









Efecto de *Spirulina maxima* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *albinus*

Effect of *Spirulina maxima* on spatial memory in *Rattus norvegicus* var. *albinus*

Juan Luis Rodríguez Vega^{1*} , Richard Fredy García Ishimine¹ , Jorge Luis Campos Reyna¹ 
Davis Alberto Mejía Pinedo¹ , Miryam Griselda Lora Loza¹ , Wilmer Leoncio Calderón Mundaca² 

¹Universidad Nacional de Trujillo, Escuela de Post Grado. Trujillo, Perú.

²Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Facultad de Ciencias Biológicas. Lambayeque, Perú.

*Autor para correspondencia: galloide@hotmail.com

Cómo citar este artículo

Rodríguez Vega JL, García Ishimine RF, Campos Reyna JL, Mejía Pinedo DA, Lora Loza MG, Calderón Mundaca WL. Efecto de *Spirulina maxima* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *albinus*. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(1):e4194. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4194>

Recibido: 20 de Mayo del año 2021

Aprobado: 29 de Octubre del año 2021

RESUMEN

Introducción: La memoria es un proceso fisiológico que se activa por estímulos externos, es necesaria para modificar la conducta, adaptación al medio y la diferenciación del modelo animal. Este proceso complejo que involucra no sólo a las redes sinápticas sino otros mecanismos neurofisiológicos, suele ser estimulado por algunos nutraceuticos.

Objetivo: Evaluar el efecto de *Spirulina maxima* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *albinus*

Material y Métodos: Se desarrolló un diseño de estímulo creciente donde se ordenaron cuatro grupos con 5 ratas cada uno, se agruparon en grupos Tratamiento I, II y III; a los que se les dio por vía oral *Spirulina maxima* a diferentes concentraciones y el grupo testigo sin tratamiento, se valoró la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris.

Resultados: Las ratas presentaron un tiempo de latencia equivalente para desarrollar la fase de adquisición y de retención, se registraron tiempos promedio; al aplicar la dosis 200 y 400 mg/kg no varían los índices de aprendizaje entre sí; y ante la dosis de concentración más alta 800 mg/kg se observó una disminución leve del tiempo de latencia de la fase de adquisición. De acuerdo con la prueba ANOVA hubo poca diferencia.

Conclusiones: Hubo efecto de la *Spirulina maxima* en la memoria espacial del sujeto experimental, evidenciable en la duración de la conducta motora en el laberinto acuático de Morris, a través de índices de aprendizaje los cuales presentaron modificación favorable.

Palabras clave:

Aprendizaje, memoria espacial,
spirulina maxima

ABSTRACT

Introduction: Memory is a physiological process that is activated by external stimuli. It is necessary for behavior modification, adaptation to the environment, and differentiation in the animal model. This complex process that involves not only synaptic networks but other neurophysiological mechanisms, is usually stimulated by some nutraceuticals.

Objective: To evaluate the effect of *Spirulina maxima* on spatial memory in *Rattus norvegicus* var. *albinus*.

Material and Methods: An increasing stimulus design was developed. Four similar groups of 5 rats were arranged and grouped into treatment I, II and III groups which were given *Spirulina maxima* orally at different concentrations; the control group did not received treatment. Spatial memory was assessed using the Morris water maze.

Results: The rats presented an equal latency time to develop the acquisition and the retention phases; average times were recorded; the learning rates did not differ from each other at doses of 200 and 400 mg / kg; at the highest concentration dose of 800 mg / kg, there was a slight decrease in the latency time during the acquisition phase. There was a slight difference according to the ANOVA test.

Conclusions: There was an effect of *Spirulina maxima* on the spatial memory of the experimental subject, which was evident in the duration of the motor behavior in the Morris water maze through learning rates which presented a favorable modification.

Keywords:

Learning, spatial memory,
Spirulina maxima



INTRODUCCIÓN

En la actualidad se entiende que el aprendizaje y la memoria son dos procesos que están íntimamente relacionados. Mediante el aprendizaje se adquieren conocimientos y mediante la memoria se almacenan para su posterior recuperación. Dichos procesos pueden ser alterados por la emoción facilitando la codificación o dificultando la memoria a largo plazo.^(1,2) Las sinapsis se consideran excepcionalmente plásticas en composición, función y arquitectura. Esto permite la relación autodependiente de tráfico impulsivo, homeostasis, y efectos moduladores o señales con las células gliales vecinas y neuronales que influyen fuertemente en estas. La plasticidad neuronal es elemental para el aprendizaje y la memoria, desarrollo, remodelación y homeostasis de complejos circuitos neuronales. A nivel electrofisiológico, la plasticidad sináptica se refleja en fenómenos conocidos como potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo.⁽³⁾

La nutrición cumple un papel fundamental en la eficiencia de muchos de los procesos cognitivos, por lo que disminuye el riesgo de diversas enfermedades relacionadas con la edad, como la demencia. Por ejemplo, una mayor adherencia a la dieta mediterránea se relaciona con una mejor capacidad cognitiva, menor riesgo de deterioro e inclusive disminución del riesgo de Alzheimer.⁽³⁾

