



REVISIÓN

La plasticidad sináptica mediada por endocannabinoides y «trastornos por consumo de drogas»

E. Fernández-Espejo^{a, 鼓} y L. Núñez-Domínguez^b

^a Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Centro Médico Diagnóstico, Pamplona, España

Recibido el 29 de agosto de 2018; aceptado el 3 de diciembre de 2018

Accesible en línea el 8 marzo 2019

PALABRAS CLAVE

Neuroplasticidad;
Droga;
Endocannabinoide;
Adicción;
Dependencia

Resumen Las drogas impactan en los circuitos de recompensa cerebrales y originan dependencia y adicción, lo que se define actualmente como trastornos por consumo de drogas. Los mecanismos de plasticidad sináptica en dichos circuitos son cruciales en el desarrollo de la conducta adictiva, y los endocannabinoides, entre los que destacan la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol, participan en la normal neuroplasticidad. Se sabe que los trastornos por consumo de drogas se asocian, entre otros fenómenos, a disrupción de la plasticidad sináptica mediada por endocannabinoides. Estas moléculas median neuroplasticidad de corta duración y perdurable. Respecto a la de corta duración, destacan fenómenos de carácter «inhibidor», como la supresión de la inhibición inducida por despolarización y la supresión de la excitación inducida por despolarización; y otros «desinhibidores», como la desinhibición de la actividad neuronal, sobre todo en el núcleo estriado, y la supresión de la liberación GABA en el hipocampo. Por otra parte, las drogas pueden alterar la normal potenciación perdurable y la depresión perdurable mediadas por endocannabinoides. Los endocannabinoides también influyen en el desarrollo de hipofrontalismo y sensibilización causados por las drogas. En fin, el abuso de drogas origina una disrupción en la plasticidad sináptica de circuitos cerebrales involucrados en la adicción y en ello juega un destacado papel la alteración de la normal actividad endocannabinoide. Ello facilita los cambios anómalos cerebrales y el desarrollo de conductas adictivas que caracterizan a los trastornos por consumo de drogas.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^鼓 Autor para correspondencia.

Correo electrónico: efespejo@us.es (E. Fernández-Espejo).

KEYWORDS

Neuroplasticity;
Drug of abuse;
Endocannabinoid;
Addiction;
Dependence

Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and substance use disorders

Abstract Drugs impact brain reward circuits, causing dependence and addiction, in a condition currently described as substance use disorders. Mechanisms of synaptic plasticity in these circuits are crucial in the development of addictive behaviour, and endocannabinoids, particularly anandamide and 2-arachidonyl-glycerol, participate in normal neuroplasticity. Substance use disorders are known to be associated with disruption of endocannabinoid-mediated synaptic plasticity, among other phenomena. Endocannabinoids mediate neuroplasticity in the short and the long term. In the short term, we may stress «inhibitory» phenomena, such as depolarisation-induced suppression of inhibition and depolarisation-induced suppression of excitation, and such «disinhibitory» phenomena as long-lasting disinhibition of neuronal activity, particularly in the striatum, and suppression of hippocampal GABA release. Drugs of abuse can also disrupt normal endocannabinoid-mediated long-term potentiation and long-term depression. Endocannabinoids are also involved in the development of drug-induced hypofrontality and sensitisation. In summary, substance abuse causes a disruption in the synaptic plasticity of the brain circuits involved in addiction, with the alteration of normal endocannabinoid activity playing a prominent role. This facilitates abnormal changes in the brain and the development of the addictive behaviours that characterise substance use disorders.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las drogas son adictivas, sin duda, pero el término «adictivo» es difícil de definir. Tradicionalmente se han aplicado varios términos para definir el efecto psicobiológico originado por las drogas de abuso, como adicción, dependencia, abuso (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*) o uso dañino (ICD-10)¹. La adicción se define como una enfermedad crónica y recurrente del cerebro que se caracteriza por la búsqueda y el consumo compulsivo de drogas, a pesar de sus consecuencias nocivas². La dependencia sería un término más amplio que adicción, que abarca desde una necesidad leve (por ejemplo la dependencia a la cafeína) hasta una necesidad compulsiva (que sería adicción establecida), según 6 criterios¹. El abuso según el DSM-IV y el uso dañino según el ICD-10 se basan en una lista de consecuencias somáticas y psicológicas del abuso de una droga. Actualmente, el DSM-V³ ha abandonado estos términos y se refiere a «trastornos por consumo de drogas» o TCD (*substance use disorders* en inglés) según 11 criterios (ver [tabla 1](#)), desde leve (menos de 3 criterios presentes) hasta grave (más de 6 criterios presentes en el sujeto adicto).

