Efectos del uso de Cannabis sobre Funciones Cognitivas: revisión de la literatura

Effects of cannabis use on Cognitiva Functions: A review of current literature

Dra. Rocío Aedo Apara. Residente Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción

El consumo de marihuana es uno de los más prevalentes a nivel nacional e internacional y actualmente está en pleno debate en diversos sistemas legislativos la posible despenalización parcial o total del consumo de esta sustancia.

Dentro de los factores a tomar en consideración, respecto al eventual impacto que puede tener el consumo de marihuana y su componente psicoactivo tetrahidrocannabinol (THC), es el efecto a nivel de diversos dominios neurocognitivos a largo plazo, que puedan justificar restricciones de consumo o, por el contrario, asegurar que el uso libre de la sustancia sea relativamente inocuo y no represente un perjuicio de la salud pública a futuro.

En esta revisión se realiza una actualización de los datos disponibles en la literatura médica sobre consumo a largo plazo de THC en diversas formas y alteraciones en funciones neurocognitivas.

Epidemiología

El uso de marihuana y sus eventuales consecuencias es materia de interés internacional. La Organización de las Naciones Unidas ha estimado que en el 2009, entre 125 y 203 millones de personas en el mundo usaron esta sustancia, siendo la prevalencia anual de uso de la droga de 2,8-4,5% de la población mundial entre 15 y 64 años. En Chile, las cifras obtenidas en los tres últimos estudios realizados por SENDA, evidencian prevalencias de 6,4% en 2008, 4,6% en 2010 y 7,1% en 2012, lo que muestra un quiebre en la tendencia a la baja observada previamente. Además del aumento en la prevalencia en población general, las declaraciones de consumo de marihuana en adolescentes de 12 a 18 años presentaron un alza respecto de 2010, variando de 5,3% en 2010 a 6,7% en 2012, lo que como se verá en el desarrollo de este escrito, puede ser particularmente perjudicial a largo plazo. Esta alza en el uso de THC se relaciona con la disminución de la percepción de riesgo del consumo experimental de marihuana (probar 1 ó 2 veces), ya que entre los adolescentes se detiene la tendencia al alza mostrada en los últimos tres estudios, disminuyendo a 46,7% en 2012; con un fenómeno similar en jóvenes con un 35,4%. (SENDA,2012).

Varios han sido los hallazgos realizados en los últimos años que dan cuenta de alteraciones cognitivas en el consumo agudo de marihuana, encontrándose afectación de aspectos específicos del aprendizaje y la memoria, como disminución en atención, concentración y memoria de trabajo; alteración del razonamiento abstracto y enlentecimiento de toma de decisiones (Crane et al 2013).

En las décadas recientes, se ha progresado en la comprensión del impacto de uso de cannabis en el funcionamiento neuroconductual. Ha ello ha contribuido la caracterización del sistema de señales endocanabinoide en el cerebro a través del cual la cannabis ejerce su efecto psicoactivo.

Considerando que algunos estudios muestran que hay subpoblaciones que se comportan con desempeño variable según exposición crónica o no a marihuana (Hart et al 2001; Ramaekers et al. 2008) y que el consumo de THC es habitual en una proporción importante de la población, tiene importancia hacer una diferencia entre esos resultados y los de quienes presentan un consumo habitual o en rango de trastorno por uso de marihuana.

Consecuencias del uso crónico de Cannabis

Se ha debatido intensamente en los últimos años de los déficits observados a largo plazo en usuarios de cannabis, incluso luego de períodos largos de abstinencia, y si acaso éstos son atribuibles a los efectos cognitivos agudos del cannabis, efectos residuales del uso crónico o efectos acumulativos de exposición de THC. Tampoco está claro si la función cognitiva se recupera completamente luego de cesar el consumo.

