiere decir que adquieren la propiedad de saliencia incentiva, lo cual ocurre aún y cuando el valor hedónico de la sustancia ha disminuido debido a la tolerancia. Esto es debido a que el cannabis, al igual que otras drogas, puede incrementar la liberación fásica de dopamina del sistema mesoestriatal, probablemente debido a que el THC inhibe a las neuronas GABAérgicas del área tegmental ventral por medio de receptores CB1, así aumentando la actividad de las neuronas dopaminérgicas de esa región (Filbey & DeWitt, 2012; Lupica & Riegel, 2005). Las neuro-adaptaciones de sensibilización a estímulos asociados a drogas son resistentes a la extinción (Berridge & Robinson, 1998), lo que explicaría la alta probabilidad de reincidencia que se observa en las personas con adicción. Esta teoría hace énfasis en la apetencia como el mecanismo que provoca las conductas de uso de sustancias y puede explicar el hecho de que ocurren motivaciones contradictorias simultáneamente, como apetencia y deseo de abstinencia (Berridge & Robinson, 2016).

La reactividad a señales asociadas al cannabis incluye cambios inducidos en la apetencia y respuestas autonómicas, como aumentos en la respuesta galvánica de la piel, sudoración, respiración, salivación y ritmo cardíaco, y neurofisiológicas, como cambios en la activación o conectividad funcional (Filbey & DeWitt, 2012; Norberg et al., 2016). En paradigmas de reactividad a señales de drogas en fMRI se ha observado que en general suelen aumentar la actividad de regiones subcorticales como el estriado, amígdala y el área tegmental ventral, y en regiones corticales como la ínsula, cíngulo anterior y posterior, y corteza prefrontal, tanto en consumidores de cannabis (Charboneau et al., 2013; Cousijn et al., 2013; Filbey et al., 2009, 2016; Goldman et al., 2013; Karoly et al., 2019; Wetherill et al., 2014; X. Zhou et al., 2019) como de otras drogas (Chase et al., 2011; Kühn & Gallinat, 2011; Lin et al., 2020; Schacht et al., 2013), usando estímulos asociados a la sustancia que consumen.

El correlato de activación con la intensidad de la apetencia al cannabis es menos claro, algunos estudios no encuentran ninguna relación entre ambos (Filbey et al., 2009; Karoly et al., 2019) o encuentran asociaciones con distintos conjuntos de

regiones que no suelen converger entre estudios, pero que incluyen varias de las regiones que se activan significativamente durante estos paradigmas (Charboneau et al., 2013; Cousijn et al., 2013; Filbey et al., 2016; Goldman et al., 2013; Wetherill et al., 2014; X. Zhou et al., 2019). Lo anterior podría ser, en parte, por distintos métodos de medir la apetencia, desde usar instrumentos que la operacionalizan de manera multidimensional en lugar de únicamente como deseo subjetivo, como el cuestionario de apetencia a la marihuana (*Marijuana Craving Questionnaire*, MCQ), y tener medidas de apetencia no temporalmente próximas o paralelas al paradigma de reactividad por señales.

Filbey & Dunlop (2014) encontró que en consumidores de cannabis la conectividad funcional entre el núcleo accumbens y el estriado, cíngulo anterior y cerebelo aumentan durante la exposición a señales de cannabis en contraste con señales neutras, y que la apetencia basal (el estado de apetencia antes de que se inducen aumentos de apetencia por medio de la presentación de estímulos asociados a drogas) se asociaba con los aumentos de conectividad funcional del núcleo accumbens con el tálamo y cerebelo, y entre la amígdala y la corteza frontal. Para otras drogas también se ha observado que durante la exposición de señales disminuye la conectividad funcional entre la corteza prefrontal dorsolateral y el caudado, pero que a menor disminución en la conectividad, mayor apetencia (Yuan et al., 2017); mientras que incrementos en la conectividad funcional de la ínsula con la precuña se asocian con la apetencia (Moran-Santa Maria et al., 2015). Estos estudios hacen sus análisis a nivel de semillas, en lugar de a nivel de redes, por lo que están limitados a estudiar unas cuantas regiones de interés, debido a esto y los pocos estudios que hay al respecto, aún no se conocen muy bien los cambios en conectividad funcional que ocurren durante la exposición a estímulos de drogas y su asociación a la apetencia inducida.

Debido a que los métodos y situaciones asociadas al consumo difieren entre individuos (Schauer et al., 2020), un mismo estímulo podría provocar reactividad en un individuo y no en otro. Por ejemplo, las señales generales de drogas tienen una asociación menos consistente con la apetencia que las señales de drogas específicas para cada sujeto (Fatseas et al., 2015). Por ello, un potencial problema de los paradigmas de reactividad es utilizar estímulos cannábicos o de otras drogas

y asumir que estos han sido asociados con el consumo de la sustancia de interés y que deberían de aumentar la sensación de apetencia, o lo contrario, que estímulos no cannábicos no aumenten la sensación de apetencia, incluso si estos estímulos suelen producir apetencia en una determinada población. Una alternativa sería realizar análisis con base al reporte subjetivo de apetencia en lugar de a la percepción de estímulos, el cual podría ser medido en-línea durante un paradigma de presentación de señales, lo cual se ha hecho en al menos un estudio de neuroimagen y apetencia (Wilcox et al., 2011), aunque otros estudios ya han estudiado la activación con base a regresores subjetivos de otros fenómenos (Bartels & Zeki, 2004; Lochte et al., 2018; Wilcox et al., 2015).

En general, se ha propuesto que distintos sistemas funcionales están asociados a la adicción por distintas razones (Noël et al., 2013). El área tegmental ventral y el estriado están implicados en la respuesta hedónica a las drogas y en la motivación de su búsqueda y consumo (Berridge & Robinson, 1998; Everitt & Robbins, 2013). La ínsula parece estar implicada en la apetencia y en la adicción debido a sus funciones interoceptivas, lesiones en esta región suelen abolir los síntomas de la adicción y el uso de sustancias con mayor frecuencia que lesiones en otras regiones (Naqvi & Bechara, 2009). La corteza prefrontal parece estar implicada en el auto-control y en la reducción de la apetencia por medio de influencias descendientes a otros sistemas, como el estriado (Kobera et al., 2010; Yuan et al., 2017), además de que durante el desarrollo de la dependencia a las drogas esta región podría sufrir cambios que disminuyen su capacidad regulatoria (Koob & Volkow, 2016). Además, en las personas con trastornos por uso de sustancias parecen haber alteraciones en la red de modo basal que están asociadas con la impulsividad y el consumo de drogas (R. Zhang & Volkow, 2019).

Debido a que la apetencia y la percepción de estímulos asociados a drogas parece estar implicada en el mantenimiento del consumo de cannabis y otras sustancias, así como al relapso después de la abstinencia en personas con dependencia, caracterizar sus correlatos neurofuncionales podría ayudar al desarrollo de tratamientos para personas con trastornos por uso de sustancias. Se han caracterizado los patrones de activación por reactividad a señales asociadas al cannabis y otras sustancias, pero los cambios en conectividad funcional durante

estos paradigmas han sido poco estudiados y los análisis suelen estar enfocados a cambios con una sola región. Aunque se ha estudiado la correlación de la apetencia con la activación y la conectividad funcional, la evidencia de esta asociación es mixta y los resultados poco convergentes entre estudios, lo cual podría ser debido a los métodos de medir la apetencia y a los estímulos que se utilizan para inducirla.

Justificación

El cannabis es una de las drogas con potencial adictivo más prevalentes en México y en el mundo, su consumo podría aumentar debido a los cambios en su regulación y percepción pública. Debido al potencial de que su consumo produzca déficits cognitivos y dependencia, estudiar los mecanismos que motivan su uso es un tema importante en términos de salud pública. La apetencia o la percepción de señales de cannabis podrían ser responsables del mantenimiento y relapso del consumo de cannabis y otras drogas. Además, la apetencia suele ser una sensación de malestar en quienes quieren mantenerse en abstinencia. Estudiar los correlatos neurofuncionales de la apetencia y de la reactividad a los estímulos de cannabis podría aportar al desarrollo de intervenciones psicoterapéuticas, farmacológicas, de neuroestimulación y neuroretroalimentación para las personas con trastornos por uso de cannabis y de otras sustancias.

A pesar de que otros estudios han investigado la reactividad a estímulos de cannabis y otras drogas en términos de cambios en señal BOLD, hay pocos estudios que caracterizan los cambios en la conectividad funcional y los correlatos neurofuncionales con la apetencia subjetiva han sido poco consistentes, posiblemente debido a la manera en que esta se mide.

Problema de estudio

En consumidores regulares de cannabis, ¿qué cambios en la amplitud de la señal BOLD (activación) y en la conectividad funcional (FC) de distintas regiones cerebrales se asocian a la percepción de estímulos de cannabis y a la apetencia?

Objetivo general

Estudiar los cambios en activación y conectividad funcional asociados a los estímulos visuales asociados a cannabis y a la apetencia en consumidores regulares de cannabis.

Objetivos específicos

- 1.- Estudiar las fluctuaciones de apetencia al cannabis inducida por estímulos visuales, utilizando una medición en-línea.
- 2.- Estudiar los correlatos de activación y de cambios de conectividad funcional a nivel de red durante la percepción de estímulos visuales de cannabis y su asociación a la apetencia.

Hipótesis

Con respecto a la apetencia y su asociación a la percepción de estímulos y a los hábitos de consumo:

Hipótesis 1.- La apetencia es mayor durante la percepción de estímulos de cannabis en comparación con estímulos no asociados a cannabis.

Con respecto los cambios neurofuncionales y el tipo de estímulo:

Hipótesis 2.- Existe un aumento de activación durante la percepción de estímulos de cannabis en el cíngulo anterior dorsal, el cíngulo posterior, corteza prefrontal medial, corteza prefrontal dorsolateral, ínsula anterior, amígdala, área tegmental ventral, núcleo caudado y núcleo accumbens.

Hipótesis 3.- Existen cambios de conectividad funcional durante los periodos de estímulos de cannabis entre regiones corticales y subcorticales.

Con respecto a los cambios neurofuncionales durante los estímulos de cannabis y la intensidad de la apetencia.

Hipótesis 4.- La activación de regiones prefrontales durante los estímulos de cannabis está negativamente asociada con la intensidad de la apetencia en estos mismos periodos, mientras que estará positivamente asociada con la actividad del estriado e ínsula.