En el ámbito neurobiológico, las drogas o sustancias adictivas impactan en los circuitos de recompensa cerebrales que nacen en el área tegmental ventral (ATV), así como en regiones límbicas y mnésicas como la amígdala y el hipocampo. Los mecanismos de refuerzo cerebral y de plasticidad sináptica en dichos circuitos son cruciales en el desarrollo de la adicción y la conducta adictiva^{2,4-6}. Los eventos neuroplásticos básicos tienen lugar en los circuitos de recompensa mesolímbicos, donde destacan el núcleo *accumbens* o estriado ventral, la corteza prefrontal y el área tegmental ventral mesencefálica, como se ha comentado.

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico de los trastornos por consumo de drogas

1. Tomar la droga en cantidades mayores o por más tiempo de lo que se debe
2. Querer dejar de usar la droga, pero no lograrlo
3. Pasar mucho tiempo buscando, consumiendo o recuperándose del consumo de la droga
4. Deseos compulsivos de usar la droga
5. No lograr hacer lo que debería en el trabajo, el hogar o la escuela debido al consumo de drogas
6. Seguir usando, incluso cuando causa problemas en las relaciones personales
7. Renunciar a actividades sociales, ocupacionales o recreativas importantes debido al consumo de drogas
8. Usar sustancias una y otra vez, incluso cuando te pone en peligro
9. Seguir usando, incluso cuando sabe que tiene un problema físico o psicológico que podría ser causado o agravado por la droga o drogas
10. Desarrollo de tolerancia, o necesitar más droga para obtener el efecto deseado
11. Desarrollo de síntomas de abstinencia, que pueden aliviarse tomando la droga

Estos criterios se basan en el DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)³.

Estas estructuras límbicas consolidan la conducta anormal, asociando (condicionamiento) numerosos eventos internos y externos con la recompensa derivada de la droga. Estos efectos condicionados son críticos en el desarrollo de la adicción, tanto en su fase activa de consumo como en su fase de abstinencia⁷. Dentro de los efectos neurobiológi-

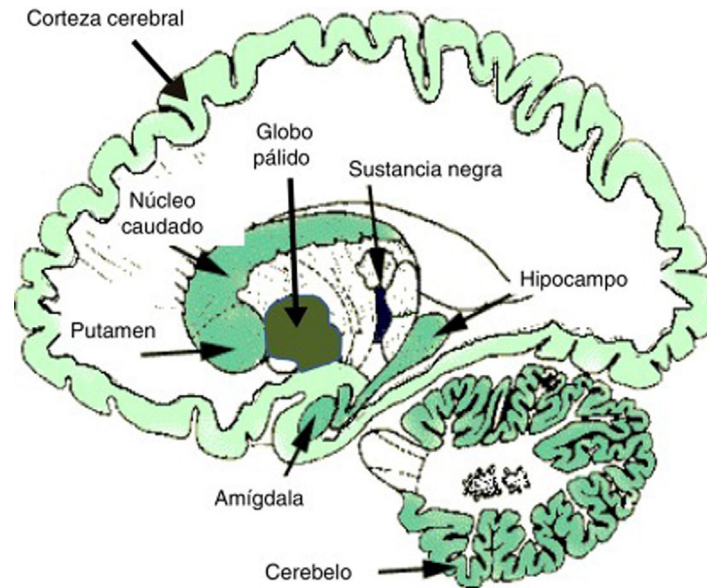


Figura 1 Densidad de localización de endocannabinoides en el cerebro humano. Un mayor tono de color indica mayor densidad de receptores de eCB.

