

## Efectos del ozono sobre la capacidad de memoria en ratas alcohólicas en abstinencia

Effects of ozone on memory capacity in alcoholic rats undergoing abstinence

María Teresa Díaz Soto<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4663-0879>

María de los Angeles Bécquer<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9106-9000>

Maité Casanova Orta<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8590-6332>

Irene Alonso Camaraza<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5409-831X>

José Miguel Calderín Miranda<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0310-6949>

Olga Sonia León Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9468-9173>

<sup>1</sup>Universidad de la Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Artemisa. Cuba

\* Autor de correspondencia: [teresads@ifal.uh.cu](mailto:teresads@ifal.uh.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Abstinencia Alcohólica es la expresión clínica de la interrupción brusca o disminución de la ingesta de alcohol en un paciente con dependencia física. Produce desequilibrio neuronal dopaminérgico asociado a importantes trastornos conductuales.

**Objetivo:** Evaluar los efectos del ozono sobre la capacidad de memoria en ratas alcohólicas en abstinencia con manipulación de bromocriptina.

**Métodos:** Se utilizó ozono médico (1mg/kg vía rectal, 15 sesiones) en un modelo de alcoholismo en ratas Lewis durante la abstinencia. Se realizó manipulación farmacológica de los receptores dopaminérgicos con bromocriptina (5mg/kg ip). Se aplicó la prueba conductual Laberinto Acuático de Morris en cada etapa del diseño experimental.

**Resultados:** Se observó una disminución del tiempo de latencia en el Laberinto Acuático de Morris en las ratas alcohólicas ozonizadas con respecto a las no ozonizadas. Esto demostró los efectos del ozono como regulador de la transmisión dopaminérgica aún en condiciones extremas de abstinencia alcohólica, provocadas por la administración de bromocriptina.

**Conclusiones:** El ozono disminuyó las afectaciones de memoria relacionadas con la abstinencia alcohólica, aún en condiciones de desequilibrio neuronal reforzado por un agonista dopaminérgico.

**Palabras clave:** abstinencia alcohólica; ozono; dopamina; estrés oxidativo; memoria.

## ABSTRACT

**Introduction:** Alcohol Withdrawal Syndrome is the clinical expression of the abrupt interruption or decrease of alcohol intake in a patient with physical dependence. It produces dopaminergic neuronal imbalance associated with important behavioral disorders.

**Objective:** To evaluate the effects of ozone on memory capacity in alcoholic rats in abstinence with bromocriptine manipulation.

**Methods:** Medical ozone (1mg/kg rectally, 15 sessions) was used in a Lewis rat model of alcoholism during withdrawal. Dopaminergic receptors were manipulated with bromocriptine (5mg/kg ip). The Morris Water Maze behavioral test was applied at each stage of the experimental design.

**Results:** Within the Morris Water Maze, the latency time decreased in ozonated alcoholic rats with respect to non-ozonated rats. This demonstrated the effects of ozone as a regulator of dopaminergic transmission even under extreme conditions of alcohol withdrawal elicited by bromocriptine administration.

**Conclusions:** Ozone reduced alcohol withdrawal-related memory impairments under conditions of neuronal imbalance reinforced by a dopaminergic agonist.

**Keywords:** alcohol withdrawal; ozone; dopamine; oxidative stress; memory.

Recibido: 20/02/2021

Aceptado: 23/09/2021

## Introducción

Las adicciones constituyen uno de los problemas de la sociedad contemporánea y merecen un profundo análisis científico por sus factores sociales condicionantes y sus consecuencias.<sup>(1)</sup> El alcoholismo, como caso particular, se encuentra generalizado y abre la brecha a otras sustancias adictivas.<sup>(2,3)</sup> Cuando el consumo se ha detenido, el Síndrome de Abstinencia Alcohólica (SAA) resulta un criterio de diagnóstico para determinar la dependencia.<sup>(4,5)</sup> Los efectos directos del etanol sobre el sistema nervioso central provocan desequilibrio neuronal y alteraciones conductuales que se prolongan durante el SAA.<sup>(3)</sup>

La ingestión crónica de alcohol puede desembocar en condiciones de desequilibrio redox, resultado de la formación, a través del metabolismo, de una excesiva cantidad de radicales libres, acetaldehído, oxidación de proteínas y lípidos, y otros productos altamente reactivos.<sup>(5)</sup> La ozonoterapia normaliza el balance entre la oxidación y el sistema de defensa antioxidante; por ello varios autores refieren los beneficios de su empleo en el tratamiento de múltiples enfermedades, incluida la abstinencia alcohólica.<sup>(6,7,8)</sup>

El uso de modelos animales ha esclarecido los mecanismos neuroquímicos producidos por el consumo de una sustancia adictiva.<sup>(2)</sup> La manipulación farmacológica de los receptores asociados al desarrollo de una adicción resulta un punto clave. La bromocriptina se ha utilizado en estudios experimentales con roedores, y ha posibilitado entender la transmisión dopaminérgica en estados patológicos y en posibles terapias de dicha neurotransmisión.<sup>(9,10,11,12)</sup> El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar los efectos del ozono sobre la capacidad de memoria en ratas alcohólicas en abstinencia con manipulación de bromocriptina.

