



ORIGINAL BREVE

Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis

A. Verdejo-García

*Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Granada. Granada. España.
Instituto de Neurociencias F. Olóriz. Universidad de Granada. Granada. España.*

Recibido el 12 de julio de 2011; aceptado el 15 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Cannabis;
Neuroimagen;
Neuropsicología;
Aprendizaje;
Funciones ejecutivas;
Hipocampo;
Corteza prefrontal

Resumen El abuso de cannabis está asociado con alteraciones de la motivación y la cognición, así como con un mayor riesgo de desarrollar diversas psicopatologías, como la adicción o la esquizofrenia. En esta revisión discutimos hallazgos neurocientíficos sobre los efectos neuroadaptativos del uso de cannabis, sus repercusiones sobre los mecanismos de aprendizaje, memoria y pensamiento y los vínculos entre las alteraciones de estos mecanismos y la emergencia de síntomas psicopatológicos. Los efectos agudos del cannabis sobre el funcionamiento cerebral generan una hiperactivación de regiones hipocampales durante la codificación de información y una degradación de la activación del estriado durante la recuperación de información. Los estudios de neuroimagen en consumidores crónicos han detectado reducciones volumétricas del hipocampo y disfunciones del metabolismo de la corteza prefrontal medial y lateral. Estas neuroadaptaciones están asociadas con déficits neuropsicológicos de aprendizaje y memoria, control cognitivo y toma de decisiones y con la intensidad de los síntomas psicóticos subclínicos experimentados por los consumidores. La relación funcional entre las distintas regiones cerebrales y las funciones neuropsicológicas afectadas por el consumo de cannabis sugieren la existencia de una desregulación de los circuitos que conectan la corteza prefrontal, el hipocampo y el núcleo estriado, deteriorando la capacidad de contextualizar la información que alimenta los sistemas de pensamiento y predicción.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cannabis;
Neuroimage;
Neuropsychology;
Learning;
Executive functions;
Hippocampus;
Prefrontal cortex

Neuropsychological effects of cannabis use

Abstract

Cannabis abuse is associated with motivational and cognitive deficits, as well as with a higher risk to develop psychopathologies, including addiction and schizophrenia. In this review we discuss current neuroscientific findings on the neuroadaptive effects of cannabis use, its impact on learning and judgment processes, and the links between deficits in these core basic processes and complex psychopathological symptoms. The acute effects of cannabis on brain functioning induce hyperactivation of hippocampal regions during memory encoding and alterations in the striatal gradient of activation during memory recollection. Neuroimaging studies in chronic

users of cannabis have observed volumetric reductions in the hippocampus, and metabolic hypoactivations in medial and lateral prefrontal cortices. These neuroadaptations are associated with neuropsychological deficits in learning, memory, cognitive control and decision-making, and correlate with the intensity of the psychotic symptoms experienced by users. The functional links between the brain regions and neuropsychological mechanisms impacted by cannabis use point to a dysregulation of the prefrontal-hippocampal-striatal systems controlling the cognitive input of judgment and forecasting processes.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

Introducción: sistema cannabinoide y cerebro

El cannabis produce sus efectos psicoactivos en el sistema nervioso central a través de su acción sobre los receptores cannabinoide CB₁. A su vez, estimula la producción de dopamina de un modo indirecto a través de la acción moduladora de los receptores CB₁ sobre neuronas de los neurotransmisores ácido gamma aminobutírico y glutamato¹. Los estudios neurobiológicos que han trazado el sistema cannabinoide en el cerebro de animales y humanos han demostrado que los receptores CB₁ se expresan abundantemente en diversas regiones cerebrales, incluyendo varias secciones de la corteza prefrontal, el hipocampo, los ganglios basales y el cerebelo^{2,3}. En comparación con la evidencia procedente de estudios animales, en humanos destaca la alta concentración de receptores CB₁ en regiones frontales neocorticales y de la corteza cingulada anterior y posterior, además del hipocampo y el estriado³. Las regiones frontales neocorticales son responsables de las funciones de dirección y control de la conducta dirigida a objetivos (funciones ejecutivas), incluyendo la capacidad de orientar y energizar la conducta hacia incentivos a medio y largo plazo (motivación), la capacidad de inhibir tendencias de acción inapropiadas en función del contexto (inhibición) o la capacidad de seleccionar la mejor opción disponible entre distintas alternativas de acción, una vez consideradas sus potenciales ventajas y riesgos en el corto y largo plazo (toma de decisiones)⁴. Las regiones mediales de la corteza prefrontal y el cíngulo posterior conforman, además, nodos esenciales de la “red cerebral por defecto” (*brain default network*) que regula los patrones de activación cerebral “en reposo” o en ausencia de actividad asociada a eventos relevantes del contexto. Las alteraciones de la activación y desactivación de la “red cerebral por defecto” se han asociado también a alteraciones del funcionamiento ejecutivo⁵ y a la emergencia de distintas psicopatologías⁶. Por último, el hipocampo y el estriado comparten roles relacionados con la detección de estímulos relevantes en el entorno y la búsqueda y procesamiento de incentivos, sendos procesos implicados en el aprendizaje reforzado y la memoria⁷.