Fuente: Modificado de Licciardi y Manfredi⁵⁴.

cos, los neurotransmisores dopamina, GABA y glutamato son fundamentales en la neuroplasticidad mesolímbica y es de destacar la creciente importancia de otros neuromensajeros como son los endocannabinoides (eCB). Se sabe que los eCB modulan la señal sináptica de modo retrógrado, sobre todo en las sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas, y participan de modo crucial en los fenómenos de neuroplasticidad sináptica. Los TCD se asocian a una disrupción de la normal plasticidad mediada por eCB. La [figura 1](#) muestra la densidad de localización de eCB en el cerebro humano.

Los endocannabinoides

El primer eCB descubierto fue la anandamida (N-araquidonil-etanolamina, AEA) y 2 años más tarde se descubrió el 2-araquidonil-glicerol (2-AG)^{8,9}. Se han identificado posteriormente otras moléculas con acción cannabinoide como el éter 2-araquidonil-glicerol, la N-araquidonil-dopamina, la virodamina, la N-homo-g-linoenoiletanolamina y la N-docosatetraenoiletanolamina¹⁰⁻¹³. Los eCB son de naturaleza lipídica, de modo que su almacenamiento vesicular en las sinapsis es imposible debido a su alta liposolubilidad. Por ello, se sintetizan a demanda desde precursores de membrana. Una vez que actúan, son rápidamente degradados por medio de recaptación —tanto por neuronas como por células gliales— y posterior hidrólisis^{14,15}.

Los eCB actúan sobre receptores específicos cannabinoideos, de los que destacan los tipos 1 y 2 (CB₁ y CB₂). En 1988 se describió el primer receptor cannabinoide en el cerebro, denominado CB₁¹⁶, se clonó en el ser humano¹⁷ y se identificó como perteneciente a la superfamilia de receptores de neurotransmisores acoplados a la proteína G. Luego se identificó otro receptor cannabinoide a nivel periférico, el receptor CB₂¹⁸, también perteneciente a la familia de receptores de membrana acoplados a proteína G. Los receptores

CB₂, con una homología global con los CB₁ del 44% (68% en las regiones transmembrana), se expresan en gran cantidad en linfocitos, lo que indica que este subtipo de receptores media la acción inmunomoduladora de los cannabinoideos. Aunque se ha descrito la localización cerebral del receptor CB₂ en células gliales¹⁹, podemos considerar que el principal receptor cannabinoide cerebral en las neuronas es el CB₁. Las proteínas CB₁ se expresan preferentemente sobre poblaciones neuronales del cerebro de mamíferos muy relacionadas con la adicción y los sistemas de recompensa. Los receptores cannabinoideos CB₁ se encuentran en una alta densidad en las neuronas del núcleo *accumbens*, estriado dorsal y cerebelo, lo que por otra parte explica las acciones tras su estimulación aguda (ataxia, dismetría e hipocinesia), así como en hipocampo y amígdala. En el resto de las áreas, como neocorteza, colículo superior y habénula, existe una cantidad moderada de estos receptores. Como se ha comentado, las drogas de abuso alteran la neuroplasticidad sináptica mediada por eCB tanto de corta duración como perdurable. En la [tabla 2](#) se presenta un esquema de los fenómenos de plasticidad sináptica involucrados en los TCD donde participan los eCB.