Hipótesis 5.- Los cambios de conectividad funcional durante los estímulos de cannabis entre regiones prefrontales y del estriado, así como cambios en la conectividad funcional de la red de saliencia y de la red de modo basal, están asociados a la intensidad de la apetencia de estos mismos periodos.

Método

Muestreo

Se reclutaron a participantes hombres que consumen cannabis, por medio de anuncios en Facebook que invitaban a la participación a un estudio de resonancia magnética. Los participantes debían consumir cannabis al menos una vez por semana en los últimos seis meses y no haber consumido otras drogas más de diez veces en su vida (excepto alcohol y tabaco). Se decidió reclutar sólo a hombres debido a que tienen una mayor prevalencia de consumo de cannabis. Condiciones neurológicas, como el haber sufrido pérdida de consciencia o tener epilepsia, fueron criterios de exclusión al estudio. Debido a la alta comorbilidad entre los trastornos por uso de sustancias, otras condiciones psicológicas y el uso de otras sustancias (Connor et al., 2021), no se excluyó a participantes con base en su historial psiquiátrico ni de uso de otras drogas. Se les solicitó a los participantes que se abstuvieran de consumir cannabis y otras drogas por 24 horas antes de la sesión de imagen resonancia magnética.

Obtención de datos generales

Previo a la sesión de resonancia magnética, los participantes realizaron un cuestionario en línea sobre su información demográfica, hábitos de consumo de

cannabis y otras drogas, así como de historial médico. Lo anterior incluyó instrumentos como el inventario de sesiones diarias, frecuencia, edad de inicio y cantidad de uso de cannabis (*Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory*, DFAQ-CU) (Cutler & Spradlin, 2017) y el test de identificación de trastornos del uso de cannabis (*Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised*, CUDIT-R) (Adamson et al., 2010). En la sesión de resonancia magnética, se evaluó a los participantes con la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (*Mini International Neuropsychological Interview*, MINI), una breve entrevista estructurada utilizada como tamizaje de posible presencia de condiciones psiquiátricas utilizando los criterios diagnósticos del DSM-IV (Sheehan et al., 1998). Los participantes respondieron el cuestionario breve de apetencia a marihuana (*Marijuana Craving Questionnaire short form*, MCQ-SF) antes y después de la toma de imágenes por resonancia magnética, un instrumento de 12 ítems de escala tipo Likert (Heishman et al., 2009), así como las pruebas de funcionamiento cognitivo Shipley-2 y el inventario de rasgo y estado de estrés STAI al inicio de la sesión. Los datos de estos dos últimos instrumentos no serán analizados en este trabajo.

Tarea de apetencia

Durante la adquisición de imágenes funcionales, los participantes observaron un video de 18 minutos que contenía bloques de 3 minutos sin contenido de cannabis (*Non-Cannabis Cue*, NC) los cuales eran seguidos por bloques con contenido de cannabis (*Cannabis Cue*, CC) de la misma duración, con un total de 3 bloques de cada tipo de estímulo (figura 1). Los participantes debían indicar en una escala tipo Likert de cuatro puntos su nivel de apetencia (1 = "Nada", 2 = "Poco", 3 = "Mucho" y 4 = "Demasiado") con dos botoneras, una en cada mano. Con la mano izquierda los participantes seleccionaron los niveles bajos y con la derecha los niveles altos de apetencia, no se hizo contrabalanceo de esta correspondencia en la muestra. Las opciones de la escala Likert se presentaban debajo del video y se indicaba visualmente la opción actualmente seleccionada. Los participantes sólo tenían que indicar cada vez que su nivel de apetencia cambiaba. Así, se obtenía una medida continua de apetencia en paralelo a la observación de los estímulos. Se calculó la

apetencia promedio a lo largo de toda la tarea y durante ambos tipos de estímulos, así como la diferencia de la apetencia promedio entre ambos periodos.

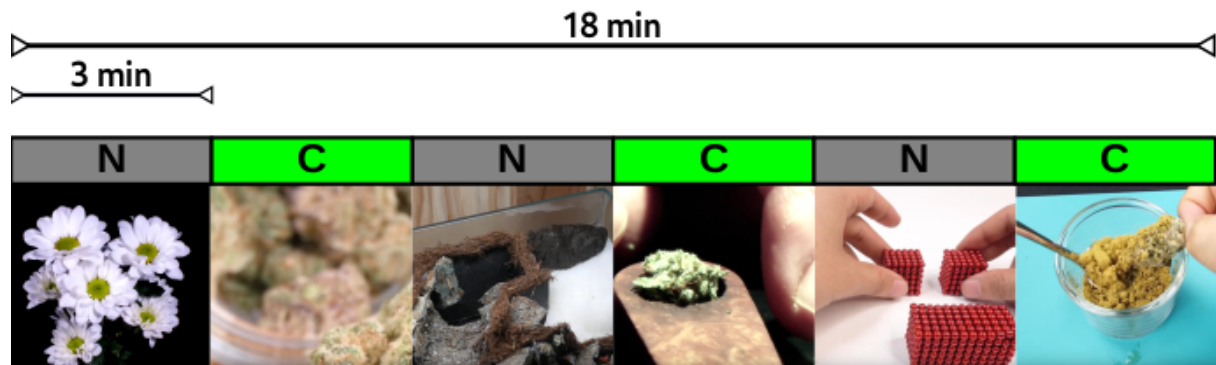


Figura 1. Tarea de apetencia. Se presentaron seis videos de estímulos no-cannábicos y de cannabis en bloques alternantes de 3 minutos, con una duración total de 18 minutos. Los participantes indicaron en una escala tipo Likert su nivel de apetencia en cada momento de la tarea.

Adquisición de imágenes por resonancia magnética

Se tomaron imágenes anatómicas pesadas a T1 al inicio de la sesión (TR = 8.2 ms, TE = 3.8 ms, voxel de 1 mm³, matriz de 246 x 246 y 176 rebanadas), seguida de imágenes ecoplanares (TR = 2 s, TE = 30 ms, voxel de 3.2 x 3.2 x 3.2 mm³, un flip angle de 90° y una matriz de 64x64 y 42 rebanadas) tanto en estado de reposo (10 minutos) y durante la tarea de apetencia (18 minutos). Tras esto, se tomaron imágenes de difusión y en la mayoría de los sujetos también se realizó una secuencia PRESS (Point RESolved Spectroscopy) en la ínsula anterior derecha. Estas dos últimas secuencias no serán utilizadas en el presente estudio. La adquisición en resonancia magnética tuvo una duración total de alrededor de 1 hora.

Preprocesamiento de imágenes funcionales

Las imágenes funcionales ecoplanares y anatómicas pesadas a T1 fueron preprocesadas inicialmente con fMRIPrep versión 2.0.1.0 (Esteban et al., 2019). Este adopta una estrategia de preprocesamiento estandarizada que es agnóstica al tipo de análisis que se hará con las imágenes, realiza sólo los pasos comunes para cualquier tipo de estudio, y no los que pueden variar dependiendo de los objetivos, como el suavizado espacial, filtro temporal y regresión de variables confusoras. Esto consiste en: corrección por desfase de adquisición (*slice timing correction*), corrección por movimiento (*motion correction*) con una transformación de cuerpo

rígido a un volumen de referencia a la mitad de la secuencia, corrección de la distorsión sin usar un mapa de campo (este artefacto consiste en la ubicación incorrecta de la señal en regiones con inhomogeneidades del campo magnético, como el polo frontal, distorsionando la anatomía de estas en la imagen) y normalización al espacio estándar MNI152.

Tras este preprocesamiento inicial, las imágenes funcionales fueron preprocesadas de manera distinta para el análisis de conectividad funcional y el de activación. Para el análisis de activación, se realizó un suavizado espacial utilizando SUSAN con un kernel gaussiano con ancho total de 5 mm a la mitad de su intensidad máxima (FWHM) y un filtro pasa-alta de 0.0025 Hz (400 segundos, debido a la duración de los periodos de estímulos de cannabis y de apetencia alta), usando fsl 6.0.3. Para los análisis de conectividad funcional, se realizó un suavizado espacial con un kernel gaussiano con FWHM de 5 mm, un despunte a nivel voxel de los puntos temporales con aumentos atípicos de intensidad, seguido de una regresión de variables confusoras y por último se aplicó un filtro temporal de 0.01 a 0.20 Hz con el software CONN 20.b (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). La regresión de variables confusoras en el análisis de conectividad funcional incluyó: 5 componentes principales provenientes de los voxeles de tanto la sustancia blanca como del líquido cefalorraquídeo (aCompCor; 10 regresores); las tres rotaciones y tres traslaciones requeridas para la corrección por movimiento, sus derivadas y sus cuadrados (24 regresores); los regresores de señales de cannabis y de apetencia alta y sus derivadas (4 regresores). En el análisis de primer nivel para estudiar la activación, se incluyó como variables confusoras las traslaciones, rotaciones, sus derivadas y sus cuadrados (24 regresores).

Se excluyó de los análisis de imagen funcional a los participantes que tuvieran más de 10 % de volúmenes con cumplimiento del criterio de exceso de movimiento. Los volúmenes funcionales fueron considerados con exceso de movimiento si tuvieron un desplazamiento (*Frame Wise Displacement*, FD), como es definido por Jenkinson (Jenkinson et al., 2002), mayor a 0.3 mm. Sólo un participante fue excluido para los análisis de la tarea de apetencia.

Análisis de datos

Se analizó el efecto del tipo de estímulo durante la tarea sobre el nivel de apetencia y de la apetencia total medida con el MCQ-SF antes y después del escaneo con la prueba Wilcoxon de rangos con signo. Se analizó la asociación de la apetencia basal medida con el MCQ-SF con la apetencia inducida por señales de cannabis (apetencia delta) y con la apetencia promedio en escenas de cannabis (apetencia absoluta) con correlaciones de Spearman. Similarmente, se exploró la asociación entre la apetencia inducida y la frecuencia de usos de cannabis medida con la escala DFAQ-CU.