La *Spirulina* es un alga azul verdosa que se hizo conocida después del uso con éxito por parte de astronautas de la NASA en sus misiones espaciales.⁽⁴⁾ Ahora nombrada *Arthrospira*, su nombre deriva de la característica espiral o helicoidal de sus filamentos. Se encuentra en todo el mundo, en aguas dulces y marinas. Representa una dieta importante en los humanos, históricamente fue una de las bases nutricionales para la civilización azteca. Es un producto de altísimo valor nutricional y contiene hasta un 70 % de proteínas (todos los aminoácidos esenciales necesarios), diversas vitaminas como la B 12, provitamina A, minerales como el hierro, ácidos fenólicos, tocoferoles, entre otros tantos.^(5,6,7,8)

La experiencia acumulada durante generaciones ha permitido conocer los beneficios de las algas en la prevención y tratamiento de diversos padecimientos, con una demostración tangible al comprobar los principios activos y propiedades farmacológicas en diferentes modelos experimentales. La *Spirulina* no sólo es conocida en los últimos años por sus propiedades nutricionales, sino por sus actividades terapéuticas, es decir tiene un comportamiento nutraceútico, que va desde la reducción del colesterol, el cáncer, la mejora inmunitaria, el aumento de lactobacilos intestinales, la reducción de la nefrotoxicidad, entre tantos otros.⁽⁹⁾ Posee capacidades neuroprotectoras, demostradas por Choi et al.,⁽⁷⁾ y otros autores han validado procesos de regulación a nivel genético asociados con la neuroplasticidad,⁽¹⁰⁾ los cuales también tendrían que ver con el efecto neuroprotector.

En 2018 en un experimento se fermentó el extracto de *Spirulina maxima* con bacteria del ácido láctico *Lactobacillus planetarium*, se utilizaron dosis de 200 y 400 mg/kg; se pudo demostrar las actividades de mejora cognitiva y neuroprotección frente a escopolamina, en el laberinto de agua de Morris. Sus efectos fueron atribuidos a las actividades antioxidantes del betacaroteno y otros componentes.

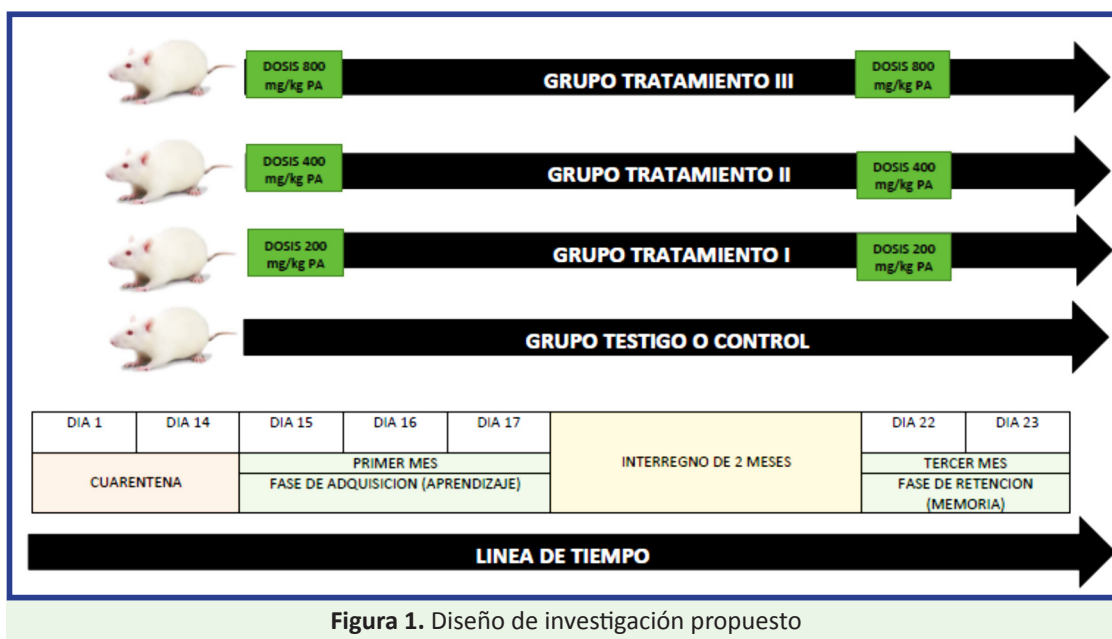
De acuerdo con lo anterior, se formuló el siguiente problema científico ¿cuál es el efecto de *Spirulina maxima* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. albinus*?, se parte de la hipótesis: la *Spirulina maxima* presenta un efecto potenciador en la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. albinus*.