## Métodos

Se desarrolló un estudio experimental a partir de un patrón de abstinencia alcohólica para evaluar los efectos del ozono (O<sub>3</sub>) sobre la capacidad de memoria y aprendizaje. Se utilizó un modelo de manipulación farmacológica para observar la repercusión del O<sub>3</sub> sobre la conducta ante un agonista dopaminérgico y revisar los mecanismos neuroquímicos asociados a la incidencia del O<sub>3</sub> médico sobre el alcoholismo.

Los procedimientos con animales se realizaron según lo establecido por la unidad de gestión de la calidad del Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas (CEIEB). Se utilizaron ratas machos de la línea Lewis, con un peso entre 250 y 300 g, provenientes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), La Habana, Cuba. El modelo de abstinencia alcohólica se basó en el reporte de un estudio anterior.<sup>(13)</sup> Los animales se mantuvieron en una habitación climatizada (20 ± 2 °C), expuestos a un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. Recibieron agua o etanol, y pienso, de forma controlada. Se establecieron dos grupos de experimentación: el grupo I o control (n = 10) y el grupo II o etanol (n = 10). Al grupo tratado con etanol se le administraron 60 ml por día de la siguiente forma:

- Etanol al 10 %\_\_\_\_durante 2 semanas desde el día 16 hasta el día 30
- Etanol al 20 %\_\_\_\_durante 2 semanas desde el día 31 hasta el día 45
- Etanol al 30 %\_\_\_\_durante 2 semanas desde el día 46 hasta el día 60
- Etanol al 40 %\_\_\_\_durante 2 semanas desde el día 61 hasta el día 75

El consumo de agua/etanol y de pienso se midió en días alternos a lo largo del estudio (105 días). Registrados estos datos, se completó el volumen de agua y los gramos de comida a los valores establecidos, 60 ml y 45 g, respectivamente. Teniendo en cuenta que los parámetros conductuales pudieran afectarse por el etanol, se sometieron los grupos experimentales a una etapa de entrenamiento o aprendizaje.

Los animales se ubicaron en “cajas hogar” (uno por caja). Al grupo control se le administraron 60 ml de agua por día. El grupo etanol se sometió a las mismas condiciones y se le suministró *ad libitum*, simultáneamente, a dos concentraciones, 10 % y 40 %, durante dos semanas (desde el día 76 hasta el 90). En esta etapa se comprobó el estado alcohólico a partir de la preferencia de los animales en estudio. Se le retiró abruptamente el etanol durante dos semanas, desde el día 91 hasta el 105. El comportamiento de los grupos experimentales demostró la necesidad o no de las ratas de consumir alcohol.

Se realizaron cuatro sesiones de entrenamiento en el Laberinto Acuático de Morris<sup>(14)</sup> antes de administrar el etanol. En cada sesión se efectuaron ocho pruebas con cada animal, excepto el primer día que se hicieron cinco. La posición de entrada al agua varió aleatoriamente para cada jornada. La rata disponía de 30 segundos para encontrar la plataforma sumergida, si transcurrido ese tiempo no lograba localizarla, se le conducía hasta ella, y podía permanecer sobre la plataforma 15 segundos entre cada intento. Al culminar el período de entrenamiento, se hizo una evaluación de la tarea pasadas 24 horas y se colocó a cada animal en una posición de entrada al agua diferente a las anteriores para determinar la latencia de escape.

El consumo crónico de alcohol provocó importantes afectaciones en la conducta, especialmente cuando el desequilibrio dopaminérgico se reforzó. Se seleccionaron los animales con menor latencia de escape en la etapa de entrenamiento, lo cual indicaba mayor capacidad de memoria y aprendizaje; en cambio, los que demoraron en localizar la plataforma se excluyeron, pues carecían de las condiciones para someterse al entrenamiento.