Para los análisis de activación se utilizó FSL 6.0.3. Se realizó un modelo lineal general de cada participante con la convolución de la presentación de estímulos de cannabis durante la tarea con una función doble gamma de respuesta hemodinámica, en el cual se agregaron 24 parámetros de movimiento. A nivel grupal, se analizaron los clusters con efectos significativos que se interpretarán como aumentos y disminuciones de la señal BOLD asociadas a la presentación de estímulos de cannabis. Los clusters significativos se definieron mediante TFCE (*Threshold Free Cluster Enhancement*) (Smith & Nichols, 2009) en una prueba no paramétrica de 5000 permutaciones con corrección para la tasa de errores familiares (*Family-wise Error, FWE*). Se analizó la asociación entre la activación y la apetencia inducida (delta apetencia) durante estos periodos a nivel de todo el cerebro y a nivel de regiones de interés (ROI, por *regions of interest*). Además, se exploró la misma relación con los puntajes promedio absolutos de apetencia durante los periodos de cannabis. Se corrigió por los dos contrastes realizados en el análisis de activación promedio (Cannabis > No-cannabis y No-cannabis > Cannabis) y la relación de la activación y la apetencia a nivel cerebral (asociación positiva y negativa). Los ROI utilizados consistieron en la corteza prefrontal dorsolateral, corteza prefrontal medial, ínsula anterior, amígdala, caudado, núcleo accumbens y área tegmental ventral, todos bilaterales y obtenidos de los mismos atlas descritos en el análisis de conectividad funcional.

Para el análisis de cambios en la conectividad funcional, se utilizó el software CONN 20.b y se hizo un análisis de interacciones psicofisiológicas generalizado (gPPI)

(McLaren et al., 2012) para el regresor de alta apetencia y de estímulos de cannabis para 16 ROI: el Cíngulo Posterior (PCC), Cíngulo Anterior Dorsal (dACC), Ínsula Anterior (AI), corteza prefrontal medial (mPFC), Parietal Posterior (PPC), corteza prefrontal dorsolateral (dIPFC), amígdala, núcleo caudado, núcleo accumbens (NAc) y área tegmental ventral (VTA). Con excepción del mPFC, PCC, dACC y VTA, todas las áreas incluyen regiones por cada hemisferio. Las ROI corticales (mPFC, dIPFC, PPC, PCC, dACC, AI) fueron definidas de acuerdo al atlas de redes del software CONN, derivados de un análisis de componentes independientes de imágenes funcionales en estado de reposo del proyecto del conectoma humano, mientras que las regiones subcorticales fueron definidas por medio del atlas Harvard-Oxford subcortical, con excepción del VTA, que fue definido por medio del atlas subcortical de alta definición. Usando cada región como semilla se extrajo el ajuste promedio del resto de las ROI, formando una matriz de conectividad funcional para cada participante. Se realizó un análisis grupal para estudiar los posibles cambios de conectividad funcional con ambos regresores por separado. Además, se estudió si los cambios en conectividad asociados a los estímulos de cannabis se asociaban a los puntajes de apetencia inducida promedio de la tarea. Para cada análisis se usó NBS (Zalesky et al., 2010) a nivel de red con corrección FWE y a nivel de ROI con corrección de FDR, usando un umbral a nivel de arista de $p < 0.05$.

Además, se exploraron los periodos de alta apetencia subjetiva como regresores, en contraste a los regresores basados en la presentación de los estímulos visuales de cannabis. Los periodos de alta apetencia subjetiva fueron determinados como aquéllos donde el auto-reporte de apetencia fuese mayor a la apetencia promedio durante toda la tarea. Se realizaron los mismos análisis de activación y de conectividad funcional descritos para el regresor de alta apetencia subjetiva que los descritos previamente para el regresor de señales de cannabis.

Todos los análisis pertenecientes únicamente a variables conductuales y el análisis de la relación entre la activación a nivel de ROI y la apetencia fueron realizados con el lenguaje de programación R versión 4.1.0. Cuando se encontraron resultados no convergentes con las correlaciones que involucraron a la apetencia delta y la apetencia absoluta, se calculó el intervalo de confianza de Zou (Zou, 2007) para

probar si ambas correlaciones son significativamente diferentes, utilizando el paquete “cocor” implementado en R (Diedenhofen & Musch, 2015).

Resultados

Muestra

Se reclutaron a 27 sujetos para el estudio, sin embargo, uno de estos no pudo realizar la tarea de apetencia debido a problemas visuales y otro no concluyó la sesión de imagen debido a claustrofobia. En total, la muestra que realizó el paradigma conductual consistió en 25 sujetos (1 zurdo) consumidores regulares de cannabis, con una mediana de 27.4 años de edad y 7 años desde el inicio de consumo (ver tabla 1). De estos, un sujeto tuvo que ser excluido por exceso de movimiento para los análisis de imagen funcional (sub-V007). La mayoría de los participantes cuenta con estudios de licenciatura o posgrado (80%), mientras que el resto sólo cuenta con preparatoria.

Tabla 1. Características demográficas

Característica	Muestra Conductual ¹
N	25
Edad en años	27.4 (21.5, 30.7)
Número de Diestros	24 (96%)
Niveles de Escolaridad	
Preparatoria	5 (20%)
Licenciatura	16 (64%)
Posgrado	4 (16%)
Años de Consumo de Cannabis	7.0 (5.0, 14.0)

¹N; Mediana (RIQ); n (%)

En la tabla 2 se muestra el consumo histórico y actual de otras sustancias además del cannabis. Las drogas que más reportaron consumir actualmente fueron el alcohol (92%), los alucinógenos (40%) y el tabaco (36%), aunque muchos participantes también reportaron haber consumido anteriormente cocaína (56%), éxtasis (36%) y anfetaminas (20%).

Tabla 2. Consumo de Drogas

Droga	Actual ¹	Historial ¹
Alcohol	23 (92%)	25 (100%)
Alucinógenos	10 (40%)	23 (92%)
Anfetaminas	0 (0%)	5 (20%)
Cocaína	1 (4.0%)	14 (56%)
Éxtasis	1 (4.0%)	9 (36%)
Inhalantes	1 (4.0%)	2 (8.0%)
Metilfenidato	0 (0%)	1 (4.0%)
Opiáceos	0 (0%)	1 (4.0%)
Otro	0 (0%)	4 (16%)
Sedantes	0 (0%)	3 (12%)
Tabaco	9 (36%)	21 (84%)
¹ n (%)		

En la tabla 3 se muestra la prevalencia de condiciones psiquiátricas, excluyendo los trastornos de uso de sustancias y de la personalidad, desde el auto-reporte de un diagnóstico formal a la posible presencia de alguna condición según los resultados del tamizaje con el MINI. No hay datos de tamizaje de un participante debido a que estos datos no se capturaron por cuestiones de tiempo. El 24% de los participantes ha tenido algún diagnóstico formal, mientras que 44% parece cumplir con los criterios de alguna condición en el presente o el pasado. En total, 52% de la muestra ha tenido un diagnóstico formal o ha mostrado síntomas que posiblemente cumplan con criterios diagnósticos. Según el tamizaje, 22 participantes muestran síntomas de abuso o dependencia al cannabis y 10 al alcohol.

Tabla 3. Condiciones psiquiátricas

Condición	Diagnóstico ¹	Tamizaje ¹	Ambos ¹
Ansiedad	1 (4.0%)	6 (24%)	6 (24%)
Bipolaridad	0 (0%)	7 (28%)	7 (28%)
Depresión	1 (4.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)
Psicosis	1 (4.0%)	5 (20%)	5 (20%)
TDAH	4 (16%)	-	4 (16%)
TOC	2 (8.0%)	1 (4.0%)	3 (12%)
Cualquiera	6 (24%)	11 (44%)	13 (52%)
¹ n (%)			

Tarea de apetencia

El puntaje de apetencia promedio durante las escenas de cannabis fue mayor que el de las escenas de no cannabis ($p < 0.001$). Las series temporales del auto-reporte de apetencia y el porcentaje de participantes con cada nivel de apetencia a lo largo de la tarea pueden observarse en la figura 2.