Por tanto, teniendo en cuenta las bases cerebrales del sistema cannabinoide y sus interacciones con los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico y gabaérgico, podemos anticipar que los efectos del consumo exógeno de cannabis, sobre todo en patrones severos y crónicos, pueden generar alteraciones significativas en regiones fronto-estriadas, cinguladas y del hipocampo y alteraciones de la motivación, el aprendizaje y las funciones ejecutivas. Asimismo, estas alteraciones en procesos básicos pueden estar en la base del deterioro de las actividades de la vida diaria y la emergencia de distintas psicopatologías en consumidores severos de

cannabis. En las siguientes secciones tratamos de revisar la evidencia empírica en apoyo de estas predicciones.

Neuroimagen del uso y del consumo crónico de cannabis

Estudios de administración aguda en voluntarios sanos

Los estudios de neuroimagen en los que se visualizan los efectos de la administración aguda de tetrahidrocannabinol (THC) —el principal componente psicoactivo del cannabis— han permitido detectar dos aspectos fundamentales de los efectos de la sustancia: 1) es capaz de incrementar la producción de dopamina en el núcleo estriado⁸, y 2) produce un incremento de la activación funcional de las regiones parahipocámpales durante la codificación de información⁹.

El primer hallazgo⁸ sugiere que el consumo de cannabis, al igual que ocurre con otras drogas psicoactivas —como la cocaína— produce elevaciones artificiales de los niveles de dopamina en el sistema cerebral encargado de asignar relevancia a distintos tipos de reforzadores con objeto de priorizar su búsqueda y procuración¹⁰. Este fenómeno está asociado, por un lado, con una sensibilización persistente de este sistema de valoración de reforzadores hacia los estímulos relacionados con el consumo, favoreciendo así la búsqueda de la sustancia¹¹. Por otro lado, está asociado con una reducción de la reactividad del sistema ante otros reforzadores naturales que —en circunstancias normales— serían capaces de activarlo de manera robusta¹². Ambas circunstancias contribuyen al bucle de escalada del consumo: el cannabis (y su contexto) se convierte en la fuente principal de reforzamiento y la valoración de la mayoría de los posibles reforzadores competidores es degradada (pierde drásticamente su relevancia) en beneficio de la exclusividad del consumo. Estos fenómenos contribuyen a explicar el potencial de abuso de cannabis (consúltese su capacidad de generar dependencia) y sus efectos negativos sobre la motivación de sus consumidores (consúltese el tradicionalmente llamado “síndrome amotivacional”).

El segundo hallazgo⁹ indica que los efectos agudos del cannabis producen una alteración sustancial de los sustratos cerebrales de los procesos de codificación y recuperación de información. Estos procesos están normalmente controlados por la interacción entre el hipocampo, encargado de detectar de manera rápida nuevas asociaciones entre estímulos que se suceden en el entorno, y la corteza prefrontal, encargada de tejer el contexto que da sentido a la asociación entre estos estímulos, otorgándole una organización interna y promoviendo su codificación profunda^{13,14}. Para ilustrarlo,