Endocannabinoides y neuroplasticidad de corta duración

Los eCB median la plasticidad de corta duración. Hay fenómenos de plasticidad de corta duración de carácter inhibitorio y otros de carácter desinhibidor. Entre los de carácter inhibitorio mediados por eCB destacan la supresión de la inhibición inducida por despolarización (DSI, en inglés, *depolarization-induced suppression of inhibition*) y la supresión de la excitación inducida por despolarización (DSE, *depolarization-induced suppression of excitation*), fenómenos que reducen la liberación sináptica de glutamato, GABA

Tabla 2 Fenómenos de plasticidad sináptica involucrados en los trastornos por consumo de drogas en los que participan los endocannabinoides

Plasticidad de corta duración

Supresión de la inhibición inducida por despolarización (DEE, siglas en inglés)
 Supresión de la excitación inducida por despolarización (DEI, siglas en inglés)
 Desinhibición perdurable de la actividad neuronal (DLL, siglas en inglés)
 Supresión de la liberación GABA en el hipocampo

Plasticidad perdurable

Depresión perdurable (*LDP*, siglas en inglés)
 Potenciación perdurable (*LTP*, siglas en inglés)
 Hipofrontalismo
 Sensibilización

o glicina²⁰⁻²². Ambas se basan en que la liberación de eCB tras la actividad sináptica inhibe la posterior entrada de calcio presináptica y la liberación de neurotransmisor (excitador o inhibitor), como se pone de manifiesto en el cerebelo²¹, hipocampo²⁰ o en los núcleos troncoencefálicos²². Los eCB inducen DSI y DSE a través de receptores CB₁, pues los antagonistas y agonistas CB₁ bloquean y estimulan, respectivamente, dichos fenómenos sinápticos^{20,23}. Los DSI se relacionan con la dependencia, pues la cafeína produce una gran alteración de la DSI mediada por GABA²⁴.

Entre los de carácter desinhibidor destacan la desinhibición de actividad neuronal, sobre todo en el núcleo estriado (DLL en inglés, *long lasting disinhibition*) mediada por eCB²⁵ y la llamada supresión de la liberación GABA en el hipocampo²⁶. Ambas están mediadas por receptores CB²⁵.

En el caso de la supresión de la liberación GABA en el hipocampo, la liberación de glutamato activa receptores de kainato que, a su vez, estimula la producción de eCB que suprimen la liberación presináptica de GABA²⁶ (fig. 2).

Los cambios de corta duración parecen ser mediados principalmente por el 2-AG²⁷. Los cambios sinápticos de corta duración duran pocos minutos, pero modifican la transmisión sináptica y pueden subyacer a cambios agudos hedónicos y motores causados por las drogas. Por ejemplo, el alcohol bloquea los fenómenos de DLL inducidos por eCB en el estriado dorsal, lo que se relaciona con la anormal respuesta motora²⁸. El alcohol altera el delicado balance excitación-inhibición en el estriado, mediado por eCB²⁸. Los fenómenos de DSI y DSE se alteran por las drogas en numerosas regiones relacionadas con la adicción, como el ATV, amígdala, estriado, hipocampo y neocorteza²⁹⁻³².

Endocannabinoides y neuroplasticidad perdurable

Los eCB participan en fenómenos de plasticidad perdurable, más duradera y estable en el engrama cerebral, como son la potenciación perdurable (LTP, en inglés, *long term potentiation*) y la depresión perdurable (LTD, en inglés, *long term depression*). La LTP y LTD son importantes para el establecimiento de la memoria y el aprendizaje, y las drogas modifican la neurofisiología normal de dichos procesos facilitando la consolidación de la adicción.

Los eCB participan principalmente en fenómenos de LTD. La LTD mediada por eCB tiene lugar tras un incremento transitorio de glutamato, que origina un aumento de la producción postsináptica de eCB que, a su vez, disminuye de modo prolongado la liberación de glutamato, como se observa en la figura 3³³. Este fenómeno se ha detectado