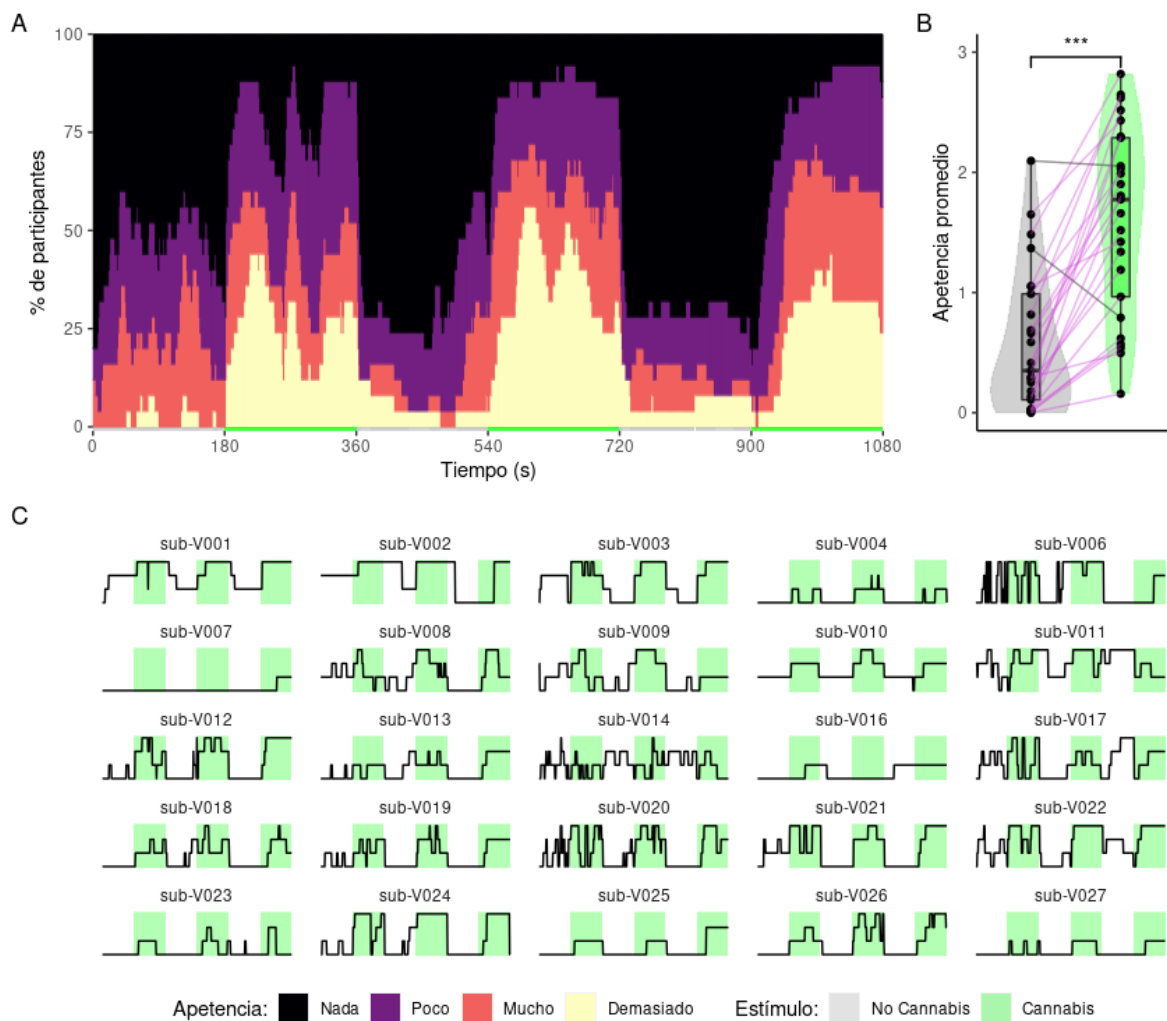


Figura 2.- Apetencia a lo largo de la tarea y efecto del tipo de estímulo visual. (a) Se observa el porcentaje de participantes que reportan cada nivel de apetencia a lo largo de la tarea, (b) se observa la apetencia promedio en los periodos con estímulos no-cannábicos y de cannabis, indicando con distintos colores la dirección de la diferencia de apetencia entre estos para cada participante y en (c) se observan las series temporales de apetencia de los 25 sujetos que realizaron la tarea.

La apetencia medida por el MCQ-SF no cambió entre antes y después del escaneo ($p = 0.26$), por ello, se transformó los puntajes de cada aplicación a valores z y se

tomó el promedio de ambas aplicaciones como una medida de apetencia global, los cuales se asociaron con la apetencia absoluta durante escenas de cannabis ($r(23) = 0.47$, $p = 0.018$), pero no con la apetencia inducida ($r(23) = .29$, $p = 0.16$) (figura 3). A la vez, exploramos si había una correlación entre la apetencia global y la apetencia promedio durante las escenas de no-cannabis, pero no encontramos ninguna relación ($r(23) = 0.18$, $p = 0.40$). Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre la correlación con la apetencia absoluta durante las escenas de cannabis y las no-cannábicas (Intervalo de Confianza del 95%: -0.049 a 0.63). No se encontró ninguna asociación entre la apetencia absoluta durante escenas de cannabis y la frecuencia de uso de cannabis ($r(21) = 0.10$, $p = 0.64$), ni con los problemas del uso de cannabis ($r(23) = 0.10$, $p = 0.65$). Dos de los participantes que realizaron la tarea de apetencia no contestaron el DFAQ-CU, por lo que sólo había 23 participantes con datos de frecuencia de uso.

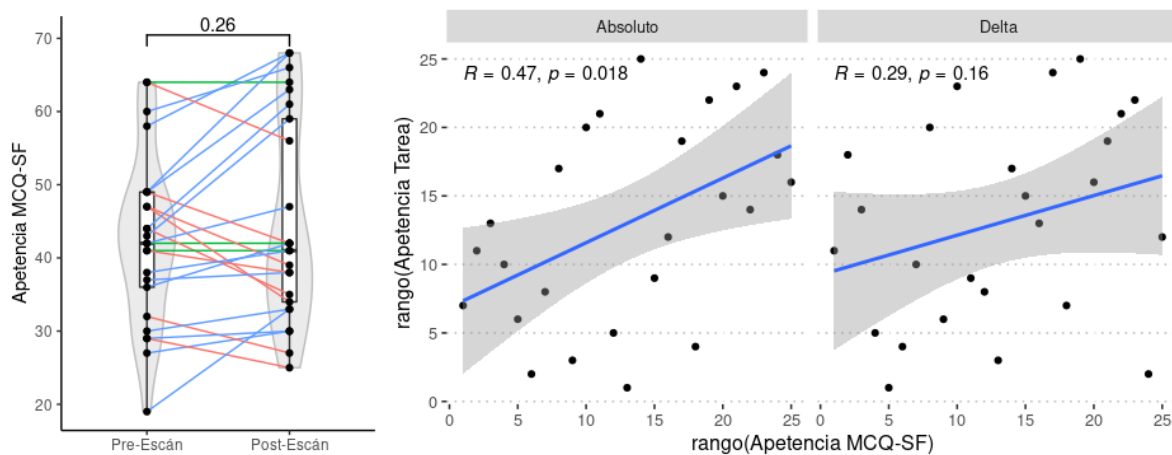


Figura 3. Puntajes de MCQ-SF antes y después del escaneo y su correlación con la apetencia absoluta (promedio en escenas de cannabis) y delta (diferencia de puntajes promedio entre ambos tipos de escenas) durante la tarea.

Activación

Se encontraron cambios en la actividad promedio entre las escenas de ambos tipos de estímulos, con incrementos de activación en los periodos de cannabis (Cannabis > No cannabis) en la ínsula bilateral, caudado y putamen derecho, giro frontal medial izquierdo, cíngulo anterior y posterior, corteza prefrontal medial, giro angular bilateral, precuña, corteza occipital, cerebelo bilateral, tálamo izquierdo, hipocampo

izquierdo, amígdala izquierda y giro precentral izquierda, así como desactivación (No cannabis > Cannabis) en la corteza occipital lateral bilateral, corteza intraparietal bilateral y los campos frontales oculares bilateral (figura 4) . A la vez, durante los periodos de alta apetencia subjetiva, se encontró activación en el PCC y AI izquierda, así como desactivación de la corteza occipital lateral izquierda (figura 5).

Activación con regresor de Escenas de Cannabis

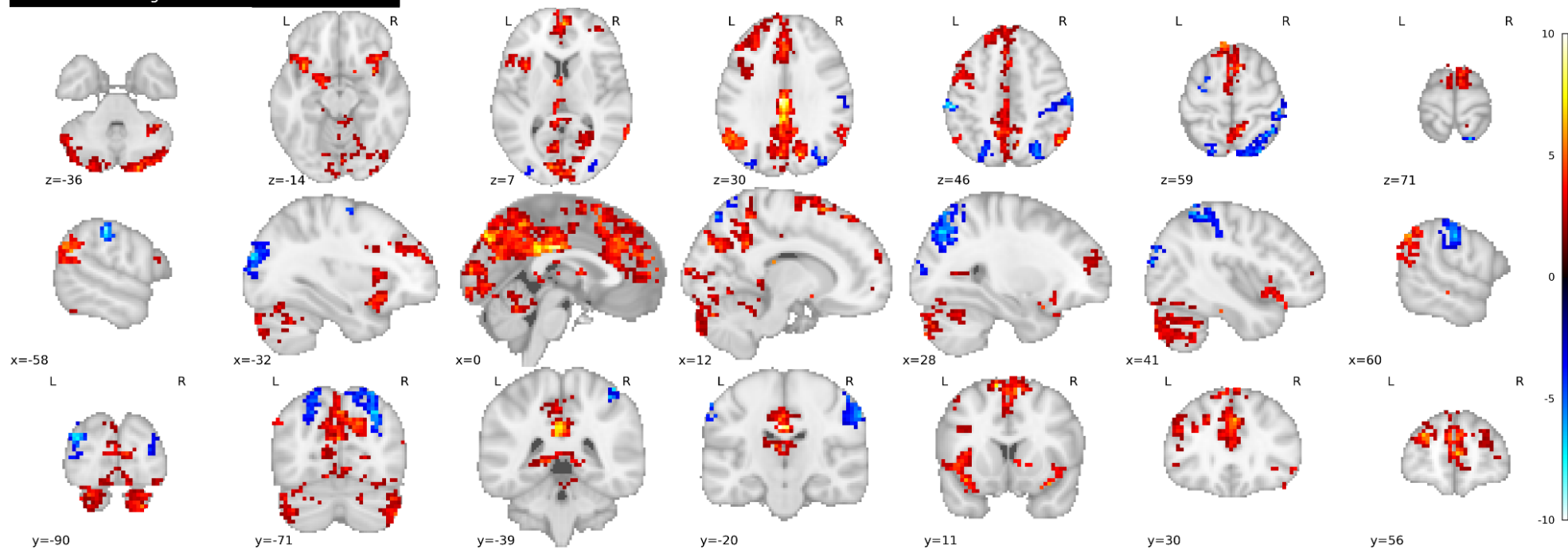


Figura 4. Cambios de actividad promedio entre escenas no-cannábicas y de cannabis. Los colores cálidos representan los aumentos de actividad durante las escenas de cannabis (Cannabis > No cannabis) y los fríos representan la disminución de actividad (No cannabis > Cannabis). L = hemisferio izquierdo, R = hemisferio derecho.

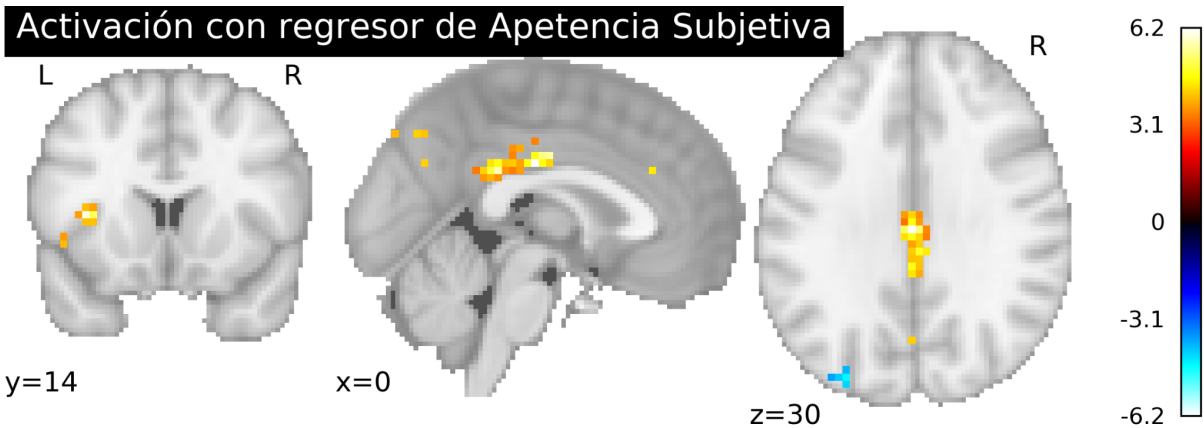


Figura 5. Activación (colores cálidos) y desactivación (colores fríos) durante los periodos de alta apetencia subjetiva. L = hemisferio izquierdo, R = hemisferio derecho.

