










## Omega 3 y Spirulina máxima sobre el aprendizaje y la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. Albinus*

## Omega 3 and Spirulina maxima on learning and spatial memory in *Rattus norvegicus var. Albinus*

Juan Luis Rodríguez Vega<sup>1\*</sup> , Richard Fredy García Ishimine<sup>2</sup> , Jorge Luis Campos Reyna<sup>2</sup> ,  
Davis Alberto Mejías Pinedo<sup>3</sup> , José Elías Cabrego-Paredes<sup>2</sup> , César Salvador Sánchez Marín<sup>2</sup> ,  
César Wilson Arellano Sánchez<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Nacional "Pedro Ruiz Gallo". Facultad de Ciencias Biológicas. Lambayeque. Perú.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Trujillo, Escuela de Post Grado. Trujillo, Perú.

<sup>3</sup>Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

\*Autor para la correspondencia: [galloide@hotmail.com](mailto:galloide@hotmail.com)

### Cómo citar este artículo

Rodríguez Vega JL, García Ishimine RF, Campos Reyna JL, Mejías Pinedo DA, Cabrego-Paredes JE, Sánchez Marín CS, Arellano Sánchez CW: Omega 3 y Spirulina máxima sobre el aprendizaje y la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. Albinus*. Rev haban cienc méd [Internet]. 2023 [citado ]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5160>

Recibido: 23 de diciembre de 2022

Aprobado: 10 de agosto de 2023

### RESUMEN

### ABSTRACT

**Introducción:** El aprendizaje y la memoria afectan muchos de los comportamientos más cruciales de la vida, incluida la búsqueda de alimento, evitación de depredadores y la reproducción.

**Objetivo:** Determinar el efecto de Spirulina máxima y el aceite esencia Omega 3 sobre el aprendizaje y la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. Albinus*.

**Material y Métodos:** Se constituyeron siete grupos aleatorios, uno testigo y los otros experimentales, a quienes se les administró Spirulina máxima por vía oral a las dosis de 200 mg/kg, 400 mg/kg y 800 mg/kg, así también animales con omega-3 a 10 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg de peso de la rata. Para la obtención de los resultados, se utilizó la piscina acuática de Morris, donde se recogieron los tiempos de aprendizaje (4 días) y de retención (1 día).

**Resultados:** Se evidenció que todos los grupos experimentales de Spirulina y omega-3 presentan una mejoría en el tiempo de aprendizaje o fase de adquisición en comparación con el grupo testigo. Además, se observaron mejores respuestas a la dosis de 800 mg/kg de Spirulina y 40 mg/kg de omega-3.

**Conclusiones:** Los grupos de trabajo que recibieron Spirulina u omega-3 mostraron una mejoría en el tiempo de aprendizaje o fase de adquisición en comparación con el grupo testigo.

**Introduction:** Learning and memory affect many of life's most crucial behaviors, including foraging, predator avoidance, and reproduction.

**Objective:** To determine the effect of Spirulina maxima and Omega 3 essential oil on learning and spatial memory in *Rattus norvegicus var. Albinus*.

**Material and Methods:** Seven random groups were formed, one control and the others experimental, to whom Spirulina maxima was administered orally at doses of 200 mg/kg, 400 mg/kg and 800 mg/kg, as well as animals with omega-3 at 10 mg/kg, 20 mg/kg and 40 mg/kg of rat weight. To obtain the results, the Morris aquatic pool was used, where the learning times (4 days) and retention times (1 day) were collected.

**Results:** It was evidenced that all the experimental groups that were administered spirulina and omega-3 presented an improvement in the learning time or acquisition phase compared to the control group. In addition, better responses were observed at the 800 mg/kg dose of spirulina and 40 mg/kg of omega-3.

**Conclusions:** The working groups that received spirulina or omega-3 showed an improvement in the learning time or acquisition phase compared to the control group.

### Palabras Claves:

Spirulina máxima, omega-3, memoria espacial, aprendizaje, piscina de Morris.

### Keywords:

Spirulina maxima, omega-3, spatial memory, learning, Morris pool.