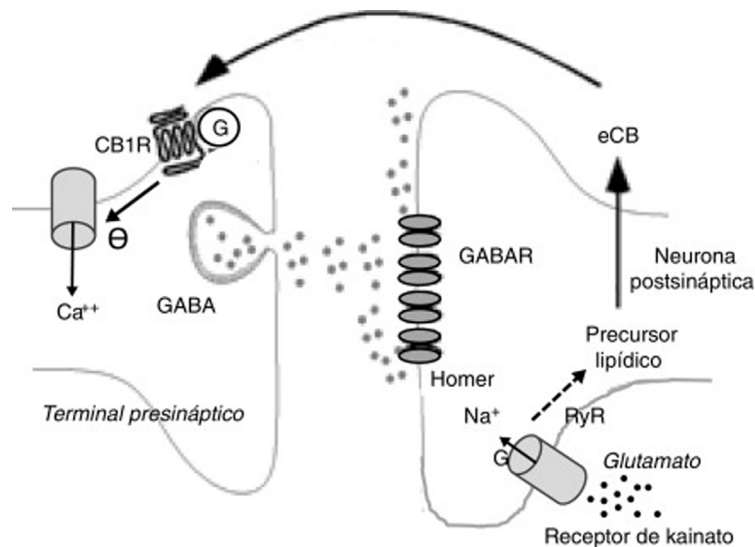


Figura 2 Fenómenos bioquímicos que suceden durante la supresión de la liberación GABA en el hipocampo mediada por endocannabinoides. La liberación de glutamato activa receptores de kainato postsinápticos, que inducen la entrada de sodio y la producción de endocannabinoides. Los endocannabinoides son liberados al espacio sináptico y actúan sobre receptores CB₁ unidos a proteínas G de terminales que liberan GABA. Ello induce la disminución de la entrada presináptica de calcio y una menor liberación de GABA. Ca⁺⁺: calcio; CB₁R: receptor CB₁; eCB: endocannabinoide; G: proteína G; GABAR: receptor de GABA; Na⁺: sodio.

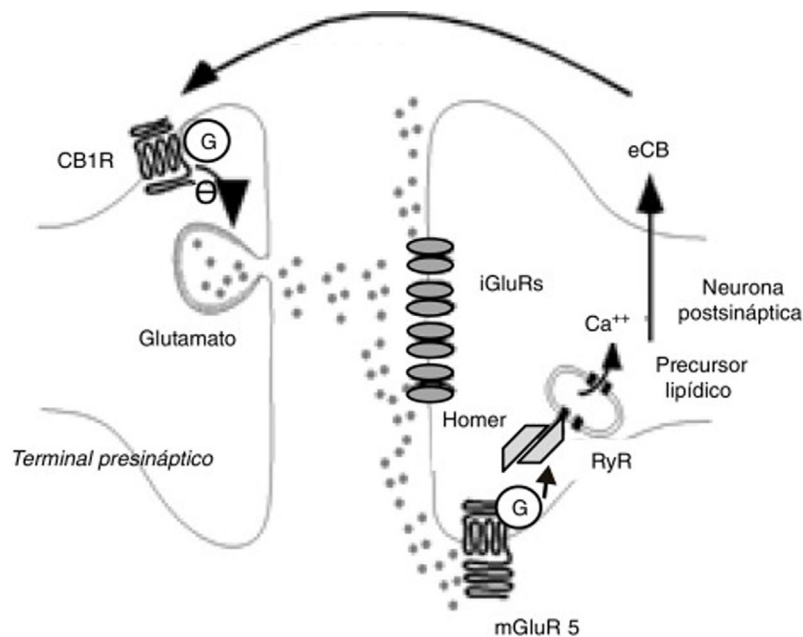


Figura 3 Fenómenos bioquímicos que suceden durante la depresión perdurable o LTD mediada por endocannabinoides. La liberación de glutamato activa receptores ionotrópicos y metabotrópicos de tipo 5 de glutamato postsinápticos. Estos últimos inducen la producción de endocannabinoides a través de proteínas Homer y receptores de rianodina de las vesículas y retículo citoplásmico que almacenan calcio. Los endocannabinoides son liberados al espacio sináptico y actúan sobre receptores CB₁ unidos a proteínas G de las terminales de glutamato. Ello induce una menor liberación de glutamato presináptico. Ca⁺⁺: calcio; CB₁R: receptor CB₁; eCB: endocannabinoide; G: proteína G; iGluR: receptores ionotrópicos de glutamato; mGluR5: receptores metabotrópicos de tipo 5 de glutamato; RyR: receptores de rianodina.