Se encontró una relación positiva entre la actividad de la corteza orbitofrontal izquierda y la apetencia delta (figura 6), aunque sólo sobreviven dos voxeles tras la corrección por ambos contrastes, corrigiendo para todo los voxeles del cerebro. No se encontró ninguna asociación significativa con la apetencia absoluta durante las escenas de cannabis. A la vez, no se encontró ninguna relación entre la activación durante las escenas de cannabis y la apetencia delta o absoluta a nivel de ROI, pero sí una asociación negativa entre la activación del dlPFC y la apetencia absoluta marginalmente no significativa ($r(22) = -0.50$, $p = 0.092$ corregida), con resultados similares en el análisis de todo el cerebro en el giro frontal medio derecho ($0.05 < p < 0.10$, sin corrección por ambos contrastes realizados). No hubo relación entre la activación del dlPFC y la apetencia delta ($r(22) = -0.33$, $p = 0.83$ corregida), pero esta correlación no fue significativamente distinta a la correlación entre la activación y la apetencia absoluta (Intervalo de Confianza del 95%: -0.50 a 0.13). A la vez, hubo una correlación negativa con la activación del caudado con los valores no corregidos marginalmente significativa con la apetencia absoluta ($r(22) = -0.40$, $p = 0.049$ sin corregir) y marginalmente no significativa con la apetencia delta ($r(22) = -0.38$, $p = 0.065$ sin corregir).

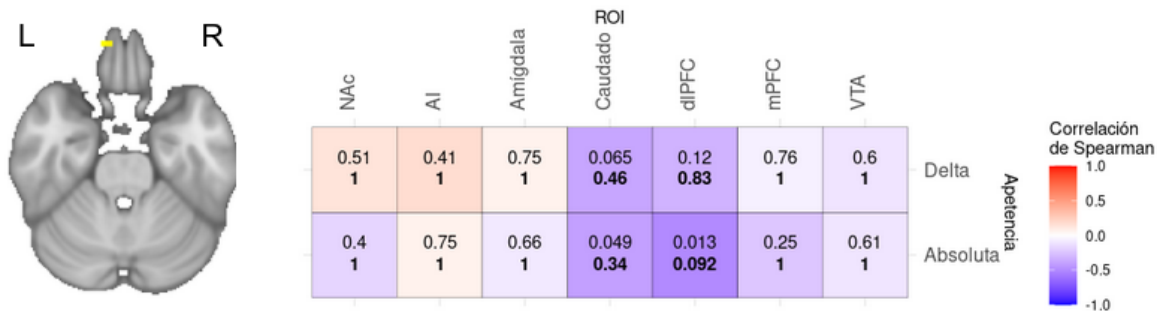


Figura 6.- Correlación entre la intensidad de la apetencia y la activación durante las escenas de cannabis. A la izquierda la correlación entre la activación (L = hemisferio izquierdo, R = hemisferio derecho) y la apetencia delta a nivel de todo el cerebro y a la derecha la relación entre la activación en las 7 ROI bilaterales y la apetencia delta o absoluta. Se muestran los valores p sin corregir (arriba) y los corregido con Bonferroni (abajo, en negritas) en los recuadros.

Conectividad funcional

Una red cambió significativamente su conectividad entre las escenas de cannabis y no-cannábicas, la cual incluyó regiones subcorticales y de las redes DMN, CEN y SN (masa = 192.86, $p = 0.026$ con corrección FWE) (figura 7). En general, las regiones de la DMN disminuyen su conectividad funcional con la CEN derecha y la SN, mientras aumentan su conectividad con el caudado y las amígdalas, a la vez que la CEN aumenta su conectividad con el caudado y la SN disminuye su conectividad con el núcleo accumbens. A nivel de ROI se encontró que el mPFC disminuye su conectividad con la SN, CEN derecha y el VTA ($p = 0.012$ con corrección FDR) y la ínsula anterior derecha disminuye su conectividad con la DMN y núcleo accumbens izquierdo (masa = 52.18, $p = 0.024$ con corrección FDR) (figura 7). No se encontró ninguna relación entre los cambios de conectividad y la apetencia absoluta o la apetencia delta, tanto a nivel de red como de ROI. No se encontró ningún cambio de conectividad funcional entre los periodos de alta y baja apetencia subjetiva a nivel de red, pero sí se encontraron cambios a nivel de ROI en el mPFC similares a los descritos para el análisis por tipo de estímulo (masa = 42.51, $p = 0.0401$ con corrección FDR), con excepción de que no se presentaron cambios con el VTA y la ínsula anterior izquierda (figura 8).

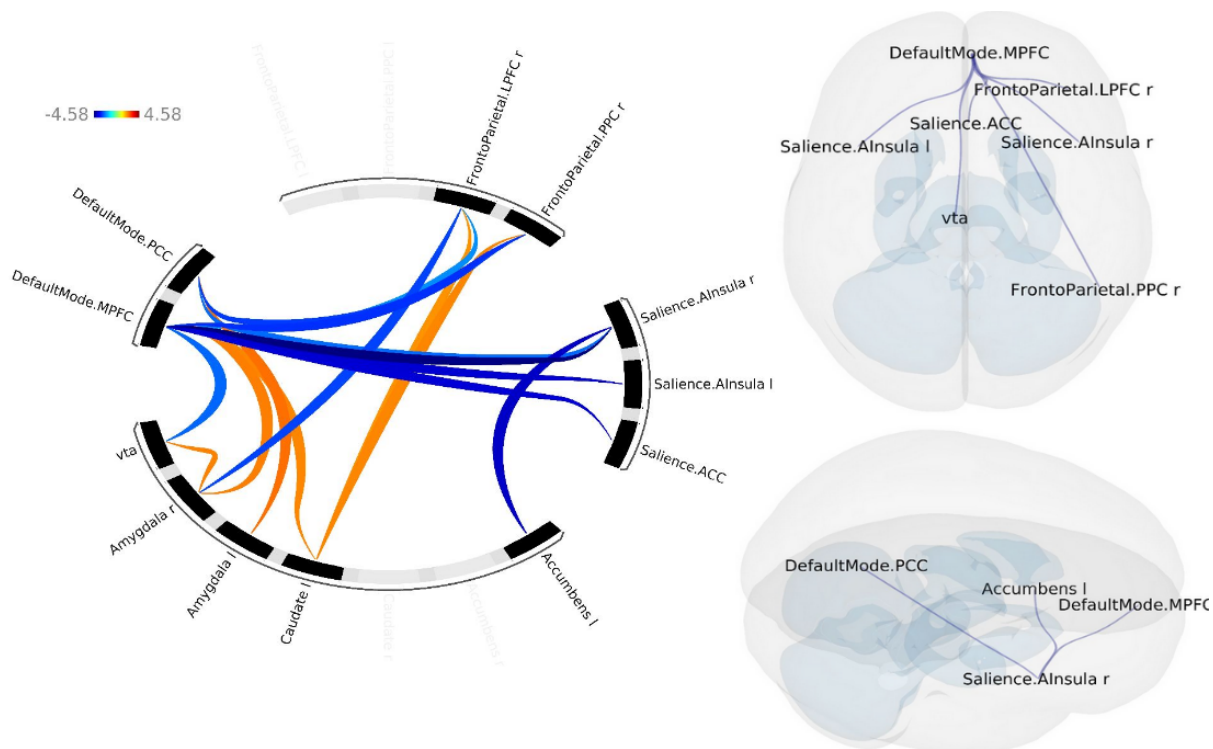


Figura 7. Promedio de cambios en conectividad funcional en función del tipo de escena. A la izquierda los cambios a nivel de red y a la derecha a nivel de ROI (MPFC y AI derecha). Los colores fríos indican disminución de la conectividad funcional durante las escenas de cannabis, mientras que los cálidos indican aumento. ACC = Cíngulo Anterior dorsal, Amygdala = Amígdala, A. Insula = Ínsula Anterior, Caudate = Caudado, LPFC = Corteza Parietal Lateral, MPFC = Corteza Prefrontal Medial, NAc = Núcleo Accumbens, PCC = Cíngulo Posterior, PPC = Corteza Parietal Posterior, VTA = Área Tegmental Ventral, l = izquierdo, r = derecho

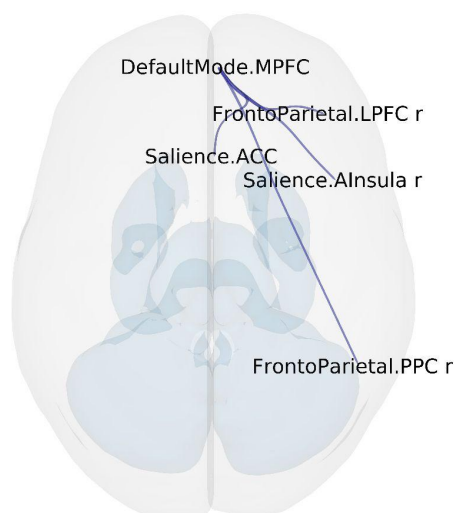


Figura 8. Promedio de cambios en conectividad funcional durante periodos de alta apetencia a nivel de ROI en el mPFC. Mismas abreviaturas que en la figura 7.

Discusión

Realizamos un estudio sobre la reactividad a estímulos visuales de cannabis con una medición en-línea de la apetencia durante el paradigma conductual y estudiamos los correlatos neurofuncionales de activación y conectividad funcional. La presentación de estímulos visuales de cannabis aumentó el auto-reporte de apetencia comparado con estímulos no cannábicos, congruente con los resultados de otros estudios (Filbey & DeWitt, 2012). Estos cambios no se asociaron a los niveles basales de apetencia, pero la apetencia promedio durante las escenas de cannabis sí se asoció con la apetencia basal. Los participantes con más apetencia fuera de la tarea tienen más apetencia durante la presentación de estímulos de cannabis a pesar de que se ha propuesto que la apetencia basal o de fondo es debida a mecanismos distintos que la apetencia inducida por señales, dado que la primera puede desaparecer por completo sin que la segunda lo haga (Ferguson & Shiffman, 2009). No observamos diferencias en la apetencia antes y después del escaneo, es decir que, aunque las señales de cannabis pueden inducir la apetencia, estos cambios no parecen ser muy duraderos.