Sobre esta base se puede también afirmar que el tratamiento nutraceútico presenta actualidad en la farmacología, que como disciplina espera encontrar datos que puedan aportar nuevas indicaciones terapéuticas o contraindicaciones para la *Spirulina*; y en este sentido el presente trabajo se sustenta en modelos conductuales para valorar el efecto de ciertos nutraceúticos sobre la memoria espacial en ratas sometidas a estrés de aprendizaje, de tal manera que el **objetivo** es evaluar el efecto de *Spirulina maxima* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. albinus*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental a estímulo creciente empleado para este tipo de trabajo^(11,12,13,14) donde fueron considerados los siguientes grupos de tratamiento:

grupo tratamiento I: Dosis de 200 mg/kg PA (peso del animal); grupo tratamiento II: Dosis de 400 mg/kg PA; grupo tratamiento III: Dosis de 800 mg/kg PA; y un grupo Control o testigo: Dosis placebo de agua destilada; que, de acuerdo con el diseño de investigación (**Figura 1**), fue suministrada por vía oral, a través de una cánula, después de los 14 días del periodo de cuarentena, al día 15, a las 8 de la mañana, 2 horas antes del procedimiento en el laberinto acuático de Morris. El periodo de desarrollo de la presente investigación fue de 14 días de adaptación y cuarentena, 3 días de ensayo de adquisición (días 15, 16 y 17) y al tercer mes (en sus días calendario 22 y 23); fueron 5 días formales de experimento.



Población – muestra

Se empleó material de estudio botánico que consistió en *Spirulina* maxima desecada preparada por los investigadores en el Laboratorio del Colegio Nacional de San José de Chiclayo, según especificaciones se debe resuspender en proporción 1 en 1 con agua destilada; y material de estudio zoológico que consistió en 20 *Rattus norvegicus*, machos, de 2 meses, con peso corporal entre 150 a 200 gramos, adquiridos del Instituto Nacional de Salud, Chorrillos, Lima, que se alojaron en un bioterio, con alimentación balanceada y agua *ad libitum*. Estos especímenes fueron agrupados muestralmente según el método de Mead.⁽¹⁵⁾

Procedimiento

Preparación de la Spirulina

La *Spirulina* maxima fue adquirida en mercado de nutraceuticos, de la marca Bionutrec; en polvo es resuspendida en función del peso del sujeto, asignándole 200 mg de esta más 200 ml de agua destilada por cada kg de peso del modelo animal (el peso de la rata oscila entre 0,250 a 0,300 kg) para la preparación de la Dosis del grupo tratamiento I; 400 mg del alga más 400 ml de agua destilada por cada kg de peso del modelo animal corresponde a la Dosis del grupo tratamiento II; 800 mg más 800 ml de agua destilada por cada kg de peso del modelo animal fue la Dosis del grupo tratamiento III, fueron administrados vía oral con una cánula.

Evaluación de la memoria espacial

Luego de desarrollar la agrupación de los tratamientos recomendada incluso en diseños con cálculos como los de Davolio^(16,17,18,19) se debe tener en cuenta que los grupos seleccionados deben permanecer en un ambiente contiguo al del ensayo para memoria y aprendizaje espacial. Para evaluar la memoria espacial se utilizó el conocido laberinto acuático de Morris^(20,21,22,23) que es una piscina circular de 120 cm de diámetro y 56 cm de altura, la cual fue llenada con agua a temperatura fría (17 - 19 °C), la cual se dividió en cuatro cuadrantes imaginarios; en la zona media del cuadrante noreste se sumergió una plataforma de 19 cm de altura y 12 cm de diámetro; esta posición se considera como la salida del laberinto acuático de Morris. Es aquí donde se logró valorar dos fases:

A. Fase de adquisición del aprendizaje (en esta fase se mantiene la plataforma, asimismo se asignan claves visuales: cruz y aspa)

a) Se introduce al animal con el hocico orientado a las paredes del cilindro, diariamente se le coloca en el agua en un cuadrante diferente excepto en el cuadrante noreste, de esta manera se consigue que el animal logre encontrar la plataforma empleando para esto las claves visuales, mas no vías de carácter directo: luego se le deja en natación libre por 180 seg. (3 minutos aproximadamente).

b) Trascurrido los 180 seg. si el animal no hubiera logrado hallar la plataforma, el experimentador se la muestra y deja que el animal permanezca en ella unos 15 segundos antes de realizar el próximo intento; se repite este ensayo como máximo 2 oportunidades de 180 seg. cada una, hasta que logre encontrar la plataforma; se considera concluido el ensayo del día, si el animal hace el test antes de tiempo o si no encuentra la plataforma en dos oportunidades.

c) Se tomó también como criterio si en cada uno de los 3 ensayos de adquisición, al registrar el tiempo de latencia de escape (encontrar la plataforma de escape) el animal logra encontrar la plataforma antes de los 180 seg., el tiempo se considera como cero segundos en el resto de ensayos que aun queden por realizar.