## 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, facilitar la codificación o dificultar la memoria de largo plazo. 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 elemental para el aprendizaje y la memoria, desarrollo, remodelación y homeostasis de complejos circuitos neuronales a nivel electrofisiológico, plasticidad sináptica se refleja en fenómenos conocidos como potenciación y depresión a largo plazo.<sup>(1,2,3)</sup>

La nutrición cumple un rol fundamental en la eficiencia de muchos de los procesos cognitivos disminuyendo 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 a Alzheimer.<sup>(4)</sup> 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. 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 70 % de proteínas (todos los aminoácidos esenciales necesarios), diversas vitaminas como la vitamina B 12, provitamina A, minerales como el hierro, ácidos fenólicos, tocoferoles, entre otros tantos.<sup>(5,6,7)</sup>

La Spirulina, no solo es conocida en los últimos años por sus propiedades nutricionales sino por sus actividades terapéuticas, es decir, un comportamiento nutraceutico, que va desde la reducción del colesterol, el cáncer, mejora inmunitaria, aumento de lactobacilos intestinales, reducción de la nefrotoxicidad, entre otros.<sup>(8,9,10,11)</sup> La Spirulina también posee capacidades neuroprotectoras, demostrado en laboratorio cuando en un experimento fermentó el extracto de Spirulina máxima con bacteria del ácido láctico *Lactobacillus planetarium* donde estudiaron a dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg y pudieron evidenciar en el laberinto acuático de Morris las actividades de mejora cognitiva y neuroprotección frente a escopolamina.<sup>(12,13,14,15)</sup> Sus efectos fueron atribuidos a las actividades antioxidantes del beta caroteno y otros componentes.<sup>(16,17)</sup>

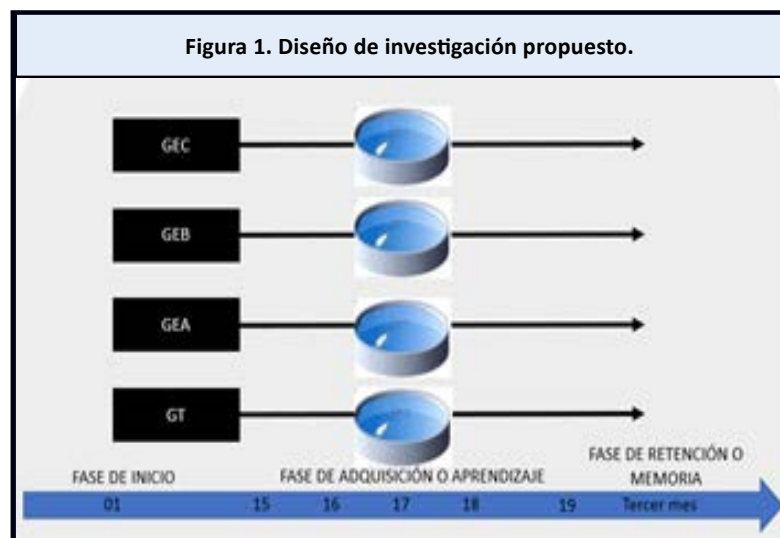
Por otro lado, omega-3 brinda grandes beneficios neuronales que se relacionan a su estructura y su flexibilidad, permite que se expongan los receptores y facilite la permeabilidad entre el medio interno y externo. Esto debido a que sus estructuras no se encuentran expandidas.<sup>(18,19,20)</sup> Sobre la base de todo lo antes dicho, se realiza la investigación con el objetivo de determinar el efecto de Spirulina máxima y el aceite esencia omega 3 sobre el aprendizaje y la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *Albinus*.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para esta investigación, se utilizó un diseño experimental con enfoque cuantitativo y de estímulo creciente (Pérez-Juárez *et al.*, 2016). Los animales de experimentación (*Rattus norvegicus* var. *Albinus*), se agruparon según la Tabla 1 y se continuó con el diseño propuesto en la Figura 1 donde, todas las ratas pasaron por un proceso de inicio de 14 días con administración de Spirulina o agua en las dosis según se indica, para que a continuación se proceda con el método de la piscina de Morris.<sup>(21)</sup>

Tabla 1. Grupos de experimentación y tratamientos con espirulina		
Variable	Grupos	Tratamiento mg/kg
Testigo	G.T.	Agua
	G.E.A.	200 mg/kg
Spirulina	G.E.B.	400 mg/kg
	G.E.C.	800 mg/kg
	G.O.A.	10 mg/kg
Omega-3 (DHA y EPA)	G.O.B.	20 mg/kg
	G.O.C.	40 mg/kg

Richard Morris,<sup>(21)</sup> en 1984, propuso un método para evaluar la memoria espacial y el aprendizaje. Este consiste en una piscina donde se coloca a los animales de experimentación para evaluar su estudio y medición. Esta metodología es uno de los más usados en una gran variedad de trabajos de investigación relacionados con el tema.<sup>(22,23,24)</sup>



El mejor atributo de este ensayo en comparación con otras pruebas que existen para igual fin como el laberinto en T, el de brazos múltiples, de Barnes, etcétera, es que una vez llena la piscina para la experimentación, minimiza las señales aromáticas que podrían facilitar al animal en la orientación o búsqueda del escape. Además, este método posee una alta confiabilidad ya que es aplicado en una gran variedad de adaptaciones y modificaciones estructurales y procedimentales con muy buenos resultados.<sup>(25)</sup> Inclusive en adaptaciones para humanos.<sup>(26)</sup>