No encontramos asociación entre la apetencia inducida por señales de cannabis y la frecuencia de consumo y problemas asociados al uso de cannabis. Esto podría ser ya que se ha observado que el estado de apetencia sólo se asocia al consumo de drogas temporalmente próximo (Enkema et al., 2020; Serre et al., 2015). Es posible que el efecto de la apetencia inducida pueda fluctuar y ser modulado por distintas circunstancias, como el tiempo de abstinencia (Tiffany & Wray, 2012), por lo que una sola medida de apetencia podría no ser representativa. Estimar el rasgo de apetencia inducida como un rasgo con varias mediciones en distintos puntos temporales o con auto-reportes retrospectivos quizá muestre una mayor asociación con el consumo de drogas en general, aunque lo primero sería la manera óptima de estimación, ya que los auto-reportes retrospectivos podrían afectarse por sesgos en la evocación de memoria. De la misma manera, la frecuencia de uso de cannabis se estimó de manera retrospectiva y se ha observado que estos no siempre coinciden con la frecuencia de consumo en la vida diaria (Rowe et al., 2016), por lo que sería adecuado estimar esto usando protocolos de evaluación ecológica (Serre et al., 2015).

Observamos cambios de actividad durante la presentación de señales de cannabis consistentes con otros estudios, como activación en el caudado, PCC, dACC, ínsula, amígdala y dIPFC, así como desactivación en regiones como la corteza intraparietal y los campos oculares frontales. En general, hubo disminuciones en la conectividad funcional entre regiones de la DMN y la CEN y SN, así como aumentos de conectividad funcional entre regiones subcorticales con regiones corticales, como entre la CEN y el caudado y la DMN con las amígdalas y caudado. Ocurrieron cambios similares durante los periodos de alta apetencia, como desconexión entre las redes CEN y SN con la DMN y activación del PCC e ínsula.

El dIPFC está asociado al control ejecutivo (Fuster, 2015). Hay estudios que encuentran que el dIPFC se activa ante la percepción de estímulos de drogas (Yuan et al., 2017) y su activación parece estar asociada negativamente a la apetencia inducida (Cousijn et al., 2013). Encontramos una tendencia de que la actividad del dIPFC durante la presentación de estímulos de cannabis se asocia negativamente con la intensidad de la apetencia en este periodo, a pesar de que no se les pidió a los participantes el uso de alguna estrategia cognitiva para reducir la apetencia como en otros estudios (Kobera et al., 2010). Es posible que el efecto entre la apetencia inducida y la activación del dIPFC sea mayor cuando haya instrucciones explícitas de intentar aplicar auto-control sobre la apetencia. La correlación negativa con la diferencia de apetencia entre ambos tipos de estímulos fue menor, aunque no significativamente. Esto podría explicar el porqué no se encontró el mismo efecto del dIPFC con el regresor de apetencia, ya que este también consistió en cambios relativos con respecto a la apetencia promedio de cada sujeto.

Encontramos activación en el caudado y no en el núcleo accumbens durante la presentación de estímulos de cannabis, esto podría ser debido a que la mayoría de la muestra tenía síntomas de abuso o dependencia al cannabis, ya que se ha observado que la activación de estas regiones quizá dependa de la edad de inicio de consumo o la presencia de dependencia (Wetherill et al., 2016; X. Zhou et al., 2019). Esta región podría estar implicada en el aprendizaje estímulo-respuesta que desencadena conductas automatizadas de consumo ante la presentación de estímulos de drogas (Everitt & Robbins, 2013). El caudado izquierdo aumentó su

conectividad funcional con el dlPFC, pero no encontramos una asociación entre esto y la apetencia, como lo han hecho otros estudios (Yuan et al., 2017), posiblemente debido a que NBS no es sensible a cambios en conexiones individuales en comparación a cambios a nivel de red (Zalesky et al., 2010).

La ínsula y el cíngulo posterior mostraron activación tanto durante la presentación de estímulos de cannabis como durante las fluctuaciones de apetencia, lo que sugiere que están asociados con la experiencia subjetiva de apetencia, coincidiendo con las funciones que se han asociado a estas regiones. La ínsula es un área con funciones interoceptivas ya que recibe aferencias de distintas modalidades sensoriales (Uddin et al., 2017). Su actividad se ha asociado con la apetencia en otros estudios y sus lesiones tienen una mayor probabilidad de provocar que los síntomas de adicción y el consumo de drogas desaparezcan (Naqvi & Bechara, 2009), por lo que se ha propuesto que esta región está asociada a la sensación subjetiva de apetencia (Garavan, 2010). El cíngulo posterior mostró activación a pesar de que es una región que suele desactivarse ante tareas que requieran atención a estímulos externos (Raichle, 2015), lo que sugiere que durante estos periodos de incrementos en apetencia los sujetos estaban más concentrados en estímulos endógenos más que en los externos o las demandas de la tarea, de hecho se ha propuesto que esta región está asociada a periodos en los que sujetos están altamente inmersos en algún tipo de experiencia, como la sensación de apetencia, por ejemplo (Brewer et al., 2013). Sin embargo, no encontramos evidencia de que estas regiones aumenten su conectividad funcional en los periodos en los que incrementa la apetencia, al contrario, la ínsula derecha disminuyó su conectividad funcional con ambas regiones de la DMN, contrario a los resultados de otros estudios (Moran-Santa Maria et al., 2015; R. Zhang & Volkow, 2019). A pesar de que estas regiones se activaron durante los incrementos de apetencia a lo largo de la tarea, esto pudo haber sido tanto porque su activación está relacionada a las fluctuaciones de apetencia o por la presentación de estímulos, ya que obtuvimos el mismo resultado con el regresor de señales de cannabis y ambos regresores están correlacionados.

La porción anterior de la DMN, el mPFC, mostró disminución en su conectividad funcional con la CEN derecha y la SN. El mPFC, al igual que el resto de la DMN, mantiene una conectividad funcional antagónica con otras redes corticales (Fox et al., 2005). En contraste, no se observaron incrementos en el antagonismo entre el PCC con otras redes, más que con la ínsula anterior derecha, esto podría ser porque la conectividad funcional entre la DMN anterior y posterior en reposo es menor en personas con trastornos de uso de sustancias (Zhang & Volkow, 2019). No encontramos ningún cambio en la conectividad funcional entre ambas subregiones de esta red, a pesar de que la conectividad funcional entre ambas se ha usado en estudios de neuroretroalimentación para reducir la apetencia (Kim et al., 2015).

Por último, se observó que la activación de la corteza orbitofrontal izquierda se asocia positivamente a la apetencia inducida; sin embargo, esto sólo se observó en una ubicación especialmente reducida tras la corrección por múltiples comparaciones, además de que esta región es propensa a la pérdida de señal, por lo que este resultado es poco confiable. A la vez, encontramos desactivación en el surco intraparietal y en los campos oculares frontales, regiones de la red dorsal de atención que está implicada en la atención descendente (Corbetta & Shulman, 2002). Estos cambios podrían reflejar los sesgos atencionales que se han observado en los consumidores de cannabis hacia este tipo de estímulos (Filbey & DeWitt, 2012, p. 201), lo cual implica atención ascendente en lugar de atención descendente o controlada; sin embargo, no se observaron cambios en la activación de la red de atención ventral, conformada por la corteza temporo-parietal y el giro frontal inferior del hemisferio derecho, la cual estaría implicada en la atención ascendente hacia estímulos sobresalientes.

Este estudio tiene limitaciones. El tamaño de la muestra es pequeño y es posible que esto no haya permitido detectar efectos significativos que se han observado en otros estudios con mayor tamaño de muestra, como la relación entre los cambios en la conectividad funcional de regiones corticales con subcorticales y la apetencia. La muestra consistió únicamente en hombres, y dado las posibles diferencias en cómo se manifiesta el trastorno por uso de cannabis (Ferland & Hurd, 2020) y los correlatos neurofuncionales de la reactividad a señales de cannabis (Wetherill et al.,

2015), es posible que no todos los resultados obtenidos se repliquen en mujeres consumidoras. Los correlatos funcionales también podrían variar según la edad de inicio de consumo de cannabis, puesto a que esta se ha asociado a peor rendimiento cognitivo y mayores problemas sociales, pero no incluimos esta variable en nuestros análisis. Muchos de los participantes tenían otras condiciones psiquiátricas además del trastorno por uso de cannabis y consumen o han consumido otras sustancias, lo cual no controlamos en nuestros análisis. A pesar de que esas características son frecuentes entre las personas que consumen y tienen adicción al cannabis, futuros estudios podrían reclutar sólo a consumidores de cannabis sin comorbilidades psiquiátricas además de trastorno por uso de cannabis, aunque dicha muestra podría ser poco representativa de la población con trastorno por uso de cannabis, además de difícil de conseguir, por lo que otra opción sería añadir la presencia de otras comorbilidad psiquiátricas en los análisis estadísticos. Un problema de estudiar las fluctuaciones del estado de apetencia con un auto-reporte en-línea es que la veracidad de este podría depender de que los participantes mantuvieran su atención al objetivo de reportar su estado de apetencia durante todo el paradigma. Futuros estudios podrían agregar medidas psicofisiológicas que no requieran respuestas motoras voluntarias de los participantes, como la respuesta galvánica de la piel, como posibles marcadores de apetencia o reactividad de señales que podrían ser usadas como regresores y de las cuales se podría estudiar sus correlatos neurofuncionales. Por último, la señal BOLD es una medida indirecta de la actividad neural y nuestro diseño de estudio sólo permite obtener asociaciones, por lo que ninguno de nuestros resultados debe interpretarse de manera causal.

Conclusión

Durante la percepción de estímulos de cannabis, hay aumentos en la apetencia y en la actividad de la ínsula, cíngulo anterior dorsal, cíngulo posterior, prefrontal medial, giro angular, corteza prefrontal dorsolateral, amígdala y caudado, así como reducción en la conectividad funcional de la red ejecutiva y red de saliencia con la red de modo basal. Los cambios en conectividad de la porción anterior de la red de modo basal y la activación de la ínsula y el cíngulo posterior podrían estar asociados a cambios en la sensación subjetiva de apetencia.