Para evaluar los efectos del O<sub>3</sub> sobre la conducta en la abstinencia alcohólica se desarrolló el modelo desde sus etapas iniciales y se siguió la estrategia mencionada anteriormente. El O<sub>3</sub> se generó a partir del O<sub>2</sub> médico mediante el OZOMED, equipo producido por el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (La Habana, Cuba); y constituyó alrededor del 3 % de la mezcla O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>. La dosis de O<sub>3</sub> en el estudio se seleccionó sobre la base de la empleada en la clínica, teniendo en cuenta el factor de conversión interespecie. Se administraron 15 cada 24 horas, vía rectal. Se insuflaron 5 ml a cada rata a una concentración de 50mg/l, lo que se correspondió con la dosis, según el peso de los animales, de 1mg/kg.

La descripción de los grupos de tratamiento y las dosis empleadas se presentan en la tabla 1. Su selección se llevó a cabo a partir de los resultados de estudios precedentes.<sup>(6,7,8)</sup>

Tabla - Grupos de tratamiento y dosis

Grupos	Dosis
Control (Agua) (n= 5)	Control (no alcohólico).
ET-OH (n = 5)	Control positivo alcohólico.
O <sub>3</sub> +ET-OH (n = 5)	Control positivo alcohólico tratado con O <sub>3</sub> vía rectal, 15 tratamientos, dosis 1 mg/kg cada 24 horas.
O <sub>2</sub> +ET-OH (n = 5)	Control positivo alcohólico tratado con O <sub>2</sub> vía rectal, 15 tratamientos dosis 1mg/kg cada 24 horas.

Se aplicaron por vía intraperitoneal 5mg/kg de bromocriptina, el último día del estudio (día 98), 30 minutos antes de introducirse en el Laberinto Acuático de Morris. En los datos experimentales, después de un análisis exploratorio, se detectaron puntos aberrantes (*outliers*). También se estimaron parámetros descriptivos como media y desviación estándar. Para determinar diferencias entre grupos se utilizó un ANOVA de clasificación simple, seguido de un ensayo de comparación de medias (Student-Newman-Keuls), y la prueba t de Student o un ANOVA bidireccional, junto con la prueba de comparación múltiple de Bonferroni, según correspondiera. El nivel empleado de significación estadística resultó de 95 %. Los datos se procesaron con el paquete estadístico STATISTICA versión 6.0 para WINDOWS.

## Resultados

El grupo etanol no presentó contradicciones ( $p < 0,05$ ) en el volumen de solución alcohólica (10 %-40 %) consumido durante la inducción del alcoholismo (56 días). En la etapa de tolerancia farmacológica, hubo un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) del consumo de la solución etílica más concentrada (40 %), lo cual indicó la preferencia de las ratas en estudio por el etanol (fig. 1).