#### Población y muestra

Para este estudio, se obtuvo la Spirulina máxima en polvo orgánico con certificación USDA, obtenida de la región de Ica, producida por Organix Perú y omega-3 de WHC Uno Cardio con certificación IFOS. Los especímenes zoológicos consistieron en 35 *Rattus norvegicus var. albinus* machos que se obtuvieron del Instituto Nacional de Salud, Lima. Con pesos promedios entre 150 g y 200 g cada uno. Recibieron alimentación balanceada y agua ad-libitum; tuvieron además 14 días de aclimatación y cuarentena respectivas, con el ambiente enriquecido. Su manejo tuvo en cuenta las recomendaciones y protocolos del Comité de Ética de la institución.

#### Procedimiento experimental

##### Preparación de la Spirulina y omega-3

Se procedieron a extraer con un sonicador y etanol a 70 % las muestras de Spirulina en polvo. Posteriormente, se llevó a un rotavapor hasta la obtención de un extracto fluido (1:1). A partir de esto se prepararon las diluciones correspondientes para la experiencia.<sup>(27,28)</sup> El omega-3 se obtuvo directamente y se procedió a su administración.

##### Evaluación de la memoria espacial

Para la evaluación de la memoria espacial y siguiendo la técnica de Morris, se utilizó una piscina circular de 1,2 m de diámetro y 0,56 m de altura. Esta se seccionó imaginariamente en cuatro cuadrantes. Posteriormente, se cubrió con agua a una temperatura de 19°C. En el cuadrante noreste se sumerge un salvavidas de 19 cm de altura y 12 cm de diámetro para que el animal en experimentación pueda salir del agua fría. La piscina estuvo pintada de color negro y tinturada el agua del mismo color para dificultar su visibilidad de llegar al salvavidas.

a. Fase de adquisición o aprendizaje: Se coge al animal y se coloca suavemente en la piscina llena y con el agua quieta con el hocico mirando hace una de las paredes de la piscina. Se debe de tener la precaución de no haber ninguna señalización, ruido ni aroma extraño al ambiente de trabajo. Para cada experiencia se colocará en cuadrantes diferentes excepto el noreste. El animal puede nadar durante 120 segundos.

Después del tiempo máximo aceptado (120 min), si la rata no puede llegar a la plataforma, se le guiará manualmente y se ubicará sobre el salvavidas por un lapso de 15 segundos.

La prueba consiste en 3 ensayos por día como límite. Cada uno de estas debe estar cronometradas y se toma el tiempo hasta que suba al salvavidas o hasta que llegue al tiempo máximo sin lograrlo.

b. Fase de retención o memoria: Después de 3 meses, se procedió a repetir el ensayo por un máximo de 60 segundos en la misma piscina antes usada, pero esta vez sin el salvavidas. Se consideró el número de veces que cruzó por el lugar donde estuvo el salvavidas, y el tiempo que lo hizo la primera vez.<sup>(27,28,29,30)</sup>

### El índice de aprendizaje

Para encontrar el índice de aprendizaje (IAP), se utilizó la ecuación formulada por Davolio.<sup>(29)</sup>

- Fase de adquisición: Donde se consideró el valor máximo permitido de 120 segundos.
- Fase de recuperación: Se tomó en consideración el valor máximo de 60 segundos según protocolo.

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

Donde TE es el tiempo empleado y TM es el tiempo máximo permitido: 120 segundos para la fase de adquisición EA y 60 segundos para la fase de retención o recuperación ER.

Para esto se consideró:

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

Se tuvieron las consideraciones bioéticas con los animales de laboratorio empleados; no se sacrificó ningún animal empleado. Los resultados están almacenados en hojas de cálculo en el Drive institucional de la Universidad Nacional de Trujillo; para solicitar acceso público escribir a [jlrodriguezv@unitru.edu.pe](mailto:jlrodriguezv@unitru.edu.pe).

## RESULTADOS

En la Tabla 2, se puede apreciar que los diferentes tiempos en la fase de adquisición o aprendizaje van disminuyendo progresivamente conforme se continúa con las sesiones. En el caso del grupo testigo (GT), su tiempo se reduce desde 44 s hasta 39 s durante los cuatro días de trabajo. Las variaciones más importantes se dan en los grupos experimentales B y C (GEB y GEC) donde disminuye 7 s y 8 s durante el desarrollo de la experimentación. En el grupo experimental a (GEA) también se percibe una disminución en los tiempos y va desde 43 s hasta 38 s al concluir el trabajo.