Estudios con imágenes funcionales han mostrado actividad reducida en regiones cerebrales que involucran la memoria y la atención en usuarios crónicos de cannabis luego de 28 días de abstinencia. Se han reportado cambios funcionales en hipocampo, corteza prefrontal y cerebelo en usuarios crónicos de cannabis. Yücel et al reportaron volúmenes reducidos de hipocampo y amígdala en 15 usuarios de largo tiempo que han fumado 5 o más cigarrillos diarios por 10 o más años. Estas reducciones fueron más importantes de acuerdo con la duración del uso de cannabis. Pese a esto, se necesitan estudios con neuroimágenes con muestras de mayor tamaño, para poder llegar a conclusiones con mayor poder estadístico y solidez.

En un metanálisis hecho por Grant et al en 2003,en el que se analizó gran parte de la literatura existente sobre el tema hasta esa fecha, emergió evidencia para un “efecto residual de cannabis” que fue estadísticamente significativo, pero de pequeña magnitud ($d=-0.15$, 99% CI $[-0.29, -0.2]$), el cual sugiere que el desempeño en pruebas neuropsicológicas de los usuarios de cannabis fue aproximadamente de una quinta parte de una desviación estándar peor que los controles. Al analizar tamaños de efecto obtenidos individualmente por dominio neuropsicológico, los únicos efectos estadísticamente significativos fueron observados para aprendizaje ($d=-0.21$; 99% CI $[-0.39, -0.02]$) y olvido ($d=-0.27$, 99% CI $[-0.49, -0.4]$). Los resultados de este meta-análisis sugieren efectos residuales del uso de cannabis en memoria, pero de pequeña magnitud. Vale la pena hacer notar que estos resultados son consistentes con los tipos de déficits más comúnmente observados entre individuos intoxicados agudamente con cannabis, sugiriendo que podrían persistir luego de que cede la intoxicación.

Varios estudios se han publicado posteriormente indicando la presencia de déficits neuropsicológicos entre usuarios de grandes cantidades de cannabis en abstinencia comparados con controles. Bolla et al. (2002) analizaron una muestra de 22 usuarios de grandes cantidades de cannabis (media de 35 cigarrillos/semana) y que mantuvieron abstinencia en forma supervisada por 28 días previo a las evaluaciones neuropsicológicas. Encontraron que la alta frecuencia de uso de cannabis se correlaciona con pobre desempeño a través de la mayoría de las medidas neuropsicológicas, incluyendo pruebas de memoria, funciones ejecutivas, control inhibitorio y velocidad psicomotora.

En forma paradójica, déficits en medidas de velocidad de procesamiento de información, comparada con 22 controles, fueron reportadas entre 22 usuarios de grandes cantidades de cannabis en abstinencia, pero no en intoxicación aguda (Kelleher et al. 2004). Como los resultados del

meta-análisis antes mencionado, los estudios posteriores no pueden establecer un nexo causal entre uso de cannabis y sus efectos neuropsicológicos, ni tampoco pueden determinar en forma confiable el curso de los cambios en funcionamiento neuropsicológico que pueden ocurrir luego de la abstinencia.

En cinco de siete estudios revisados por Crean et al no se encontró deterioro en atención o en concentración en sujetos que se mantuvieron en abstinencia de 28 días a un año. Solowij (1995) y Bolla (2002) encontraron deterioro en atención y concentración. Estos autores plantean que los hallazgos dispares sean atribuibles a alteraciones en habilidades básicas de procesamiento de información en lugar de mayores niveles de habilidades atencionales.

Se han realizado escasas investigaciones de diseño longitudinal con abstinencia comprobada. Pope et al en 2001 examinaron grupos de antiguos usuarios de grandes cantidades de cannabis en abstinencia mantenida (n=45), usuarios actuales de grandes cantidades de cannabis (n=63), y controles sin consumo (n=72) quienes completaron evaluaciones neuropsicológicas en los días 0, 1, 7 y 28 de abstinencia supervisada. Sólo los usuarios que consumían grandes cantidades en forma regular se desempeñaron peor que los controles en mediciones de memoria verbal; sin embargo, estas diferencias fueron observadas en los días 0, 1 y 7, sin diferencias significativas detectadas al día 28. Usuarios de grandes cantidades recientemente abstinentes evidenciaron alteraciones solo en medidas de memoria, las cuales se disipan luego de aproximadamente un mes.