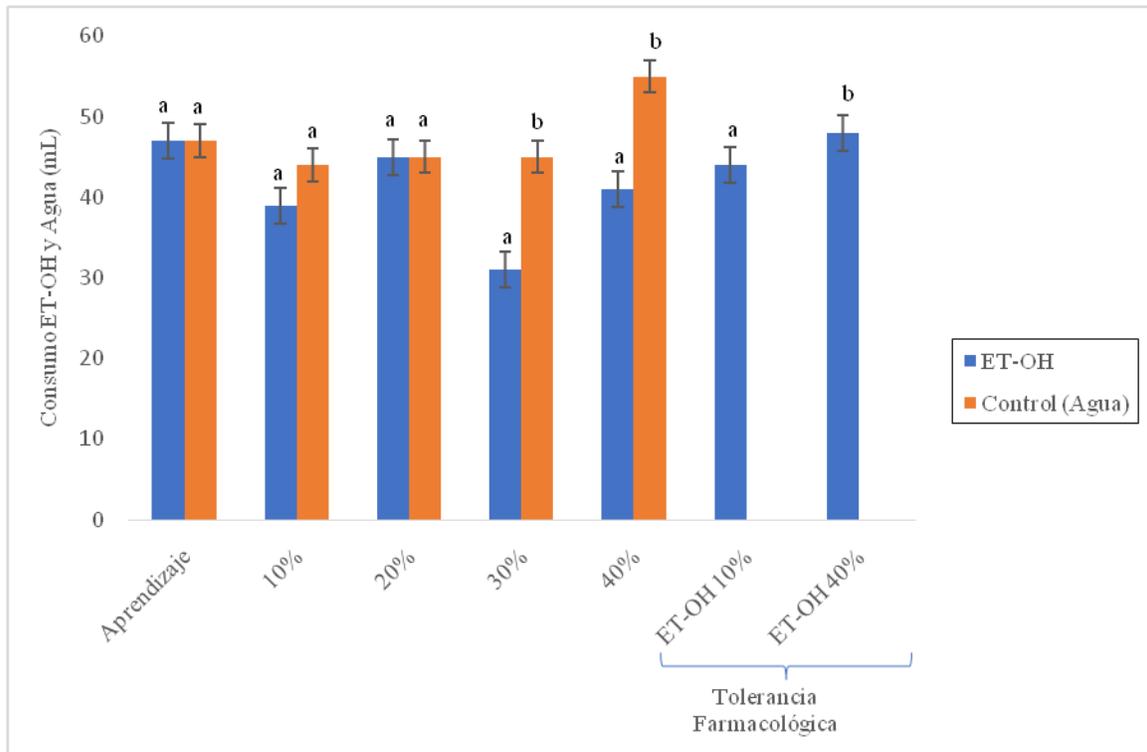
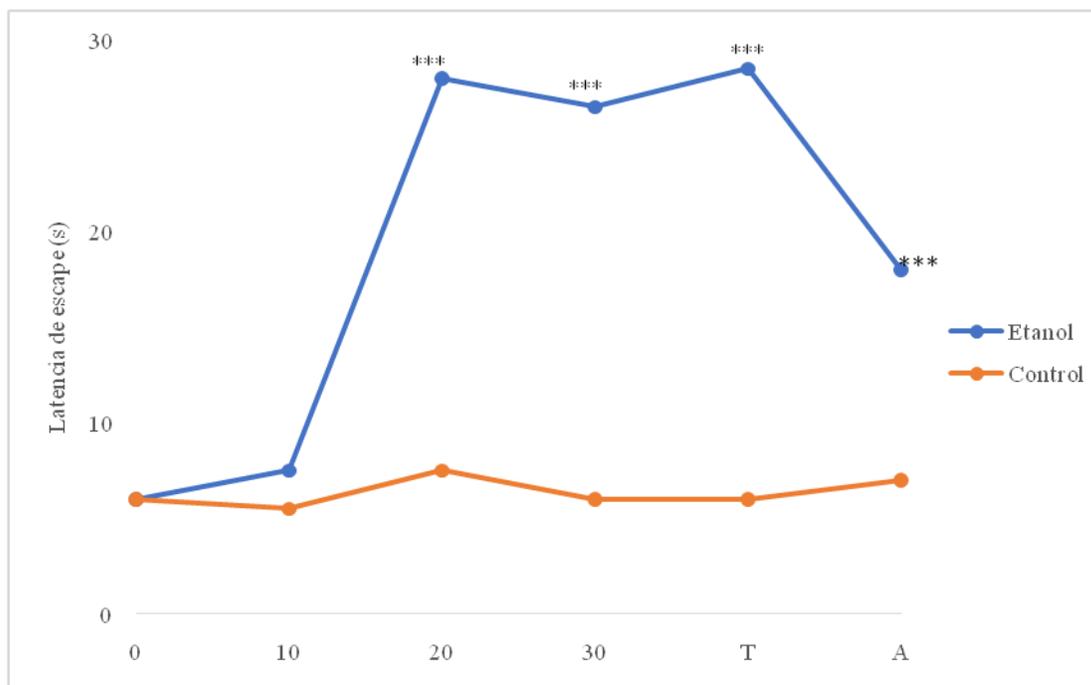


Fig. 1 - Consumo de etanol o agua durante la inducción de alcoholismo en ratas.

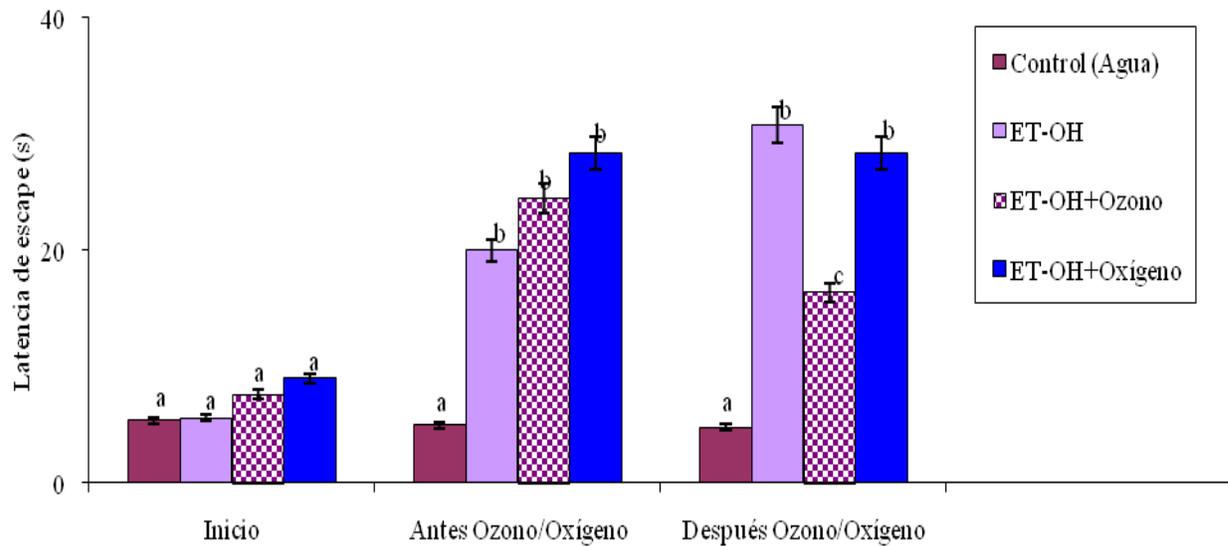
Al comparar el comportamiento del grupo etanol con respecto al control, en cuanto a la latencia de escape, se apreciaron contrastes importantes del 20 % (grupo etanol:  $27 \pm 2,0$  s y grupo control:  $13 \pm 1,0$  s) para todas las concentraciones estudiadas, así como en las etapas de tolerancia (T) y abstinencia (A) (fig. 2). Estos resultados indicaron que las ratas alcoholizadas redujeron su capacidad de localizar la plataforma, lo que las obliga a permanecer más tiempo nadando. Al consumir alcohol al 20 % aumentaron su permanencia en el agua hasta la etapa de tolerancia farmacológica.