Referencias

- Adamson, S. J., Kay-Lambkin, F. J., Baker, A. L., Lewin, T. J., Thornton, L., Kelly, B. J., & Sellman, J. D. (2010). An improved brief measure of cannabis misuse: The Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). *Drug and Alcohol Dependence*, *110*(1–2), 137–143.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Bartels, A., & Zeki, S. (2004). Functional brain mapping during free viewing of natural scenes. *Human Brain Mapping*, *21*(2), 75–85. <https://doi.org/10.1002/hbm.10153>
- Bechara, A., Berridge, K. C., Bickel, W. K., Morón, J. A., Williams, S. B., & Stein, J. S. (2019). A Neurobehavioral Approach to Addiction: Implications for the Opioid Epidemic and the Psychology of Addiction. *Psychological Science in the Public Interest*, *20*(2), 96–127. <https://doi.org/10.1177/1529100619860513>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, *28*(3), 309–369.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, Wanting and the Incentive-Sensitization Theory of Addiction. *Am Psychol*, *71*(8), 670–679.
- Brewer, J., Garrison, K., & Whitfield-Gabrieli, S. (2013). What about the “Self” is Processed in the Posterior Cingulate Cortex? *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 647.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00647>
- Broyd, S. J., van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition—A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 557–567. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>
- Carliner, H., Brown, Q. L., Sarvet, A. L., & Hasin, D. S. (2017). Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: A review. *Preventive Medicine*, *104*, 13–23.

<https://doi.org/10.1016/j.ypped.2017.07.008>

Cavicchioli, M., Vassena, G., Movalli, M., & Maffei, C. (2020). Is craving a risk factor for substance use among treatment-seeking individuals with alcohol and other drugs use disorders? A meta-analytic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 212, 108002.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdp.2020.108002>

Charboneau, E. J., Dietrich, M. S., Park, S., Cao, A., Watkins, T. J., Blackford, J. U., Benningfield, M. M., Martin, P. R., Buchowski, M. S., & Cowan, R. L. (2013). Cannabis cue-induced brain activation correlates with drug craving in limbic and visual salience regions: Preliminary results. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.06.005>

Chase, H. W., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., & Hogarth, L. (2011). The neural basis of drug stimulus processing and craving: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 70(8), 785–793.

Coles, A. S., Kozak, K., & George, T. P. (2018). A Review of Brain Stimulation Methods to Treat Substance Use Disorders. *The American Journal on Addictions*, 27(2), 71–91. <https://doi.org/10.1111/ajad.12674>

Connor, J. P., Stjepanović, D., Le Foll, B., Hoch, E., Budney, A. J., & Hall, W. D. (2021). Cannabis use and cannabis use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1–24. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>

Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>

Corsi, D. J., Donelle, J., Sucha, E., Hawken, S., Hsu, H., El-Chaâr, D., Bisnaire, L., Fell, D., Wen, S. W., & Walker, M. (2020). Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nature Medicine*, 26(10), 1536–1540.

Cousijn, J., Goudriaan, A. E., Ridderinkhof, K. R., van den Brink, W., Veltman, D. J., & Wiers, R. W. (2013). Neural responses associated with cue-reactivity in frequent cannabis users: Brain activity to cannabis cues. *Addiction Biology*, 18(3), 570–580.

<https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00417.x>

Cuttler, C., & Spradlin, A. (2017). Measuring cannabis consumption: Psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). *PLOS ONE*, *12*(5), e0178194.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178194>

Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S. A., Marconi, A., La Cascia, C., Reis Marques, T., Pariante, C., Dazzan, P., Mondelli, V., Paparelli, A., Kolliakou, A., Prata, D., Gaughran, F., David, A. S., Morgan, C., Stahl, D., ... Murray, R. M. (2014). Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(6), 1509–1517.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt181>

Diedenhofen, B., & Musch, J. (2015). cocor: A comprehensive solution for the statistical comparison of correlations. *PLoS One*, *10*(4), e0121945.

Drummond, D. C. (2001). Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, *96*, 33–46.

ElSohly, M. A., Mehmedic, Z., Foster, S., Gon, C., Chandra, S., & Church, J. C. (2016). Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 613–619.

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

Enkema, M. C., Hallgren, K. A., & Larimer, M. E. (2020). Craving is impermanent and it matters: Investigating craving and cannabis use among young adults with problematic use interested in reducing use. *Drug and Alcohol Dependence*, *210*, 107957.

Enríquez, F. E. B. (2019). El estudio de drogas en México: Mapeo sobre la producción. *Health and Addictions: Salud y Drogas*, *19*(2), 29–46.

Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. I., Erramuzpe, A., Kent, J. D., Goncalves, M., DuPre, E., & Snyder, M. (2019). fMRIPrep: A robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods*, *16*(1), 111–116.

- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(9), 1946–1954.
- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J.-M., Debrabant, R., Auriacombe, M., & Swendsen, J. (2015). Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: A comparison of substance-and person-specific cues. *Addiction*, *110*(6), 1035–1042.
- Feingold, D., Fox, J., Rehm, J., & Lev-Ran, S. (2015). Natural outcome of cannabis use disorder: A 3-year longitudinal follow-up. *Addiction*, *110*(12), 1963–1974.
<https://doi.org/10.1111/add.13071>
- Ferguson, S. G., & Shiffman, S. (2009). The relevance and treatment of cue-induced cravings in tobacco dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *36*(3), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.06.005>
- Fergusson, D. M., & Boden, J. M. (2008). Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*, *103*(6), 969–976.
- Ferland, J.-M. N., & Hurd, Y. L. (2020). Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*, *23*(5), 600–610.
<https://doi.org/10.1038/s41593-020-0611-0>
- Filbey, F. M., & DeWitt, S. J. (2012). Cannabis cue-elicited craving and the reward neurocircuitry. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *38*(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.11.001>
- Filbey, F. M., & Dunlop, J. (2014). Differential reward network functional connectivity in cannabis dependent and non-dependent users. *Drug and Alcohol Dependence*, *140*, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.drugaldep.2014.04.002>
- Filbey, F. M., Dunlop, J., Ketcherside, A., Baine, J., Rhinehardt, T., Kuhn, B., DeWitt, S., & Alvi, T. (2016). fMRI study of neural sensitization to hedonic stimuli in long-term, daily cannabis users. *Human Brain Mapping*, *37*(10), 3431–3443.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23250>

- Filbey, F. M., Schacht, J. P., Myers, U. S., Chavez, R. S., & Hutchison, K. E. (2009). Marijuana craving in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(31), 13016–13021. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903863106>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(27), 9673–9678.
- Fuster, J. (2015). *The prefrontal cortex*. Academic Press.
- Garavan, H. (2010). Insula and drug cravings. *Brain Structure and Function*, *214*(5–6), 593–601.
- Goldman, M., Szucs-Reed, R. P., Jagannathan, K., Ehrman, R. N., Wang, Z., Li, Y., Suh, J., J., Kampman, K., O'Brien, C. P., Childress, A. R., & Franklin, T. R. (2013). Reward-related Brain Response and Craving Correlates of Marijuana Cue Exposure: A Preliminary Study in Treatment-seeking Marijuana-dependent Subjects. *Journal of Addiction Medicine*, *7*(1), 8–16. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e318273863a>
- Gonzalez-Castillo, J., & Bandettini, P. A. (2018). Task-based dynamic functional connectivity: Recent findings and open questions. *Neuroimage*, *180*, 526–533.
- Green, B., Kavanagh, D., & Young, R. (2003). Being stoned: A review of self-reported cannabis effects. *Drug and Alcohol Review*, *22*(4), 453–460. <https://doi.org/10.1080/09595230310001613976>
- Hartman, R. L., & Huestis, M. A. (2013). Cannabis Effects on Driving Skills. *Clinical Chemistry*, *59*(3), 478–492. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.194381>
- Hasin, D. S., Kerridge, B. T., Saha, T. D., Huang, B., Pickering, R., Smith, S. M., Jung, J., Zhang, H., & Grant, B. F. (2016). Prevalence and Correlates of DSM-5 Cannabis Use Disorder, 2012-2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions—III. *American Journal of Psychiatry*, *173*(6), 588–599. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070907>
- Hasin, D. S., Saha, T. D., Kerridge, B. T., Goldstein, R. B., Chou, S. P., Zhang, H., Jung, J.,

- Pickering, R. P., Ruan, W. J., & Smith, S. M. (2015). Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1235–1242.
- Heishman, S. J., Evans, R. J., Singleton, E. G., Levin, K. H., Copersino, M. L., & Gorelick, D. A. (2009). Reliability and Validity of a Short Form of the Marijuana Craving Questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*, 102(1–3), 35–40.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.12.010>
- Hormes, J. M. (2017). The clinical significance of craving across the addictive behaviors: A review. *Current Addiction Reports*, 4(2), 132–141.
- Hormes, J. M., & Rozin, P. (2010). Does “craving” carve nature at the joints? Absence of a synonym for craving in many languages. *Addictive Behaviors*, 35(5), 459–463.
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2014). *Functional magnetic resonance imaging* (Third edition). Sinauer Associates, Inc., Publishers.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2), 825–841.
- Karoly, H. C., Schacht, J. P., Meredith, L. R., Jacobus, J., Tapert, S. F., Gray, K. M., & Squeglia, L. M. (2019). Investigating a novel fMRI cannabis cue reactivity task in youth. *Addictive Behaviors*, 89, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.09.015>
- Kim, D.-Y., Yoo, S.-S., Tegethoff, M., Meinschmidt, G., & Lee, J.-H. (2015). The inclusion of functional connectivity information into fMRI-based neurofeedback improves its efficacy in the reduction of cigarette cravings. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(8), 1552–1572.
- Kobera, H., Mende-Siedleckic, P., Krossd, E. F., Weberb, J., Mischelb, W., Hartb, C. L., & Ochsnerb, K. N. (2010). Prefrontal–striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *PNAS*, 107(33), 14811–14816.
- Kondo, K. K., Morasco, B. J., Nugent, S. M., Ayers, C. K., O’Neil, M. E., Freeman, M., & Kansagara, D. (2020). Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use