Dos estudios por otro grupo de investigación (Fried et al 2002) examinaron el desempeño neuropsicológico de una cohorte (n=74 y n=113) de individuos en seguimiento longitudinal a las edades de 9–12 años de edad y luego a los 17–20 años. Este diseño longitudinal permitió evaluar el funcionamiento neuropsicológico real y no estimado del individuo antes y después del inicio del consumo regular de cannabis. En relación a su basal, solo los usuarios regulares de grandes cantidades de cannabis demostraron una disminución estadísticamente significativa en puntajes de CI (cuatro puntos de diferencia), memoria episódica de corto y largo plazo y velocidad de procesamiento de información. Sin embargo, los tamaños de efecto fueron pequeños para cada uno de éstos. Usuarios de pequeñas cantidades y usuarios antiguos de grandes cantidades en abstinencia no tuvieron diferencias significativas con controles, sugiriendo que los déficits en funcionamiento neuropsicológico son más probablemente vistos sólo entre usuarios regulares de grandes cantidades. Estos autores no pudieron testear nuevamente al grupo de usuarios de grandes cantidades luego de un periodo de abstinencia largo, para determinar la persistencia de sus déficits.

Lyons et al. realizaron el 2004 un estudio con baterías neuropsicológicas en gemelos monocigotos con historia discordante de consumo de cannabis, con la finalidad de minimizar diferencias premórbidas. Los gemelos fueron genéticamente idénticos, criados en el mismo hogar y no difirieron en consumo de alcohol u otras drogas. Los participantes no reportaron uso de cannabis por al menos un año previo al estudio, con uso regular ocurriendo en promedio desde 27 años antes. De los más de 50 índices de desempeño neuropsicológico examinados, diferencias estadísticamente significativas de muy pequeña magnitud fueron sólo observados en una medición de habilidades visuo-constructivas.

Las investigaciones de efectos no agudos de uso de cannabis indican que usuarios abstinentes de cannabis experimentan peor desempeño neuropsicológico que controles que no usan cannabis. Estos déficits aparentemente son de menor magnitud, generalmente circunscritos a memoria y se resuelven en semanas. La totalidad de la evidencia sugiere que cualquier déficit observado es más probablemente visto sólo en usuarios frecuentes y de grandes cantidades de cannabis, sin cursar con intoxicación aguda. Alguna evidencia sugiere que el uso de grandes cantidades de cannabis puede producir déficits en mediciones de toma de decisiones y control inhibitorio que puede persistir por más tiempo. No ha sido determinado si estos déficits son resultado del uso de cannabis o si ellos

representan problemas premórbidos que pueden haber contribuido al desarrollo de un trastorno por uso de cannabis.

Un estudio publicado en 2012 por Meier et al, se llevó a cabo con participantes que fueron miembros del Estudio Dunedin, un estudio prospectivo de una cohorte de 1037 individuos seguidos desde el nacimiento 1972-3, hasta los 38 años. El uso de cannabis se certificó en entrevistas a las edades de 18, 21, 26, 32 y 38 años. Los test neuropsicológicos se realizaron a los 13 años, antes de la iniciación del uso de cannabis y de nuevo a los 38, luego de que un patrón de uso persistente se había desarrollado. El uso crónico de cannabis por sobre 20 años, se asoció con deterioro neuropsicológico y se evidenció un mayor deterioro en usuarios más recurrentes.

Pese a que se han caracterizado diferentes dominios neuropsicológicos alterados en el consumo de cannabis, los datos no dan cuenta del mecanismo que subyace a la asociación entre la dependencia a THC y el deterioro neuropsicológico. La hipótesis de que el uso de cannabis durante la adolescencia causa cambios a nivel cerebral, que resultan en deterioro neuropsicológico es apoyada por varias líneas de evidencia. La pubertad es un periodo crítico de desarrollo cerebral, caracterizado por maduración y re-arreglo neuronal (mielinización, poda sináptica, plasticidad dendrítica) y la maduración de sistemas de neurotransmisión (sistema cannabinoide endógeno), haciendo el cerebro puberal vulnerable a la toxicidad.