B. Fase de retención o memoria (en este test las claves visuales están presentes: la cruz y el aspa; pero no la plataforma); esta fase se aplicó 3 días después y 3 meses después.

a) En este ensayo se dejó en natación al animal por 60 seg., de carácter único se tomó el tiempo que la rata permanece en el cuadrante noreste donde en los ensayos de adquisición estuvo la plataforma de salida (tiempo de permanencia).

b) Es catalogado el tiempo máximo de 120 segundos, para esta fase de retención.

El índice de aprendizaje

Se consideraron dos etapas en el experimento: 1) de adquisición (EA) y 2) de recuperación (ER). Se calculó el Índice de Aprendizaje (IAP) de acuerdo con la ecuación de Davolio y colaboradores como:⁽¹⁸⁾

$$IAP = (1 - TE/TM) \quad (1)$$

Donde TE es el tiempo empleado y TM es el tiempo máximo permitido: 180 segundos para la fase de adquisición EA y 120 segundos para la fase de retención o recuperación ER. Se presentó el siguiente baremo:

Aprendizaje pobre: $0 \leq IAP < 0,4$

Aprendizaje regular: $0,4 \leq IAP < 0,6$

Aprendizaje bueno: $0,6 \leq IAP < 0,8$

Aprendizaje excelente: $0,8 \leq IAP \leq 1$

Análisis estadístico

Para realizar el respectivo análisis estadístico se procedió a desarrollar un aplicativo en Excel, disponible en acceso abierto en el repositorio en Drive Institucional de la Universidad Nacional de Trujillo, a través del siguiente URL: <https://drive.google.com/drive/folders/1wwnjhY6Cn-faN8LrUYkO5CEgWFMGXWj?usp=sharing>

Con esa data se trabajó la estadística descriptiva para obtener, graficar y comparar los respectivos índices de aprendizaje utilizando también el programa Microsoft Excel 2019; una vez registradas las medias de tiempo (segundos) gastados en desarrollar adquisición y retención frente a dosis aplicada a los grupos tratamiento con *Spirulina* maxima I, II y III y grupo Testigo o control, se aplicó la prueba análisis de la varianza (ANOVA) de un factor para los cuatro grupos donde se obtuvo un valor F_0 de 325,02 y un valor F_t para $p < 0,05$ de 8,85.

Aspectos éticos

Se tuvo en cuenta los principios éticos de las tres "R" de Russel (Reemplazo, reducción y refinamiento), relacionados con la ética de la investigación con animales de laboratorio. Asimismo, se consideró la Ley 30407 "Ley de protección y bienestar animal", los criterios elementales de la *American Veterinary Association (AVA)* para el tratamiento de mamíferos pequeños en experimento,^(17,18,19) además, se emplearon las normas éticas de la experimentación animal de la Guía de Manejo y Cuidado de los Animales propuesta por el Ministerio de Salud del Perú para la optimización de un medio adecuado y libre de peligros; así como una adecuada calidad de vida.⁽²⁴⁾

RESULTADOS

Tabla 1- Resultados de aprendizaje en los grupos experimentales y testigo en cuanto a los tiempos de latencia de las fases de adquisición y retención (ejecución)					
Grupos experimentales (Grupos de 5 ratas)	Promedio de la Fase de adquisición			Promedio de la Fase de retención	
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4 (Día 7)	Día 5 (3 meses)
Grupo control	40	39	37	36	37
Grupo tratamiento I	39	37	37	38	35
Grupo tratamiento II	37	36	32	38	33
Grupo tratamiento III	39	37	32	35	29

Fuente: repositorio de datos primario

Se puede apreciar en la **Tabla 1** los resultados de aprendizaje en los grupos experimentales y testigo en cuanto a los tiempos de latencia de las fases de adquisición y retención (ejecución), el grupo control durante la fase de adquisición mantuvo un tiempo de latencia de 40 a 37 segundos, y durante la retención de 36 a 37 segundos; se consideró a esta condición, línea base; en el caso del grupo tratamiento I se evidenció un decremento muy leve en el tiempo de ejecución de 39 a 37 segundos durante la fase de adquisición y en la fase de retención presentó un tiempo de 38 a 35 segundos.

En el grupo tratamiento II en la fase de adquisición, los tiempos de latencia se movilaron de 37 a 32 segundos y en la fase de retención se redujo de 38 a 33 segundos; y para el grupo de tratamiento III en la fase de adquisición los resultados oscilaron de 39 a 32 segundos y en la fase de retención se redujo de 35 a 29 segundos, esto evidencia una aceleración en la ejecución o latencia, lo que podría indicar una potenciación a largo plazo.