**Fig. 2** - Comportamiento de la latencia de escape en el Laberinto Acuático de Morris durante la administración de etanol, y en las etapas de tolerancia farmacológica y abstinencia.

La latencia de escape se midió al culminar los 10 días de cada tratamiento con las dosis incrementadas de etanol (10, 20 y 30 %) y 10 días posteriores en la etapa de tolerancia y abstinencia. La prueba de ANOVA bidireccional reveló diferencias significativas entre los grupos experimentales,  $F(60,65) = 20,56$ ,  $p < 0,0001$ ; y las etapas  $F(936, 9) = 48,36$ ,  $p < 0,0001$ ; la interacción entre los parámetros del ensayo resultó de  $F(69, 47) = 23,55$ ,  $p < 0,0001$ . El análisis *a posteriori* mediante la prueba de Bonferroni mostró discrepancias ( $p < 0,0001$ ) a partir de la administración del etanol al 20 %.

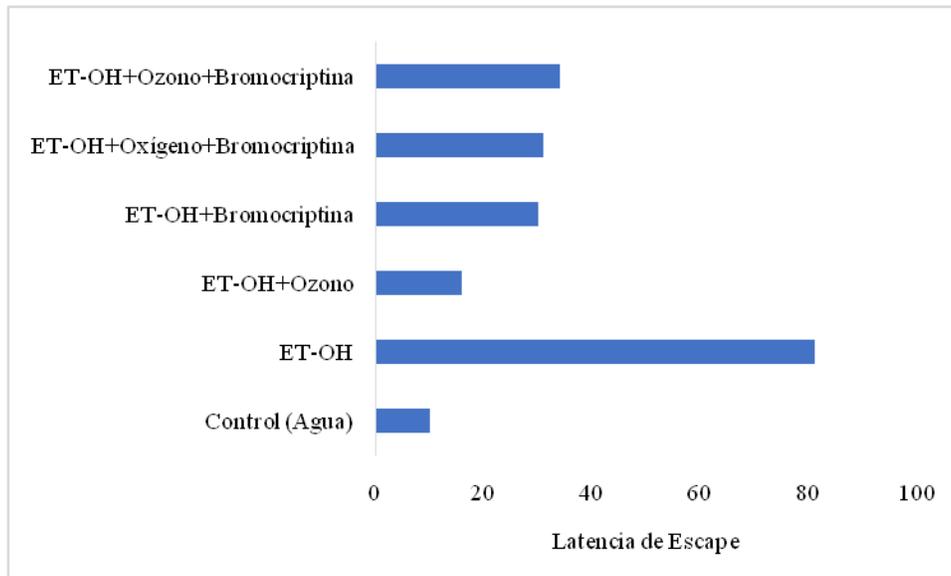
El estrés oxidativo se reconoce como una entidad patogénica en el alcoholismo, y el  $O_3$ , a través de un mecanismo de pre/poscondicionamiento oxidativo, preserva los sistemas de defensa antioxidante endógenos; por tanto, se investigaron los efectos del poscondicionamiento oxidativo (PostOx) con  $O_3$  en el modelo de alcoholismo crónico inducido. En los grupos que consumieron etanol se incrementó la latencia de escape ( $25 \pm 3,0$  s) con respecto al grupo control ( $5 \pm 2,0$  s); sin embargo, después de la aplicación del  $O_3$  en las ratas alcoholizadas disminuyó el tiempo de latencia ( $15 \pm 2,0$  s) con respecto a los grupos que consumieron etanol y no se ozonizaron ( $27 \pm 1,0$  s) (fig. 3).