Las conclusiones de esta investigación enfatizan que se necesita mayor estudio para definir los parámetros de uso suficientes para producir deterioro neuropsicológico, tales como cantidad, frecuencia y edad de inicio del uso. También hacen énfasis en que se necesita investigar acerca de si el déficit es o no reversible. Los hallazgos en usuarios de inicio en la adolescencia que suspendieron consumo o lo redujeron por uno o más años, sugieren que el funcionamiento neuropsicológico no se restaura totalmente durante este período. Los usuarios más persistentes de inicio en la adolescencia evidenciaban en promedio un déficit de 8 puntos de CI desde la niñez a la adultez. Suspender el consumo, sin embargo, puede tener efectos beneficiosos, previniendo deterioro adicional para usuarios de inicio en la adolescencia, considerando además que el consumo de THC presenta un riesgo para diversas patologías neuro-psiquiátricas, metabólicas, respiratorias y otras a largo plazo (Volkow et al, 2014)

Efectos en uso agudo de Cannabis

Debido a su gran liposolubilidad, THC tiene una vida media larga, y cantidades variables de sus metabolitos pueden liberarse a la sangre de forma gradual por días a semanas, de forma semejante a un medicamento de depósito. Los efectos psicoactivos del cannabis surgen inmediatamente luego del consumo, si es que la vía de consumo ha sido inhalatoria (cigarrillos), con niveles de intoxicación luego de aproximadamente 30 minutos y con duración de síntomas de varias horas. (Grotenhermen, 2003)

Los investigadores empezaron a estudiar los efectos agudos del cannabis en el funcionamiento neuropsicológico en los 70's y consistentemente encontraron alteraciones en aprendizaje y memoria (Ferraro, 1980). Los hallazgos con respecto a funcionamiento ejecutivo, han sido menos claros. (Pope et al., 1995)

La investigación ha entregado resultados variables. Sin embargo, se ha establecido que las alteraciones en atención y concentración durante el consumo agudo son mayores en usuarios menos experimentados que en aquellos que tienen tolerancia establecida; la atención y concentración en este grupo es más alterada en la abstinencia aguda, probablemente producto de la neuroadaptación al uso crónico de grandes cantidades de cannabis. Incluso hay estudios que muestran mejoría durante el consumo agudo de ciertas funciones específicas como tareas de atención dividida y de

seguimiento en usuarios crónicos de THC (Hart et al. (2001); Haney et al 1999); por otro lado, Morrison et al. (2009) compararon uso de THC a dosis pequeñas versus placebo en usuarios de bajas cantidades, encontrándose disminución del rendimiento en tareas de atención en quienes recibieron la droga activa.

Se observaron efectos comparables en tareas que involucran procesamiento de información. Se ha encontrado que el uso agudo de cannabis limita aspectos de planificación y toma de decisiones, principalmente en aquellos aspectos relacionados con velocidad y latencia de respuestas. Kelleher et al. (2004) evaluó el procesamiento de información en usuarios crónicos de altas dosis versus controles no consumidores. Se comparó el rendimiento antes de consumir y tras 30 minutos de usar THC; en abstinencia el grupo de consumidores crónicos mostró peor desempeño que el grupo control, pero se normalizó tras el consumo.

De acuerdo con los autores, estos hallazgos muestran que la abstinencia siguiendo al uso crónico de cannabis puede resultar en un déficit del procesamiento de la información, el cual se normaliza después de la intoxicación aguda. Proponen que los usuarios crónicos que experimentan enlentecimiento del procesamiento de la información como resultado de la abstinencia siguiendo al uso crónico de cannabis pueden estar en riesgo de retomar el consumo en un intento de recuperar la capacidad de procesamiento de información.