Tabla 2- Resultados de aprendizaje en los grupos experimentales y testigo en cuanto a los índices de aprendizaje de las fases de adquisición y retención (ejecución)

Grupos experimentales (Grupos de 5 ratas)	Índices de la Fase de adquisición			Índices de la Fase de retención	
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4 (Día 7)	Día 5 (3 meses después)
Ratas control	0,99	0,78	0,79	0,70	0,69
Ratas experimento I	0,78	0,79	0,79	0,68	0,71
Ratas experimento II	0,79	0,80	0,83	0,68	0,73
Ratas experimento III	0,78	0,79	0,83	0,70	0,76

Fuente: repositorio de datos primario

La **Tabla 2** representa el puntaje corregido a índices de aprendizaje según la fórmula de Davolio,⁽¹⁸⁾ apreciamos índices de aprendizaje excelentes de acuerdo con la dosis empleada en los grupos de tratamiento cuyas unidades de probabilidad se aproximan a niveles casi límite con aprendizaje “excelente”, manteniendo un aprendizaje bueno en la fase de retención, se evidencia un proceso de potenciación a largo plazo aparente en el tercer día del experimento durante la fase de adquisición, esto puede verse en el gráfico. Es necesario aclarar que los índices de aprendizaje son inversamente proporcionales a los tiempos de latencia o de ejecución, debido a que surgen de estos de acuerdo con la fórmula de Davolio anteriormente invocada; así a un mayor tiempo de ejecución le corresponde un menor índice de aprendizaje; y si un índice de aprendizaje tiende a acercarse a 1 es mucho más eficiente.

Tabla 3- ANOVA del promedio de tiempo gastado según grupo y tratamiento

Origen de las variaciones	gl (grados de libertad)	Suma de los cuadrados	Cuadrado medio	F _o	F _t
Entre tratamiento	4 - 1 = 3	296,17	296,17/3 = 98,72	89,38/0,275 325,02	8,85
Dentro de grupos (error)	12 - 4 = 8	2,2	2,2/8 = 0,275		
Total	12 - 1 = 11	270,04	-		

p<0,05

Una vez registradas las medias y error estándar de tiempo (minutos) gastados en resolver el laberinto acuático de Morris frente a dosis de *Spirulina* máxima suministrada de acuerdo con el grupo de tratamiento I, II y III según el peso corporal de la rata, se desarrolló una prueba de análisis de varianza (ANOVA), donde se rechazó la hipótesis nula ($H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$) por ser el valor obtenido de F_o (325,02) significativamente mayor al valor crítico para F_t de 8,85 (**Tabla 3**). Además, se acepta la hipótesis alternativa (H_1) “*Spirulina* máxima presenta un efecto potenciador en la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *albinus*” pues se comprobó que al menos uno de los grupos tiene una media de tiempo de latencia distinta del resto de los grupos, por lo tanto, las diferencias encontradas no se explican aleatoriamente sino determinísticamente; se aprecia una diferencia en los promedios de tiempo para los diferentes valores de respuesta de un factor para los cuatro grupos, comprobado por el origen de las variaciones entre los tratamientos y dentro de los grupos.

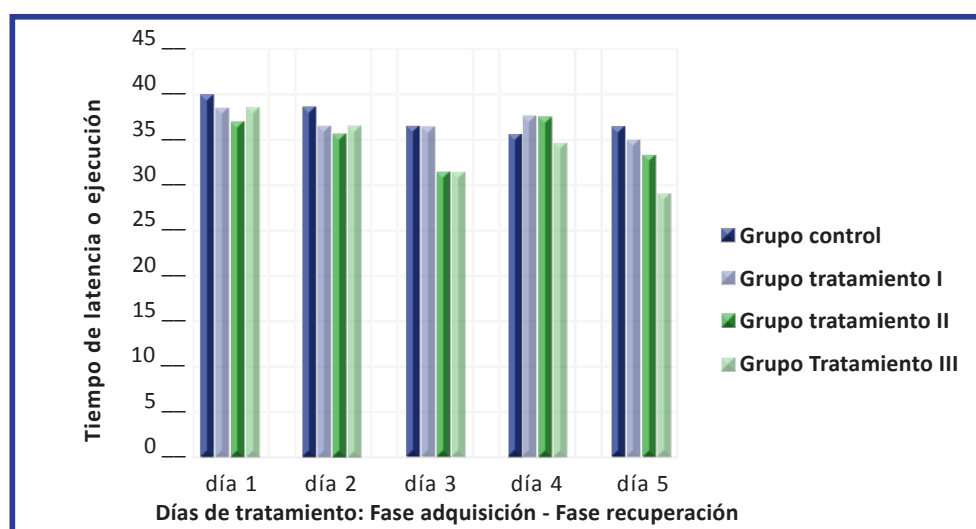


Figura 2- Resultados de aprendizaje en los grupos experimentales y testigo en cuanto a los tiempos de latencia de las fases de adquisición y retención (ejecución)

DISCUSIÓN

El aprendizaje y la memoria son dos conceptos que fueron evaluados en diversas investigaciones preclínicas de corte experimental,^(25,26,27,28) ensayados con *Spirulina platensis* en diversos modelos para ratas. Ante administraciones de dosis de 200 mg/kg de alga mejoraron el aprendizaje y la memoria espacial por incremento de las redes neuronales del hipocampo; lo cual tiene coincidencia con el presente estudio en el manejo de la dosis y la línea de base, con la finalidad de partir de un criterio estandarizado.