*Legenda:* Inicio: antes del comienzo de los tratamientos; Antes de ozono/oxígeno: Etapa al final de la tolerancia y antes de la abstinencia (se suprime el suministro de etanol y se sustituye por agua); Después de ozono/oxígeno: corresponde al final del PostOx con O<sub>3</sub>, fin de la abstinencia y el experimento (105 días).

**Fig. 3** - Latencia de escape según Laberinto Acuático de Morris.

El tratamiento con O<sub>3</sub> mejoró el estado de la memoria espacial, ya que redujo en un 80 % la latencia de escape con respecto al grupo etanol. Las ratas tratadas con bromocriptina también mejoraron su retentiva, con relación al grupo etanol, pero el tiempo invertido en la localización de la plataforma sumergida superó al de las ratas sometidas al PostOx. Cuando al grupo O<sub>3</sub> se le administró bromocriptina, la memoria espacial ( $34 \pm 3$  s) no se modificó con respecto al grupo etanol + bromocriptina ( $30 \pm 1,9$  s), pero desapareció la mejoría del PostOx sobre la memoria espacial ( $16 \pm 2,5$  s) (fig. 4).



**Fig. 4** - Influencia de la bromocriptina sobre los efectos del PostOx en el Laberinto Acuático de Morris después de dos semanas de abstinencia alcohólica.

## Discusión

El consumo de etanol a diferentes concentraciones demostró la tendencia de los grupos experimentales a adquirir la conducta adictiva. Esto se debe a que el consumo crónico exige dosis específicas para conseguir un efecto similar.<sup>(1,5)</sup> Los resultados en el Laberinto Acuático de Morris se correspondieron con los de pacientes alcohólicos con el sistema nervioso central dañado, específicamente la capacidad de recordar, conocida como “laguna mental”.<sup>(3)</sup>

La afectación en la transmisión dopaminérgica constituyó uno de los mecanismos neuropatológicos observado en las ratas alcohólicas. La señal dopaminérgica facilita el reconocimiento de eventos, el aprendizaje de las respuestas conductuales y, en algunos casos, la repetición de estas.<sup>(15)</sup> La disminución de la latencia de escape, a partir de la etapa de tolerancia farmacológica, se correspondió con la tolerancia conductual, relacionada con mecanismos de neuroadaptación característicos de las adicciones. No obstante, la latencia de escape no resultó igual al control lo que indicó dificultades de la memoria.

En el alcoholismo se desencadenan respuestas relacionadas con la sobreestimulación de receptores dopaminérgicos del tipo 1, que involucran efectos sobre la transcripción genética al sintetizar nuevas proteínas (receptores dopaminérgicos y glutamatérgicos), y permiten un comportamiento de

neuroadaptación a la sustancia consumida (etanol) y al medio (el Laberinto Acuático de Morris).<sup>(16,17,18,19,20)</sup>

La disminución de la latencia de escape del grupo tratado con etanol, al recibir bromocriptina, sugirió que, después de dos semanas de abstinencia alcohólica, predominó la liberación de dopamina, la cual activa los receptores de mayor afinidad (D<sub>2</sub>) asociados a la excitabilidad neuronal y la depresión de largo término de la sinapsis excitatoria.<sup>(11,20)</sup> La bromocriptina exógena promovió un aumento de las concentraciones de dopamina, que sensibiliza los receptores de más baja afinidad (D<sub>1</sub>). Este efecto, unido al carácter de agonista parcial D<sub>1</sub> de la bromocriptina, potenció las regiones del cerebro involucradas con la memoria espacial, en analogía con otras investigaciones que han señalado que la activación de D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> modulan las funciones cognoscitivas y motoras.<sup>(10,11)</sup>

Los efectos del PostOx demostraron que las acciones reguladoras del O<sub>3</sub> favorecen la señalización mediada por los neurotransmisores dopamina/glutamato. La desaparición de estos beneficios con la bromocriptina (etanol+O<sub>3</sub>+bromocriptina) indicaron una interacción negativa entre la activación de los receptores dopaminérgicos y los mecanismos de acción del O<sub>3</sub>, asociados con la mejoría de la memoria, luego de dos semanas de abstinencia alcohólica.