podemos comparar el efecto diferencial de intentar aprenderse una lista de la compra como una mera secuencia de elementos (codificación superficial —hipocampo), frente al intento de aprenderla sabiendo que estos elementos conforman la lista de ingredientes de una receta conocida (codificación profunda —corteza prefrontal—). Bajo los efectos del THC, la hiperactivación de la región parahipocampal durante la codificación de información sugiere que el aprendizaje está descansando de manera excesiva en la estrategia superficial y descontextualizada. Adicionalmente, se observó que bajo los efectos del THC se producía un desvanecimiento del gradiente de activación ventroestriada que normalmente se asocia a la recuperación de información (el “subidón” asociado a darte cuenta de que has recordado algo correctamente). Este desvanecimiento correlacionó con la intensidad de los síntomas psicóticos subclínicos que experimentaron los participantes en respuesta a la administración del THC. Esta aparente descompensación de las activaciones parahipocampal y estriada puede interpretarse, de manera conjunta, como un índice de la disfunción del circuito de disparo fásico de la dopamina, del que forman parte ambas estructuras junto con el área tegmental ventral del mesencéfalo y la corteza prefrontal⁷. En este circuito, el hipocampo juega un papel moderador de los *inputs* que el estriado recibe de las proyecciones dopaminérgicas procedentes del mesencéfalo (excitatorias) frente a las de la corteza prefrontal (inhibitorias)⁷. La hiperactivación del hipocampo —que asigna relevancia a un alto número de asociaciones entre eventos— reduciría la capacidad de la corteza prefrontal para proporcionar contexto y reducir la ratio de señal-ruido en dichas asociaciones. En otras palabras, en ausencia del contexto proporcionado por la corteza prefrontal, es más probable que los consumidores, cuando están bajo los efectos del cannabis, tiendan a detectar relevancia en asociaciones espurias y a ser menos precisos en la detección de asociaciones auténticas entre eventos y resultados¹³. Estas anomalías en los procesos de aprendizaje pueden estar en la base de la emergencia de síntomas psicóticos como los delirios, en los que se interpretan eventos inconexos como “realidades” motivadas (por ejemplo, “si mi vecino sale cada día de casa a la misma hora que yo, interpreto que me está espiando”, en lugar de interpretar que —probablemente— tiene un horario de trabajo parecido al nuestro). También pueden estar en la base de algunos de los síntomas negativos asociados al consumo de cannabis y a la esquizofrenia; por ejemplo, a la apatía, ya que se deteriora la capacidad de detectar contingencia en la asociación entre conductas y resultados, dañando la capacidad de implicación motivacional.

Estudios de neuroimagen estructural y funcional en consumidores de cannabis

Las técnicas de resonancia magnética estructural miden el volumen de materia gris o materia blanca en el tejido cerebral; se detectan, por tanto, alteraciones relativamente estables de la morfología del cerebro. Los hallazgos de neuroimagen estructural en consumidores severos de cannabis (> 15 unidades por día) demuestran reducciones significativas del volumen de materia gris en las regiones del hipocampo y la amígdala¹⁵. En cambio, los consumidores de cannabis presentan mayor volumen de materia gris en el

cerebelo¹⁶. Los volúmenes de materia gris del hipocampo y la amígdala correlacionan negativamente con la severidad del consumo de cannabis a lo largo de la vida^{15,16}. Asimismo, las reducciones de materia gris del hipocampo conectan positivamente con la intensidad de los síntomas psicóticos experimentados por los consumidores: a menor volumen hipocampal, más síntomas positivos¹⁵. Estos datos indican que el cannabis ejerce sus principales efectos neuroadaptativos sobre estructuras del sistema límbico que están implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria, y que se relacionan con la aparición y la intensidad de los síntomas psicopatológicos.

Las técnicas de neuroimagen funcional en situación de reposo (en particular, los estudios de tomografía por emisión de positrones) permiten detectar alteraciones metabólicas que no necesariamente se traducen en cambios estructurales, por lo que son más representativas del “estado” de esas regiones en el momento actual, complementando los hallazgos morfológicos. Los resultados obtenidos con estas técnicas demuestran una hiperactivación de las regiones hipocampales y una hipoactivación de regiones fronto-laterales, fronto-mediales y de la corteza cingulada anterior en consumidores de cannabis^{17,18}. El primero de estos estudios observó estas alteraciones en consumidores actuales¹⁷, mientras que el segundo los detectó en consumidores que llevaban varias semanas de abstinencia¹⁸. Estos patrones se corresponden con la distribución topográfica de los receptores CB₁ en el cerebro humano y mimetizan las disfunciones detectadas por los estudios de administración aguda en voluntarios sanos, añadiendo la observación de las hipoactivaciones de las regiones prefrontales. Por tanto, estos hallazgos indican que las alteraciones vinculadas a los efectos agudos del cannabis se mantienen en el tiempo, extendiéndose a regiones implicadas en la motivación y el control ejecutivo (además de las regiones límbicas involucradas en aprendizaje y memoria) en consumidores habituales de la sustancia.

Hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen funcional durante tareas cognitivas

Aprendizaje y motivación

De entre todos los déficits neuropsicológicos asociados al consumo de cannabis, los déficits de aprendizaje y memoria episódica (memoria sobre episodios concretos) son los que aparecen de manera más consistente a través de distintos estudios y los que generan deterioros cognitivos más importantes y duraderos¹⁹. No obstante, la memoria episódica se compone de varios subprocesos que incluyen: 1) la codificación inicial de la información (procesos de asociación y categorización); 2) el almacenamiento y la consolidación de la información, y 3) la recuperación de la información de manera libre (recuerdo libre, sin pistas o contextos que lo guíen) o a partir de claves contextuales (reconocimiento por recolección de información). Actualmente, aún no existe una evidencia concluyente sobre cuáles son los subprocesos de memoria más significativamente dañados en consumidores de cannabis¹³. En cambio, los hallazgos disponibles hasta el momento indican que la determinación de los subprocesos del aprendizaje y la recuperación de información más

afectados por el consumo de cannabis puede ser crucial para comprender la relevancia de los déficits de memoria en relación con trastornos psicopatológicos como la esquizofrenia. Los modelos contemporáneos de psicosis que han utilizado paradigmas de administración aguda de cannabis o ketamina (cuyos efectos mimetizan los síntomas del trastorno) sugieren que las dificultades para utilizar estrategias de organización y procesamiento semántico durante la codificación de información pueden estar en la base de las alteraciones cognitivas que definen la esquizofrenia^{13,20}. De manera consistente con esta idea, un estudio en el que se exploró mediante resonancia magnética funcional a un grupo de consumidores de cannabis mientras realizaban una tarea de pares asociados (asociar caras con nombres) detectó un patrón de hiperactivación en regiones parahipocampales (implicadas en la detección y consolidación de asociaciones entre estímulos) e hipoactivación de regiones prefrontales (encargadas de monitorizar, contextualizar y dar sentido a estas asociaciones)²¹. Esta hiperactivación parahipocampal durante la codificación se incrementa en función de la severidad del consumo de la sustancia²², incidiendo en la idea de que los problemas mnésicos inducidos por el consumo severo de cannabis se producen especialmente en cuanto a la codificación profunda de la información, afectando, por tanto, al recuerdo libre. También queda afectado el reconocimiento de la información aprendida, ya que en el proceso de codificación se desaprovechan recursos para la recolección del origen del material. Por tanto, solo se puede reconocer parcialmente (por partir de una codificación superficial) y las decisiones sobre el recuerdo estarían basadas más en la familiaridad con los estímulos que en la auténtica recolección sobre el contexto en que se generó su aprendizaje, provocando un alto porcentaje de “falsos positivos”¹³.

En resumen, es factible que los sistemas de aprendizaje y memoria de los consumidores de cannabis se caractericen por una utilización excesiva de recursos mnésicos dirigidos a captar asociaciones nuevas y superficiales entre estímulos, en ausencia de una adecuada supervisión del contexto organizativo o la relación semántica que da sentido profundo a esas asociaciones. Evidentemente, las alteraciones en estos mecanismos de aprendizaje repercutirán en los procesos de razonamiento y predicción a los que en último término informan.

Funciones ejecutivas

Los estudios en pacientes con lesiones focales de la corteza frontal y los estudios factoriales de asociación entre distintos índices neuropsicológicos de funciones ejecutivas indican que estas funciones se componen de al menos cuatro subprocesos interrelacionados pero relativamente independientes: actualización (incluyendo la memoria de trabajo y el razonamiento), inhibición de respuesta, flexibilidad y toma de decisiones, que dependen del funcionamiento de distintos sistemas funcionales que emergen en la corteza prefrontal^{23,24}.

La evidencia neuropsicológica disponible indica que los consumidores crónicos de cannabis presentan deterioros más robustos y duraderos en los subcomponentes de actualización de información en la memoria de trabajo y de toma de decisiones²⁵⁻²⁷. Ambos déficits pueden estar interrelacionados, ya que se ha demostrado que los déficits de toma

de decisiones de los consumidores de cannabis se asocian con una actualización inadecuada del “valor actual” de cada una de las opciones de decisión disponibles, en función de los aprendizajes previos²⁸. También existe la evidencia de la asociación entre el consumo de cannabis y los déficits de impulsividad o desinhibición. Un estudio animal demostró que la administración de un agonista cannabinoide (WIN55) incrementa de manera significativa la conducta impulsiva en ratas; efecto subsecuentemente bloqueado por la administración del antagonista CB1 rimonabant²⁹. En humanos, existe evidencia de alteraciones reversibles de los procesos de inhibición de respuesta³⁰. Asimismo, se han observado alteraciones más duraderas en los procesos de reflexión-impulsividad —que implican operaciones mentales de recolección de información orientada a efectuar predicciones ajustadas al contexto— tanto en adolescentes³¹ como en adultos³².