Existen ya validadas propiedades neuroprotectoras de esta alga que coadyuvan al proceso de aprendizaje y memoria espacial,^(29,30,31,32) en este sentido se logró determinar la capacidad neuroprotectora y antiinflamatoria de la *Spirulina* en ratas a las cuales se les inyectó un vector de virus adenoasociado (AAV9) para α -sinucleína en la sustancia gris para simular la enfermedad de Parkinson,⁽³³⁾ se observó una disminución en la microglía activada debido a la capacidad de la *Spirulina* para aumentar la expresión del receptor de fractalquina; por lo tanto presenta poder antiinflamatorio; al margen de esta propiedad en los tiempos de latencia de la fase de adquisición se evidenció un decremento del tiempo de ejecución, lo cual se interpreta como una mejora de aprendizaje en el ensayo, los datos de tiempo son parcialmente coincidentes debido presuntivamente a factores climatológicos y ambientales.

Otro autores⁽³⁴⁾ lograron demostrar también el efecto de la *Spirulina* en la disfunción de la memoria ante el daño por estrés oxidativo y la actividad enzimática antioxidante; la dosis utilizada por este equipo de investigadores es la misma del grupo tratamiento I para este trabajo, es decir de 200 mg/kg (por peso de sujeto animal) de *Spirulina*, mostrando resultados superiores en comparación con el control en disminución de la peroxidación lipídica en el hipocampo. Esta investigación demostró el efecto benéfico que consiste en la deposición reducida de la proteína β -amiloide en el hipocampo, frente a la actividad de catalasa que fue significativamente mayor, concluyéndose que *Spirulina platensis* previene la pérdida de memoria bajo un modelo de envejecimiento acelerado en ratas.

Se conoce que el estrés oxidativo disminuye la capacidad neuronal, comprobado en un trabajo basado en líneas celulares de neuroblastoma que evidenció efecto antioxidante e inhibidor de la peroxidación lipídica, niveles de glutatión, actividad de las enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPx y GR), efectivamente el extracto proteico de la *Spirulina platensis* y su principio activo la ficocianina se consideran como un nutraceutico; con antioxidantes potentes que podrían interferir en la muerte celular mediada por radicales libres.⁽³⁵⁾

En este sentido el mecanismo de acción de la *Spirulina* se sustenta en su actividad frente al estrés oxidativo, incrementando la actividad de la serotonina como en los efectos antidepressivos de otras plantas medicinales estudiadas,⁽³⁶⁾ por lo tanto, promueve la liberación de glutamato como neurotransmisor que permeabiliza los canales de calcio dependientes, este mecanismo se ha asociado con tratamientos efectivos para mejorar la memoria espacial, un tratamiento basado en dietas enriquecidas con *Spirulina* que presenta ficocianina (antioxidante), aumenta los niveles de glutatión del cerebelo, reduciendo los niveles de MDA (Malondialdehído), y disminuye las citoquinas pro-inflamatorias, generadas en los eventos de estrés, mejorando la memoria espacial en la rata.^(37,38,39)

Actualmente, existen varios problemas de salud que afectan la memoria y el aprendizaje, asociados a una causa explícita e inherente relacionada con factores del envejecimiento y epigenéticos o debido al consumo crónico de drogas que dañan la fisiología cerebral.⁽⁴⁰⁾

Esto justifica plenamente el presente trabajo, aunque, como toda investigación, tiene **limitaciones**, las cuales se concentraron en la minimización del número de ejemplares a lotes de 5 por razones de la implementación de políticas de bioética en la reducción del número de ejemplares; los cuales son menores en cantidad que los empleados en estudios anteriores, esto podría significar pérdida de datos; a la par de una importación de la *Spirulina* ralentizada por la situación de la emergencia sanitaria a causa de la pandemia.

CONCLUSIONES

Se dosificó *Spirulina maxima* de acuerdo con los grupos de tratamiento I, II y III en concentraciones de 200, 400 y 800 mg/kg PA, administradas por vía oral en *Rattus norvegicus var. Albinus*.

La memoria espacial de las ratas en línea base presentó un tiempo de latencia casi constante para desarrollar la fase de adquisición; al aplicar la dosis de 200 y 400 mg/kg PA han variado los índices de aprendizaje se evidencia disminución de los tiempos de latencia entre los grupos; el grupo al que se administró 800mg/kgPA fue el que tuvo mayor disminución en el tiempo de latencia de la fase de adquisición, y en la fase de retención mostró características favorables expresadas en el índice de aprendizaje.