- Disorder. *Annals of Internal Medicine*, 172(6), 398–412.
<https://doi.org/10.7326/M19-1105>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 3(8), 760–773.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kühn, S., & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs – a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*, 33(7), 1318–1326. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x>
- Lin, X., Deng, J., Shi, L., Wang, Q., Li, P., Li, H., Liu, J., Que, J., Chang, S., Bao, Y., Shi, J., Weinberger, D. R., Wu, P., & Lu, L. (2020). Neural substrates of smoking and reward cue reactivity in smokers: A meta-analysis of fMRI studies. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0775-0>
- Lochte, B. C., Guillory, S. A., Richard, C. A., & Kelley, W. M. (2018). *An fMRI investigation of the neural correlates underlying the autonomous sensory meridian response (ASMR)*.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150–157.
- López-Méndez, M., Ospina-Escobar, A., Iskandar, R., & Alarid-Escudero, F. (2020). Age-Specific Rates of Onset of Cannabis Use in Mexico. *MedRxiv*, 2020.11.30.20241463. <https://doi.org/10.1101/2020.11.30.20241463>
- Lupica, C. R., & Riegel, A. C. (2005). Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: A potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropharmacology*, 48(8), 1105–1116.
- Lynskey, M., & Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: A review. *Addiction*, 95(11), 1621–1630.
- Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). A Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron*, 86(4), 883–901.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035>

- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *Neuroimage*, *61*(4), 1277–1286.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure and Function*, *214*(5–6), 655–667.
- Meyer, J. S. (2019). *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior* (Third edition). Sinauer Associates ; Oxford University Press.
- Moran-Santa Maria, M. M., Hartwell, K. J., Hanlon, C. A., Canterberry, M., Lematty, T., Owens, M., Brady, K. T., & George, M. S. (2015). Right anterior insula connectivity is important for cue-induced craving in nicotine-dependent smokers. *Addiction Biology*, *20*(2), 407–414. <https://doi.org/10.1111/adb.12124>
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: The insula. *Trends in Neurosciences*, *32*(1), 56–67.
- Nieto-Castanon, A. (2020). *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN*. Hilbert Press.
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A triadic neurocognitive approach to addiction for clinical interventions. *Frontiers in Psychiatry*, *4*, 179.
- Norberg, M. M., Kavanagh, D. J., Olivier, J., & Lyras, S. (2016). Craving cannabis: A meta-analysis of self-report and psychophysiological cue—Reactivity studies. *Addiction*, *111*(11), 1923–1934.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *87*(24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
- Pollio, A. (2016). The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists. *Cannabis and Cannabinoid Research*, *1*(1), 234–238. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0027>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, *38*, 433–447.

- Ronan, P. J., Wongngamnit, N., & Beresford, T. P. (2016). Chapter Four—Molecular Mechanisms of Cannabis Signaling in the Brain. In S. Rahman (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 137, pp. 123–147). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.002>
- Rowe, C., Hern, J., DeMartini, A., Jennings, D., Sommers, M., Walker, J., & Santos, G.-M. (2016). Concordance of Text Message Ecological Momentary Assessment and Retrospective Survey Data Among Substance-Using Men Who Have Sex With Men: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *JMIR MHealth and UHealth*, 4(2), e5368. <https://doi.org/10.2196/mhealth.5368>
- Salloum, N. C., Krauss, M. J., Agrawal, A., Bierut, L. J., & Grucza, R. A. (2018). A reciprocal effects analysis of cannabis use and perceptions of risk. *Addiction*, 113(6), 1077–1085. <https://doi.org/10.1111/add.14174>
- Schacht, J. P., Anton, R. F., & Myrick, H. (2013). Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction Biology*, 18(1), 121–133. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00464.x>
- Schauer, G. L., Njai, R., & Grant-Lenzy, A. M. (2020). Modes of marijuana use—smoking, vaping, eating, and dabbing: Results from the 2016 BRFSS in 12 States. *Drug and Alcohol Dependence*, 209, 107900.
- Serre, F., Fatseas, M., Denis, C., Swendsen, J., & Auriacombe, M. (2018). Predictors of craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or opiate addictions: Commonalities and specificities across substances. *Addictive Behaviors*, 83, 123–129.
- Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., & Auriacombe, M. (2015). Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 148, 1–20.
- Shadel, W. G., Martino, S. C., Setodji, C., Cervone, D., Witkiewitz, K., Beckjord, E. B., Scharf, D., & Shih, R. (2011). Lapse-induced surges in craving influence relapse in adult smokers: An experimental investigation. *Health Psychology*, 30(5), 588.

- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry, 59*(20), 22–33.
- Sherman, B. J., & McRae-Clark, A. L. (2016). Treatment of Cannabis Use Disorder: Current Science and Future Outlook. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 36*(5), 511–535. <https://doi.org/10.1002/phar.1747>
- Shmuel, A., Augath, M., Oeltermann, A., & Logothetis, N. K. (2006). Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience, 9*(4), 569–577. <https://doi.org/10.1038/nn1675>
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage, 44*(1), 83–98.
- Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review, 81*(2), 119.
- Stohs, M. E., Schneekloth, T. D., Geske, J. R., Biernacka, J. M., & Karpyak, V. M. (2019). Alcohol Craving Predicts Relapse After Residential Addiction Treatment. *Alcohol and Alcoholism, 54*(2), 167–172. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agy093>
- Tabibnia, G., Creswell, J. D., Kraynak, T. E., Westbrook, C., Julson, E., & Tindle, H. A. (2014). Common Prefrontal Regions Activate During Self-Control of Craving, Emotion, and Motor Impulses in Smokers. *Clinical Psychological Science, 2*(5), 611–619. <https://doi.org/10.1177/2167702614522037>
- Tiffany, S. T., & Carter, B. L. (1998). Is craving the source of compulsive drug use? *Journal of Psychopharmacology, 12*(1), 23–30.
- Tiffany, S. T., & Wray, J. M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1248*, 1–17. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>

- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hebert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 34(4), 300–306. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2020). *World Drug Report 2020*. UN. <https://doi.org/10.18356/c8bbbf82-en>
- Van Den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534.
- Villatoro, J. A., Resendiz, E., Mujica, A., Bretón, M., Cañas, V., Soto, I., & Mendoza, L. (2017). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas. *Instituto Nacional De Psiquiatría, Instituto Nacional De Salud Pública. Secretaría De Salud. México*,(1), 48.
- Vollstädt-Klein, S., Wichert, S., Rabinstein, J., Bühler, M., Klein, O., Ende, G., Hermann, D., & Mann, K. (2010). Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction*, 105(10), 1741–1749. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03022.x>
- Warf, B. (2014). High Points: An Historical Geography of Cannabis. *Geographical Review*, 104(4), 414–438. <https://doi.org/10.1111/j.1931-0846.2014.12038.x>
- Wetherill, R. R., Childress, A. R., Jagannathan, K., Bender, J., Young, K. A., Suh, J. J., O'Brien, C. P., & Franklin, T. R. (2014). Neural responses to subliminally presented cannabis and other emotionally evocative cues in cannabis-dependent individuals. *Psychopharmacology*, 231(7), 1397–1407. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3342-z>
- Wetherill, R. R., Hager, N., Jagannathan, K., Mashhoon, Y., Pater, H., Childress, A. R., & Franklin, T. R. (2016). Early versus late onset of cannabis use: Differences in striatal response to cannabis cues. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 229–233.
- Wetherill, R. R., Jagannathan, K., Hager, N., Childress, A. R., & Franklin, T. R. (2015). Sex

- differences in associations between cannabis craving and neural responses to cannabis cues: Implications for treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(4), 238–246. <https://doi.org/10.1037/pha0000036>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141.
- Wilcox, C. E., Mayer, A. R., Teshiba, T. M., Ling, J., Smith, B. W., Wilcox, G. L., & Mullins, P. G. (2015). The Subjective Experience of Pain: An fMRI Study of Percept-Related Models and Functional Connectivity. *Pain Medicine*, 16(11), 2121–2133. <https://doi.org/10.1111/pme.12785>
- Wilcox, C. E., Teshiba, T. M., Merideth, F., Ling, J., & Mayer, A. R. (2011). Enhanced cue reactivity and fronto-striatal functional connectivity in cocaine use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 115(1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.009>
- Witteman, J., Post, H., Tarvainen, M., de Bruijn, A., Perna, E. D. S. F., Ramaekers, J. G., & Wiers, R. W. (2015). Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: A combined laboratory and field study. *Psychopharmacology*, 232(20), 3685–3696. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4027-6>
- Wray, J. M., Gass, J. C., & Tiffany, S. T. (2013). *A Systematic Review of the Relationships Between Craving and Smoking Cessation*.
- Yuan, K., Yu, D., Bi, Y., Wang, R., Li, M., Zhang, Y., Dong, M., Zhai, J., Li, Y., Lu, X., & Tian, J. (2017). The left dorsolateral prefrontal cortex and caudate pathway: New evidence for cue-induced craving of smokers. *Human Brain Mapping*, 38(9), 4644–4656. <https://doi.org/10.1002/hbm.23690>
- Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, 53(4), 1197–1207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.041>
- Zhang, J., Kucyi, A., Raya, J., Nielsen, A. N., Nomi, J. S., Damoiseaux, J. S., Greene, D. J., Horowitz, S. G., Uddin, L. Q., & Whitfield-Gabrieli, S. (2021). What have we really

- learned from functional connectivity in clinical populations? *NeuroImage*, 242, 118466. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118466>
- Zhang, R., & Volkow, N. D. (2019). Brain default-mode network dysfunction in addiction. *NeuroImage*, 200, 313–331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.036>
- Zhou, F., Zimmermann, K., Xin, F., Scheele, D., Dau, W., Banger, M., Weber, B., Hurlemann, R., Kendrick, K. M., & Becker, B. (2018). Shifted balance of dorsal versus ventral striatal communication with frontal reward and regulatory regions in cannabis-dependent males. *Human Brain Mapping*, 39(12), 5062–5073. <https://doi.org/10.1002/hbm.24345>
- Zhou, X., Zimmermann, K., Xin, F., Zhao, W., Derckx, R. T., Sassmannshausen, A., Scheele, D., Hurlemann, R., Weber, B., & Kendrick, K. M. (2019). Cue reactivity in the ventral striatum characterizes heavy cannabis use, whereas reactivity in the dorsal striatum mediates dependent use. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(8), 751–762.
- Zou, G. Y. (2007). Toward using confidence intervals to compare correlations. *Psychological Methods*, 12(4), 399.