No obstante, de manera general, la existencia de deterioros de las funciones ejecutivas en consumidores de cannabis depende en gran medida de variables relacionadas con la severidad del consumo de la sustancia o la edad de inicio del mismo, apreciándose mayores déficits ejecutivos en consumidores más severos y con edades de inicio más tempranas^{18,25-27}, apuntando a un papel fundamental de los procesos de neuromaduración adolescente en los efectos deletéreos del cannabis en el cerebro.

Conclusiones

Los efectos agudos del cannabis sobre el funcionamiento cerebral generan una hiperactivación de regiones hipocampales durante la codificación de información y una degradación de la activación del estriado durante la recuperación de información. Los estudios de neuroimagen en consumidores crónicos han detectado reducciones volumétricas del hipocampo y disfunciones del metabolismo de la corteza prefrontal medial y lateral. Estas neuroadaptaciones están asociadas con déficits neuropsicológicos de aprendizaje y memoria, control cognitivo y toma de decisiones, y con la intensidad de los síntomas psicóticos subclínicos experimentados. La relación funcional entre las distintas regiones cerebrales y funciones neuropsicológicas afectadas por el consumo de cannabis sugieren la existencia de una desregulación de los circuitos que conectan la corteza prefrontal, el hipocampo y el núcleo estriado, que deteriora la capacidad de contextualizar la información que alimenta los sistemas de razonamiento y predicción.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med*. 2003;349:975-86.
2. Burns HD, Van Laere K, Sanabria-Bohórquez S, Hamill TG, Bormans G, Eng WS, et al. [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:9800-5.

3. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:1932-6.
4. Verdejo-García A, Bechara A. Neuropsychology of executive functions. *Psicothema*. 2010;22:227-35.
5. Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*. 2007;11:290-8.
6. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:279-96.
7. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci*. 2007;30:220-7.
8. Bossong MG, Van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:759-66.
9. Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Martín-Santos R, Nosarti C, O'Carroll C, et al. Modulation of medio-temporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:442-51.
10. Panksepp J. Cross-species affective neuroscience decoding of the primal affective experiences of humans and related animals. *PLoS One*. 2011;6:e21236.
11. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363:3137-46.
12. Van Hell HH, Vink M, Ossewaarde L, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF. Chronic effects of cannabis use on the human reward system: an fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:153-63.
13. Fletcher PC, Honey GD. Schizophrenia, ketamine and cannabis: evidence of overlapping memory deficits. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:167-74.
14. Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*. 1998;121:1239-48.
15. Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:694-701.
16. Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, Van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Grey matter alterations associated with cannabis use: Results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage*. 2011.
17. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. 2004;23:914-20.
18. Sevy S, Smith GS, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, Kingsley PB, et al. Cerebral glucose metabolism and D2/D3 receptor availability in young adults with cannabis dependence measured with positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197:549-56.
19. Grant I, González R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9:679-89.
20. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananás L, Drukker M, et al. An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2748-57.
21. Nestor L, Roberts G, Garavan H, Hester R. Deficits in learning and memory: parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *Neuroimage*. 2008;40:1328-39.
22. Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, Spuentrup E, Daumann J. Altered parahippocampal functioning in cannabis users is related to the frequency of use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;209:361-74.
23. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190:517-30.
24. Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362:901-15.
25. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59:1337-43.
26. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Schmidt Río-Valle J, Verdejo-García A. Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1317-32.
27. Verdejo-García A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet JL, Bolla KI. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug Alcohol Depend*. 2007;90:2-11.
28. Busemeyer JR, Stout JC. A contribution of cognitive decision models to clinical assessment: decomposing performance on the Bechara gambling task. *Psychol Assess*. 2002;14:253-62.
29. Pattij T, Janssen MC, Schepers I, González-Cuevas G, De Vries TJ, Schoffelmeer AN. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant on distinct measures of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;193:85-96.
30. Battisti RA, Roodenrys S, Johnstone SJ, Pesa N, Hermens DF, Solowij N. Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212:613-24.
31. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PC, et al. Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;219:575-86.
32. Clark L, Roiser JP, Robbins TW, Sahakian BJ. Disrupted 'reflection' impulsivity in cannabis users but not current or former ecstasy users. *J Psychopharmacol*. 2009;23:14-22.