Algunos estudios también han encontrado que aumentan las conductas riesgosas a mayores dosis de cannabis. En un estudio de 37 adultos con historia de uso de bajas dosis de THC, la intoxicación aguda con una dosis alta de THC resultó en aumento significativo en una medición de impulsividad (McDonald et al 2003). En otro estudio (Ramaekers et al 2006), se encuentran alteraciones similares en una tarea de inhibición en usuarios crónicos de cannabis intoxicados. Lane et al, el 2005 encontraron que sujetos expuestos a dosis altas de THC (3.6%) demostraron significativamente más conductas de toma de riesgo que aquellos que usaban dosis más bajas de THC. Otros estudios realizados posteriormente por el mismo grupo no son consistentes con estos hallazgos.

La fluencia verbal, según hallazgos de Morrison et al, permanece aparentemente intacta luego de la administración de cannabis.

Por más de 40 años, los investigadores han encontrado que el consumo agudo de cannabis altera la memoria de trabajo, o la habilidad de recibir y manipular información y recordarla después de un breve espacio de tiempo. En un estudio de usuarios crónicos de cannabis realizado el 2001, Hart et al encontró que la intoxicación aguda resultó en una alteración significativa de la memoria de trabajo y que aquellos sujetos que usaban dosis más altas de THC tomaban más tiempo en completar las tareas propuestas.

Para González et al. la intoxicación aguda con cannabis ha demostrado alteraciones en la memoria al evocar material nuevo presentado durante la intoxicación, lo que no se replica para información presentada justo antes del consumo, ni memoria de eventos remotos o semántica.

Efectos residuales del consumo de cannabis en las funciones ejecutivas

Los usuarios en abstinencia reciente de cannabis (de 7 hrs a 20 días) pueden experimentar alteraciones en algunas funciones ejecutivas. En este intervalo de eliminación de THC y sus metabolitos del cerebro, la atención, concentración, inhibición y/o impulsividad pueden o no estar alteradas.
A diferencia de los efectos sobre la memoria de trabajo en la intoxicación aguda, en este período no se han encontrado alteraciones. Los hallazgos sobre la fluencia verbal son inconsistentes.

Parece existir una relación entre los efectos residuales y la cantidad y duración del consumo. Se ha encontrado disminución de la flexibilidad cognitiva y la inhibición de estímulos en usuarios crónicos de dosis altas de cannabis en comparación con usuarios de dosis bajas, siendo la severidad de estos déficits proporcional a los años de consumo (Pope et al, 1996); sin embargo, no hubo diferencias en fluencia verbal entre éstos, y tampoco en memoria de trabajo, que de hecho, no mostró diferencias significativas con controles no consumidores.

En el grupo de consumidores de dosis altas se encontró una mayor tendencia a tomar riesgos y alteraciones en la capacidad de tomar decisiones; estos hallazgos de Whitlow et al 2004 no son consistentes con estudios posteriores (Crean et al 2011).

Discusión

A medida que aumenta el consumo de marihuana, y especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, cobra mayor relevancia el efecto que podría presentar en morbi-mortalidad a largo plazo el uso crónico de esta sustancia, considerando que alteraciones como las neurocognitivas son un sustrato de discapacidad, disminución de calidad de vida y aumento de costos para los sistemas de salud. Si bien muchos de los hallazgos de disfunción neurocognitiva encontrados hasta ahora en el largo plazo son poco consistentes y no parecen ser de especial gravedad, poco o nada se sabe de la interacción que podrían tener éstos en la comorbilidad con el uso de otras sustancias, en términos de pronóstico o si pueden atribuirse directamente al consumo de THC consecuencias psicosociales como por ejemplo, fracaso escolar en adolescentes. (Volkow et al, 2014)
Por otro lado la mejor comprensión del sistema endocanabinoide asociada a la observación de mejoría en algunas funciones cognitivas en subgrupos de pacientes, abre un campo de estudio para desarrollar estrategias terapéuticas en algunas condiciones.