La administración exógena de bromocriptina representó una sobreestimulación de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>1</sub>, lo cual desacopla, parcialmente, los eventos relacionados con la interacción funcional dopamina/glutamato y disminuye los efectos positivos del O<sub>3</sub> sobre la memoria.<sup>(12,21)</sup> Se ha reconocido la conexión entre los receptores metabotrópicos del glutamato (mGlu) del grupo I y los receptores NMDA, en la plasticidad neuronal.<sup>(11,22,23,24)</sup> En este sentido, los metabolitos redox, generados durante el metabolismo del O<sub>3</sub>, condicionan la funcionabilidad de la sinapsis glutamatérgica vinculada con la activación de los receptores NMDA.

La mejoría de la memoria espacial después del PostOx se debe a la capacidad del O<sub>3</sub> de incrementar, indirectamente, la función del receptor NMDA. Este efecto está condicionado porque el O<sub>3</sub> regula el balance antioxidante-prooxidante.<sup>(6,7,8)</sup> Además, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y otros peróxidos pueden inhibir fosfatasa y preservar la fosforilación del receptor NMDA del glutamato, esencial para su actividad.<sup>(25)</sup> Los receptores mGlu del grupo I desempeñan un papel central en la inducción y el mantenimiento de la plasticidad sináptica;<sup>(17,21)</sup> regulan la potenciación de largo término por mecanismos postsinápticos, gracias a su acoplamiento positivo con las funciones del receptor NMDA; de ahí que la activación de estos receptores incremente la función del receptor NMDA.<sup>(22,23,26)</sup>

Las fosfatasa poseen un residuo cisteína conservado en sus dominios catalíticos para una actividad completa. Este dominio catalítico necesita permanecer en su forma reducida lo que se logra en un medio con un apropiado balance redox.<sup>(25)</sup> Al considerar que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inhibe las fosfatasa, la existencia de esta ERO, derivada del metabolismo del O<sub>3</sub>, mantendría la fosforilación del receptor NMDA y sus funciones, relacionadas con la plasticidad neuronal, en correspondencia con los resultados experimentales. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y otros peróxidos interaccionan con los componentes esenciales del mecanismo de activación de la sinapsis glutamatérgica, no comprometidos con el sitio de enlazamiento del agonista/antagonista, pero en presencia del glutamato. Este mecanismo hipotético para el O<sub>3</sub>, sobre la plasticidad neuronal, cumpliría con la definición de modulador alostérico positivo.

El presente estudio solo empleó la prueba conductual para la evaluación del estado neuronal, un método indirecto para dichos fines. Se debió usar una técnica capaz de determinar el comportamiento real de los neurotransmisores involucrados. El PostOx con O<sub>3</sub> provocó un restablecimiento de la memoria espacial durante la abstinencia alcohólica, aún en condiciones de desafío farmacológico (estimulación de la transmisión dopaminérgica).

## Referencias bibliográficas

1. Rebolledo D, Granados DL, González PO. Perspectivas del síndrome de supresión ética: tratamiento a la mexicana. *Med Int Méx.* 2018;34(4):582-93. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i4.2086>
2. García MP, Roger C, de la Rubia JE, Aguilar MA. Modelos animales de adicción a las drogas. *Adicc.* 2017 [acceso 13/12/2020];29(4):278-92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2891/289153037007.pdf>
3. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, Natavio A, Cadiz M, Winegardner JE. Treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother.* 2016;50(5):389-401. DOI: <https://doi.org/10.1177/1060028016629161>
4. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochr Datab Syst Rev.* 2017;8(8):CD008502. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008502.pub5>
5. Díaz MT, Calderín JM. Síndrome de abstinencia alcohólica: Resultado del estrés oxidativo y desequilibrio neuronal. Estado del arte. *Rev Biomed.* 2020;31(2):96-107. DOI: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v31i2.722>

6. Jiang B, Su Y, Chen Q, Dong L, Zhou W, Li H, *et al.* Protective effects of ozone oxidative postconditioning on long-term injury after renal ischemia/reperfusion in rat. *Transplant Proced.* 2020;52(1):365-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.10.004>
7. Meng W, Xu Y, Li D, Zhu E, Deng L, Liu Z, *et al.* Ozone protects rat heart against ischemia-reperfusion injury: A role for oxidative preconditioning in attenuating mitochondrial injury. *Biomed Pharmacother.* 2017;88:1090-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.151>
8. Díaz MT, Fraga A, Dranguet J, Bécquer MA, Casanova M, Calderín JM, *et al.* El ozono médico sobre el GABA, el glutamato y la aldehído deshidrogenasa 2 cerebral en ratas alcohólicas en abstinencia. *Rev Biomed.* 2021;32(1):43-53. DOI: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v32i1.829>
9. Furigo IC, Suzuki MF, Oliveira JE, Ramos-Lobo AM, Teixeira PDS, Pedroso JA, *et al.* Suppression of prolactin secretion partially explains the antidiabetic effect of bromocriptine in ob/ob mice. *Endocrinol.* 2018;160(1):193-204. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00629>
10. Cameron IGM, Wallace DL, Al-Zughoul A, Kayser AS, D'Esposito M. Effects of tolcapone and bromocriptine on cognitive stability and flexibility. *Psychopharmacol.* 2018;235(4):1295-305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4845-4>
11. MacQueen DA, Young JW. The D2-family receptor agonist bromocriptine but, not nicotine, reverses NMDA receptor antagonist-induced working memory deficits in the radial arm maze in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2020;168:107159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107159>
12. Ouachikh O, Chassain C, Pagès G, Durif F, Hafidi A. mGlu5 receptor antagonist blocks bromocriptine-induced conditioned place preference in bilateral mesolimbic-lesioned rat. *Behav Brain Res.* 2017;317:301-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.030>
13. Kamenetzky GV, Mustaca AE. Modelos animales para el estudio del alcoholismo. *Ter Psicol.* 2005 [acceso 12/01/2019];23(1):65-72. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=78523107>
14. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc.* 2006;1(2):848-58. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>