en diversas estructuras relacionadas con la adicción, como el núcleo *accumbens*, estriado dorsal, corteza prefrontal, amígdala, hipocampo y ATV. El eCB mediador principal de LTD es la AEA³⁴, pero en el hipocampo parece ser el 2-AG³⁵. Drogas como el δ 9-THC o la cocaína anulan la LTD inducida por eCB en el núcleo *accumbens*, al menos en modelos animales^{36,37}. El alcohol también bloquea los fenómenos de LTD inducidos por eCB, en este caso en el estriado dorsal²⁸. Las anfetaminas bloquean la LTD en la amígdala por medio de su acción endocannabinoide³⁸.

Otro fenómeno de plasticidad importante causado por las drogas es el hipofrontalismo. Así, en la corteza prefrontal hay que destacar la interacción entre dopamina (a través de receptores D2), los eCB, y diversas drogas de abuso que pueden originar hipoactividad dopaminérgica prefrontal³⁹. Esta hipoactividad prefrontal de dopamina adquiere cada vez más importancia en el desarrollo de la adicción y es el fundamento del hipofrontalismo⁴⁰. Cada vez hay más datos de que las áreas frontales, sobre todo en la zona prefrontal, preparan al sujeto para una adecuada respuesta al estrés agudo y la resiliencia al futuro estrés. Los eCB son mediadores clave en la actividad frontal, y su alteración por abuso de drogas modifica profundamente la respuesta y resiliencia del sujeto al estrés⁴¹.

Otro fenómeno de plasticidad de gran relevancia en el desarrollo de la adicción es la sensibilización adictiva, aunque en estos casos el papel de los eCB no es tan destacado⁴². La administración aguda de numerosas drogas incrementa la liberación de dopamina en las principales áreas del cir-

cuito mesolímbico, o sea, el ATV y el núcleo *accumbens*. Esta liberación se refuerza con el consumo crónico de la droga, lo que se denomina *sensibilización dopaminérgica*^{2,43,44}. Esto representa un hecho crucial de las drogas adictivas y diferencial respecto a reforzadores naturales (comida, bebida, actividad sexual), con los que no hay sensibilización dopaminérgica². La sensibilización se relaciona con LTP, y se sabe que diversas drogas como psicoestimulantes, opiáceos, etanol y nicotina originan fenómenos de LTP en el ATV⁴⁵⁻⁴⁷. Sin embargo, desde el punto de vista bioquímico, la sensibilización está mediada principalmente por aumento en la transmisión de glutamato, regulación al alza de receptores NMDA y de dopamina tipo D1, así como por hiperactividad de la vía de la proteína-quinasa A y el AMPc². Por todo ello, los eCB no juegan un papel relevante, y solo se conoce un papel claro de eCB en la sensibilización por opiáceos⁴⁸. De hecho, los eCB actúan sobre receptores tipo CB₁ localizados en las neuronas dopaminérgicas del ATV y median la sensibilización opiácea. La sensibilización a cocaína también se ha relacionado recientemente con los receptores CB₁ y, posiblemente, con eCB^{49,50}.

Por último, los eCB y los receptores CB₁ son importantes para los fenómenos de sensibilización incentivadora, que es la potenciación con el tiempo del papel reforzador de claves de lugar asociadas al consumo de la droga, tipo de condicionamiento que es también básico en el desarrollo de la adicción por abuso de drogas. Los eCB facilitan, por ejemplo, la asociación conductual a claves de lugar producida por cocaína⁵¹, nicotina⁵² y alcohol⁵³.

Conclusiones

El abuso de drogas origina una disrupción en la plasticidad sináptica de los circuitos cerebrales involucrados en el desarrollo de la adicción y en ello juega un destacado papel la alteración de la normal actividad endocannabinoide. La alteración endocannabinoide facilita los cambios anómalos cerebrales y el desarrollo de conductas adictivas que caracterizan a los TCD. Sin duda, el correcto conocimiento de todos estos fenómenos facilitará el desarrollo de terapéuticas basadas en la modulación de los eCB cerebrales, con el fin de paliar los devastadores efectos de los trastornos por consumo de drogas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se agradece la ayuda científica del doctor Fernando Rodríguez de Fonseca (IMABIS, Hospital Regional Universitario de Málaga). El trabajo se enmarca dentro de los estudios de la Red de Trastornos Adictivos (Subprograma RETICS, RD16/0001/0017, Instituto Carlos III).