El tratamiento "in vivo" con *Spirulina maxima* a dosis de 200, 400 y 800 mg/kg PA tuvo efecto en la memoria espacial del sujeto experimental, probado en la duración de la conducta motora en el laberinto acuático de Morris, a través de índices de aprendizaje los cuales presentaron modificación favorable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loubon CO, Franco JC. Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. Plasticidad neuronal. Arch Med [Internet]. 2010 [Citado 02/06/2020];6(1):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/neurofisiologia-del-aprendizaje-y-la-memoria-plasticidad-neuronal.pdf>
2. Tyng CM, Amin HU, Saad MN, Malik AS. The influences of emotion on learning and memory. Frontiers Psychology [Internet]. 2017 [Citado 02/06/2020];8:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2017.01454/full>

3. Amtul Z, Atta Ur R. Neural plasticity and memory: Molecular mechanism. *Rev Neurosci*. 2015;26(3):253-68.
4. Von Bernhardt R, Von Bernhardt L, Eugenín J. What is neural plasticity?. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [Citado 02/06/2020];1015:1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080018/>
5. Karkos PD, Leong SC, Karkos CD, Sivaji N, Assimakopoulos DA. Spirulina in clinical practice: Evidence-based human applications. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2011 [Citado 02/06/2020];2011:531053. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955364/>
6. Sinha S, Patro N, Patro IK. Maternal Protein Malnutrition: Current and Future Perspectives of Spirulina Supplementation in Neuroprotection. *Front Neurosci* [Internet]. 2018 [Citado 02/06/2020];12:966. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305321/>
7. Choi WY, Kang DH, Lee HY. Effect of Fermented Spirulina maxima Extract on Cognitive-Enhancing Activities in Mice with Scopolamine-Induced Dementia. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2018 [Citado 02/06/2020];2018:7218504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30598686/>
8. Jivad N, Rabiei Z. A review study on medicinal plants used in the treatment of learning and memory impairments. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2014;4(10):780-9 [Citado 02/06/2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12980/APJTB.4.2014APJTB-2014-0412>
9. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. Principles of Neural Science. 5 ed [Internet]. New Orleans: Mc Graw Hill Comp; 2015 [Citado 20/02/2021]. Disponible en: <http://publication/uuid/A7C80CB09630-4D89-AFBB-5F717D87B16A>
10. Hegde AN, Smith SG. Recent developments in transcriptional and translational regulation underlying long-term synaptic plasticity and memory. *Learn Mem*. 2019;26(9):307-17.
11. Asok A, Leroy F, Rayman JB, Kandel ER. Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends Neurosci* [Internet]. 2019;42(1):14-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.10.005>
12. Yates D. Learning and memory: Consolidation circuitry. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017;18(6):321. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.58>
13. Ocampo AC, Squire LR, Clark RE. Hippocampal area CA1 and remote memory in rats. *Learn Mem*. 2017;24(11):563-8.
14. Hainmueller T, Bartos M. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2020;21(3):153-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-019-0260-z>
15. Sánchez H, Reyes C. Metodología y diseños en la investigación científica. Perú: Editorial Mantaro; 1988.
16. Soto V. Bases para la investigación científica y tesis universitaria [Tesis de Especialidad]. Perú: Colegio Médico del Perú; 1989.
17. Falcón P, Zabaleta V. Metodología de la investigación científica. CEPEUNT [Tesis de Especialidad]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 1978.
18. Davolio S, Elías A, Prchal A, Sosa N, Mercau G. Consumo de edulcorantes e índice de aprendizaje en un modelo experimental [Internet]. Argentina: Universidad Nacional de Tucumán; 2009 [Citado 02/06/2020]. Disponible en: http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id_trabajo=1752&tipo=4
19. Heaney CF, Kinney JW. Role of GABAB receptors in learning and memory and neurological disorders. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;63:1-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.007>
20. Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, Inzitari D. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: What can be learned from experimental models. *J Neurol Sci*. 2002;203:263-6.
21. Sempere L, Rodríguez Rodríguez A, Boyero L, Egea Guerrero JJ. Principales modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico: de la preclínica a los modelos in vitro. *Med Intensiva* [Internet]. 2019;43(6):362-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.04.012>
22. Xu P, Wang K, Lu C, Dong L, Gao L, Yan M, et al. The Protective Effect of Lavender Essential Oil and Its Main Component Linalool against the Cognitive Deficits Induced by D-Galactose and Aluminum Trichloride in Mice. *Evid Based Complement Altern Med* [Internet]. 2017 [Citado 02/06/2020];2017:7426538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529531/>
23. Redollar D, Ferran B, Cristina M, Roser N, Jordi S. Farmacología y Endocrinología del comportamiento. Barcelona: Editorial UOC; 2012.
24. El Peruano. Ley 30407 "Ley de protección y bienestar animal" [Internet]. Perú: El Peruano; 2020 [Citado 20/02/2021]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-proteccion-y-bienestar-animal-ley-n-30407-1331474-1/>
25. Barrera A. Modelo de cognición espacial y navegación en ratas para controlar a un robot móvil autónomo [Tesis Doctorado]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2007 [Citado 20/02/2021]. Disponible en: <http://revistafal.com/pub/alfredo/ABarrera/Tesis-ABarrera-Paralmpresion.pdf>
26. Castaño Guerrero Y, González Fraguela ME, Fernández Verdecia I, Horruitiner Gutiérrez I, Piedras Carpio S. Alteraciones del metabolismo oxidativo y de la memoria y el aprendizaje en un modelo de hipoperfusión cerebral en ratas. *Neurología*. 2013;28(1):1-8.
27. Navarrete Rueda F, Pérez Ortiz JM, Femenía Cantó T, García Gutiérrez MS, García Payá ME, Leiva Santana C, et al. Métodos de evaluación de trastornos cognitivos en modelos animales. *Rev Neurol*. 2008;47(03):137.
28. Akbaba E, Hassan S, Mohammed Sur T, Bagci E. Memory Enhancing, Anxiolytic and Antidepressant Effects of Achillea biebersteinii (Asteraceae) Essential Oil on Scopolamine-Induced Rats. *J Essent Oil-Bearing Plants*. 2018;21(3):825-39.
29. Salehi A, Setorki M. Effect of hyssopus officinalis essential oil on chronic stress-induced memory and learning impairment in male mice. *Bangladesh J Pharmacol*. 2017;12(4):448-54.
30. Sharifi Rad J, Suredda A, Tenore GC, Daglia M, Sharifi Rad M, Valussi M, et al. Biological activities of essential oils: From plant chemocology to traditional healing systems. *Molecules* [Internet]. 2017 [Citado 02/06/2020];22(1):70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6155610/>