15. Weafer J, Fillmore MT. Comparison of alcohol impairment of behavioral and attentional inhibition. *Drug Alcohol Depend.* 2012;126(1-2):176-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.05.010>
16. Ramos A, Kölldorfer J, Paolo E, Zeidler M, Schmid G, Ferraguti F. An appraisal of the influence of the metabotropic glutamate 5 (mGlu5) receptor on sociability and anxiety. *Front Mol Neurosci.* 2019;12(30). DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00030>
17. Crupi R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S. Role of metabotropic glutamate receptors in neurological disorders. *Front Mol Neurosci.* 2019;12(20). DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020>
18. Luoni A, Gass P, Brambilla P, Ruggeri M, Riva MA, Inta D. Altered expression of schizophrenia-related genes in mice lacking mGlu5 receptors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;268(1):77-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0728-z>
19. Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2017;57:1041-8. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-160763>
20. Suh Y, Noh SJ, Lee S, Suh BK, Lee SB, Choi J, *et al.* Dopamine D1 receptor (D1R) expression is controlled by a transcriptional repressor complex containing DISC1. *Mol Neurobiol.* 2019;56:6725-35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1566-6>
21. Bikbaev A, Manahan D. Metabotropic glutamate receptor, mGlu5, regulates hippocampal synaptic plasticity and is required for tetanisation-triggered changes in theta and gamma oscillations. *Neuropharmacol.* 2017;115:20-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.06.004>
22. Franchini L, Carrano N, Di Luca M, Gardoni F. Synaptic gluN2A-containing NMDA receptors: from physiology to pathological synaptic plasticity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1538. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21041538>
23. Soler O, Torres O, Bernard F, Maldonado L, Hernández A, Porter JT. Plasticity of NMDA receptors at ventral hippocampal synapses in the infralimbic cortex regulates cued fear. *eNeuro.* 2019;6(2):ENEURO.0354-18.2019. DOI: <https://doi.org/10.1523/eneuro.0354-18.2019>
24. Carvajal FJ, Mattison HA, Cerpa W. Role of NMDA receptor-mediated glutamatergic signaling in chronic and acute neuropathologies. *Neural Plast.* 2016;2016:2701526. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2701526>

25. Batakliiev T, Georgiev V, Anachkov M, Rakovsky S, Zaikov GE. Ozone decomposition. *Interdiscip Toxicol.* 2014;7(2):47-59. DOI: <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0008>

26. Postnikova TY, Zubareva OE, Kovalenko AA, Kim KK, Magazanik LG, Zaitsev AV. Status epilepticus impairs synaptic plasticity in rat hippocampus and is followed by changes in expression of NMDA receptors. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(3):282-90. DOI: <https://doi.org/10.1134/s0006297917030063>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

*Conceptualización:* María Teresa Díaz Soto.

*Curación de contenidos y datos:* María Teresa Díaz Soto y María de los Angeles Bécquer.

*Análisis formal:* Irene Alonso Camaraza.

*Investigación:* María de los Angeles Bécquer, Maité Casanova Orta y José Miguel Calderín Miranda.

*Metodología:* María Teresa Díaz Soto.

*Administración del proyecto:* Olga Sonia León Fernández.

*Recursos materiales:* Maité Casanova Orta.

*Supervisión:* Olga Sonia León Fernández.

*Validación:* María de los Angeles Bécquer.

*Visualización:* José Miguel Calderín Miranda.

*Redacción - borrador original:* José Miguel Calderín Miranda.

*Redacción - revisión y edición:* María Teresa Díaz Soto y Olga Sonia León Fernández.