Bibliografía

1. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.
2. Koob G, Le Moal M. Neurobiology of addiction. 1.ª edición Nueva York: Academic Press; 2005.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.ª edición Washington: American Psychiatric Association; 2013.
4. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565–98.
5. Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:844–58.
6. Lüscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: From molecular changes to circuit remodeling. *Neuron.* 2011;69:650–63.
7. Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Rev Neurol (Barc).* 2002;34:659–65.
8. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258:1946–9.
9. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:83–90.
10. Bisogno T, Melck D, Bobrov MY, Gretskaya NM, Bezuglov VV, De Petrocellis L, et al. N-acyl-dopamines: Novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J.* 2000;3:817–24.
11. Hanus L, Abu-Lafi S, Frideri E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, et al. 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:3662–5.
12. Huang SM, Bisogno T, Trevisani M, Al-Hayani A, De Petrocellis L, Fezza F, et al. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:8400–5.
13. Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:1020–4.
14. Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomelli F. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science.* 1997;277:1094–7.
15. Hillard CJ, Jarrahian A. The movement of N-arachidonylethanolamine (anandamide) across cellular membranes. *Chem Phys Lipids.* 2000;108(1-2):123–34.
16. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988;34:605–13.
17. Gerard C, Mollercau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J.* 1991;279:129–34.
18. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365:61–5.
19. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* 2006;1071:10–23.
20. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature.* 2001;410:588–92.
21. Kreitzer AC, Regehr WG. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron.* 2001;29:717–27.
22. Zugaib J, Leão RM. Enhancement of endocannabinoid-dependent depolarization-induced suppression of excitation in glycinergic neurons by prolonged exposure to high doses of salicylate. *Neuroscience.* 2018;376:72–9.
23. Soni N, Kohlmeier KA. Endocannabinoid CB1 receptor-mediated rises in Ca(2+) and depolarization-induced suppression of inhibition within the laterodorsal tegmental nucleus. *Brain Struct Funct.* 2016;221:1255–77.
24. Isokawa M. Caffeine-induced suppression of GABAergic inhibition and calcium-independent metaplasticity. *Neural Plast.* 2016;2016:1239629.
25. Adermark L, Lovinger DM. Frequency-dependent inversion of net striatal output by endocannabinoid-dependent plasticity at different synaptic inputs. *J Neurosci.* 2009;29:1375–80.
26. Lourenço J, Cannich A, Carta M, Coussen F, Mülle C, Marsicano G. Synaptic activation of kainate receptors gates presynaptic CB(1) signaling at GABAergic synapses. *Nat Neurosci.* 2010;13:197–220.
27. Jung KM, Mangieri R, Stapleton C, Kim J, Fegley D, Wallace M, et al. Stimulation of endocannabinoid formation in brain slice cultures through activation of group I metabotropic glutamate receptors. *Mol Pharmacol.* 2005;68:1196–202.
28. Clarke RB, Adermark L. Acute ethanol treatment prevents endocannabinoid-mediated long-lasting disinhibition of striatal output. *Neuropharmacology.* 2010;58(4-5):799–805.
29. Melis M, Pistis M, Perra S, Muntoni AL, Pillolla G, Gessa GL. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J Neurosci.* 2004;24:53–62.
30. Zhu PJ, Lovinger DM. Retrograde endocannabinoid signaling in a postsynaptic neuron/synaptic bouton preparation from basolateral amygdala. *J Neurosci.* 2005;25:6199–207.
31. Isokawa M, Alger BE. Ryanodine receptor regulates endogenous cannabinoid mobilization in the hippocampus. *J Neurophysiol.* 2006;95:3001–11.