31. Zitzelsberger C, Buchbauer G. Essential Oils as “A Cry for Help”. *Nat Prod Commun* [Internet]. 2015 [Citado 02/06/2020];10(6):1129. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X1501000678>
32. Moradi Kor N, Ghanbari A, Rashidipour H, Yousefi B, Bandegi AR, Rashidy Pour A. Beneficial effects of *Spirulina platensis*, voluntary exercise and environmental enrichment against adolescent stress induced deficits in cognitive functions, hippocampal BDNF and morphological remodeling in adult female rats. *Horm Behav* [Internet]. 2019;112:20-31 [Citado 02/06/2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917909/>
33. Pabon MM, Jernberg JN, Morganti J, Contreras J, Hudson CE, Klein RL, et al. A *Spirulina*-Enhanced Diet Provides Neuroprotection in an α -Synuclein Model of Parkinson’s Disease. *PLoS One* [Internet]. 2012 [Citado 02/06/2020];7(9):e45256. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23028885/>
34. Hwang JH, Lee Te I, Jeng KC, Wang MF, Hou RCW, Wu SM, et al. *Spirulina* prevents memory dysfunction, reduces oxidative stress damage and augments antioxidant activity in senescence-accelerated mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011;57(2):186-91.
35. Bermejo Bescós P, Piñero Estrada E, Villar del Fresno ÁM. Neuroprotection by *Spirulina platensis* protean extract and phycocyanin against iron-induced toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Toxicol Vitr*. 2008;22(6):1496-502.
36. Rodríguez Vega J, García Ishimine R, Mejía Pinedo D. Exploración del efecto de *Trichocereus pachanoi* en el carácter depresivo en ratas. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2021 [Citado 20/02/2021];20(2):[Aprox. 2p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2957>
37. Asadbegi M, Yaghmaei P, Salehi I, Komaki A, Ebrahim Habibi A. Investigation of thymol effect on learning and memory impairment induced by intrahippocampal injection of amyloid beta peptide in high fat diet- fed rats. *Metab Brain Dis*. 2017;32(3):827-39.
38. Bağcı E, Aydın E, Ungureanu E, Hritcu L. *Anthriscus nemorosa* essential oil inhalation prevents memory impairment, anxiety and depression in scopolamine-treated rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2016;84:1313-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.075>
39. Lorigooini Z, Boroujeni SN, Sayyadi Shahraki M, Rahimi Madiseh M, Bijad E, Amini Khoei H. Limonene through Attenuation of Neuroinflammation and Nitrite Level Exerts Antidepressant-Like Effect on Mouse Model of Maternal Separation Stress. *Behav Neurol* [Internet]. 2021 [Citado 02/06/2020];2021:8817309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864762/>
40. Benny A, Thomas J. Essential Oils as Treatment Strategy for Alzheimer’s Disease: Current and Future Perspectives. *Planta Med*. 2019;85(3):239-48.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

Contribuciones de los autores

Juan Luis Rodríguez Vega: conceptualización, análisis formal, metodología, Diseño experimental.

Richard Fredy García Ishimine: análisis formal, curaduría de datos, metodología.

Jorge Luis Campos Reyna: análisis formal, curaduría de datos, metodología

Davis Alberto Mejía Pinedo: escritura, revisión, edición, Diseño experimental.

Miryam Griselda Lora Loza: escritura, revisión, edición.

Wilmer Leoncio Calderón Mundaca: investigación, metodología, Diseño experimental.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.