En cuanto al consumo agudo, la balanza de la evidencia parece inclinarse hacia la alteración de funciones cognitivas básicas, especialmente en tareas de atención, lo que obliga a tener en consideración los potenciales riesgos asociados al consumo de esta sustancia en actividades que requieran un grado alto de concentración focalizada, como la conducción de vehículos. (Neavyn et al, 2014)

En resumen, se han descrito varias alteraciones neurocognitivas asociadas tanto al consumo crónico como agudo de THC, que no se comportan de igual forma en distintos grupos, siendo una variable importante el grado de uso de la sustancia. Debe incorporarse en la práctica clínica la evaluación de estos dominios y de su importancia en el funcionamiento del individuo, así como la educación al respecto, ya que existen riesgos implicados en el uso de esta sustancia. Todavía quedan muchas interrogantes por resolver, y se necesita mayor investigación, en cohortes más extensas para poder sopesar de forma más precisa los riesgos versus los beneficios del uso de marihuana en la población general.

Bibliografía

Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., & Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. Neurology, 59(9), 1337-1343.

Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P., & Gonzalez, R. (2013). Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. Neuropsychology review, 23(2), 117-137.

Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. Journal of Addiction Medicine, 5(1), 1.

Fried, P., Watkinson, B., James, D., &Gray, R. (2002). Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. Canadian Medical Association Journal, 166(7), 887-891.

Gonzalez, R. (2007). Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance.Neuropsychology review, 17(3), 347-361.

Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., & Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. Journal of the International Neuropsychological Society, 9(05), 679-689.

Hart, C. L., Van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., &Fischman, M. W. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. Neuropsychopharmacology, 25(5), 757-765.

Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H. G., Gruber, S. A., &Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. Psychopharmacology, 176(3-4), 239-247.

Kelleher, L. M., Stough, C., Sergejew, A. A., & Rolfe, T. (2004).The effects of cannabis on information-processing speed. Addictive Behaviors, 29(6), 1213-1219.

Lyons, M. J., Bar, J. L., Panizzon, M. S., Toomey, R., Eisen, S., Xian, H., &Tsuang, M. T. (2004). Neuropsychological consequences of regular marijuana use: a twin study. Psychological Medicine, 34(07), 1239-1250.

Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., ...& Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(40), E2657-E2664.

Neavyn, M. J., Blohm, E., Babu, K. M., & Bird, S. B. (2014). Medical marijuana and driving: a review. Journal of medical toxicology, 10(3), 269-279.

Pope Jr, H. G., Gruber, A. J., &Yurgelun-Todd, D. (2001).Residual neuropsychologic effects of cannabis. Current psychiatry reports, 3(6), 507-512.

Pope, H. G., Gruber, A. J., &Yurgelun-Todd, D. (1995). The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. Drug and alcohol dependence, 38(1), 25-34.

Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A., &Yurgelun-Todd, D. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association?.Drug and alcohol dependence, 69(3), 303-310.

Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., &Yurgelun-Todd, D. (2002).Cognitive Measures in Long-Term Cannabis Users.The Journal of Clinical Pharmacology, 42(S1), 41S-47S.

Ramaekers, J. G., Kauert, G., Theunissen, E. L., Toennes, S. W., & Moeller, M. R. (2008).Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users.Journal of psychopharmacology.

Rubino, T., &Parolaro, D. (2008).Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence.Molecular and cellular endocrinology, 286(1), S108-S113.

Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, A. M. (1995).Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use.Biological psychiatry, 37(10), 731-739.

Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., ...&Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment.Jama, 287(9), 1123-1131.

Whitlow, C. T., Liguori, A., Livengood, L. B., Hart, S. L., Mussat-Whitlow, B. J., Lamborn, C. M., ... &Porrino, L. J. (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. Drug and alcohol dependence, 76(1), 107-111.

Torres, G., & Fiestas, F. (2012).Efectos de la marihuana en la cognición: unarevisióndesde la perspectivaneurobiológica. RevistaPeruana de Medicina Experimental y SaludPública, 29(1), 127-134.

Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. (2014). Adverse health effects of marijuana use. New England Journal of Medicine, 370(23), 2219-2227.

Yücel, M., Yücel, M., &Lubman, D. I. (2007). Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: implications for diagnosis, treatment and prevention. Drug and Alcohol Review, 26(1), 33-39.