32. Bodor AL, Katona I, Nyíri G, Mackie K, Ledent C, Hájos N, et al. Endocannabinoid signaling in rat somatosensory cortex: Laminar differences and involvement of specific interneuron types. *J Neurosci*. 2005;25:6845–56.
33. Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:283–306.
34. Gerdeman GL, Lovinger DM. Emerging roles for endocannabinoids in long-term synaptic plasticity. *Br J Pharmacol*. 2003;140:781–9.
35. Edwards DA, Kim J, Alger BE. Multiple mechanisms of endocannabinoid response initiation in hippocampus. *J Neurophysiol*. 2006;95:67–75.
36. Hoffman AF, Oz M, Caulder T, Lupica CR. Functional tolerance and blockade of long-term depression at synapses in the nucleus *accumbens* after chronic cannabinoid exposure. *J Neurosci*. 2003;23:4815–20.
37. Furgeaud L, Mato S, Bouchet D, Hémar A, Worley PF, Manzoni OJ. A single in vivo exposure to cocaine abolishes endocannabinoid-mediated long-term depression in the nucleus *accumbens*. *J Neurosci*. 2004;24:6939–45.
38. Huang YC, Wang SJ, Chiou LC, Gean PW. Mediation of amphetamine-induced long-term depression of synaptic transmission by CB1 cannabinoid receptors in the rat amygdala. *J Neurosci*. 2003;23:10311–20.
39. Chiu CQ, Puente N, Grandes P, Castillo PE. Dopaminergic modulation of endocannabinoid-mediated plasticity at GABAergic synapses in the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2010;30:7236–48.
40. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56:3–8.
41. Worley NB, Hill MN, Christianson JP. Prefrontal endocannabinoids, stress controllability and resilience: A hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;85:180–8.
42. Boutrel B. A neuropeptide-centric view of psychostimulant addiction. *Brit J Pharmacol*. 2008;154:343–57.
43. Shippenberg TS, Elmer GI. The Neurobiology of opiate reinforcement. *Crit Rev Neurobiol*. 1998;12:267–303.
44. Di Chiara G, Tanda G, Bassareo V, Pontieri F, Acquas E, Fenu S, et al. Drug addiction as a disorder of associative learning: Role of nucleus *accumbens* shell/extended amygdala. En: McGinty J. *Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala*. Nueva York: Annals NY Academy Sci; 1999. p. 461-485.
45. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*. 2001;411:583–7.
46. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*. 2003;37:577–82.
47. Borgland SL, Malenka RC, Bonci A. Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the ventral tegmental area: Electrophysiological and behavioral correlates in individual rats. *J Neurosci*. 2004;24:7482–90.
48. Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. *Eur J Neurosci*. 2000;12:4038–46.
49. Blanco E, Pavón FJ, Palomino A, Luque-Rojas MJ, Serrano A, Rivera P, et al. Cocaine-induced behavioral sensitization is associated with changes in the expression of endocannabinoid and glutamatergic signaling systems in the mouse prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(1.):pii:pyu024.
50. Blanco E, Galeano P, Palomino A, Pavón FJ, Rivera P, Serrano A, et al. Cocaine-induced behavioral sensitization decreases the expression of endocannabinoid signaling-related proteins in the mouse hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:477–92.
51. Gerdeman GL, Schechter F J.B., French ED. Context-specific reversal of cocaine sensitization by the CB1 cannabinoid receptor antagonist rimonabant. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:2747–59.
52. Aydin C, Oztan O, Isgor C. Long-term effects of juvenile nicotine exposure on abstinence-related social anxiety-like behavior and amygdalar cannabinoid receptor 1 (CB1R) mRNA expression in the novelty-seeking phenotype. *Behav Brain Res*. 2012;228:236–9.
53. Henderson-Redmond AN, Guindon J, Morgan DJ. Roles for the endocannabinoid system in ethanol-motivated behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:330–9.
54. Licciardi F, Manfredi M. Disponible en: <http://flipper.diff.org/app/pathways/1814>.