Tabla 2: Tiempos de aprendizaje y retención en los diferentes grupos experimentales					
Grupos experimentales	Fase de adquisición (s)				Fase de retención
	Día 01	Día 2	Día 3	Día 4	
GT	44	45	42	39	44
GEA	43	43	40	38	44
GEB	43	41	38	36	45
GEC	42	41	36	35	44
GOA	43	42	40	38	45
GOB	42	41	38	37	45
GOC	41	38	37	36	44

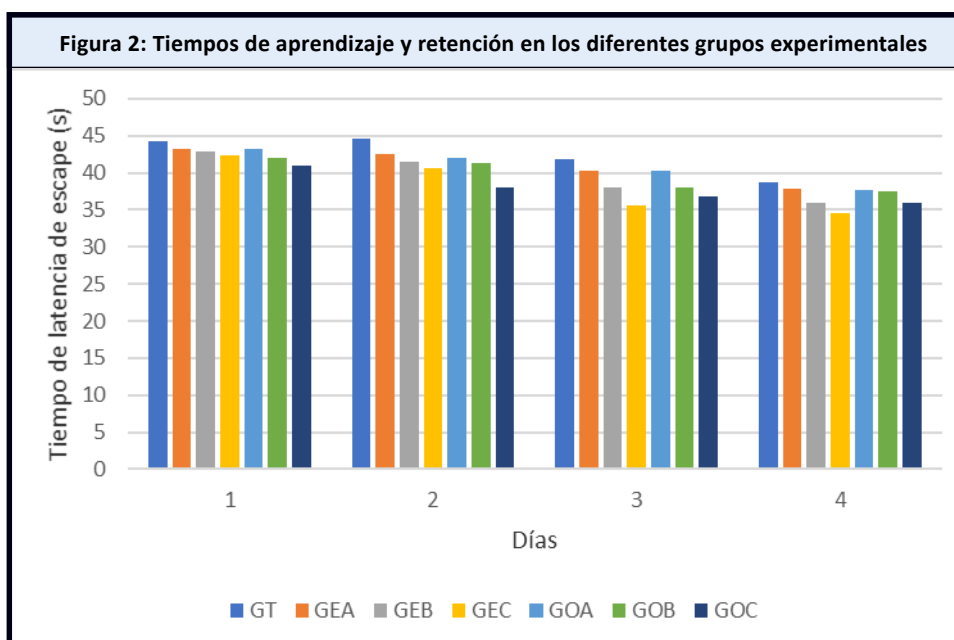
En la Tabla 3, se observa un incremento en el índice de aprendizaje del grupo GT, que va desde 0,63 en el día primero hasta 0,68 en el cuarto. Del mismo modo, se notan las mejoras en los índices de aprendizaje en tres grupos experimentales GEA, GEB y GEC, sus valores van de 0,64 a 0,69, de 0,64 a 0,70 y de 0,65 a 0,71 respectivamente.

Tabla 3: Tabla de los índices de aprendizaje y retención en la fase de adquisición de los diferentes grupos experimentales					
Grupos experimentales	Fase de adquisición (s)				Fase de retención
	Día 01	Día 2	Día 3	Día 4	
GT	0,63	0,63	0,65	0,68	0,63
GEA	0,64	0,65	0,66	0,69	0,63
GEB	0,64	0,65	0,68	0,70	0,63
GEC	0,65	0,66	0,70	0,71	0,63
GOA	0,64	0,65	0,66	0,69	0,63
GOB	0,65	0,66	0,68	0,69	0,63
GOC	0,66	0,68	0,69	0,70	0,63

A partir de los datos obtenidos en los diferentes grupos experimentales y días de ejecución, se procedió a realizar un análisis de varianza en lo que arroja un p valor menor a 0,05 (Tabla 4) lo que indica que sí existe diferencia significativa entre, al menos, dos grupos. De esta manera, se procede a rechazar la hipótesis nula (Ho) que señala igualdad de resultados entre los grupos de trabajo y se acepta la hipótesis (H1), es decir, se acepta que la administración de omega-3 y Spirulina sí mejora el aprendizaje y la memoria espacial.

Tiempos	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	f	sig.
Entre grupos	178,537	3	59,512	4,090	0,010
Dentro de grupos	1105,950	76	14,552		
Total	1284,487	79			

En la Figura 2, se observa una reducción constante del tiempo de escape en los diferentes días que dura el experimento. Asimismo, dicha mejoría es más notoria en el cuarto día con apertura marcada para el GEC.



## DISCUSIÓN

Existen varios estudios preclínicos con la finalidad de evaluar el efecto de omega-3 o la Spirulina en las diferentes capacidades cognitivas en animales de experimentación usando el laberinto acuático de Morris<sup>(30,31,32)</sup>. En 2011, un estudio logró evidenciar 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 que se utilizó en este trabajo, es decir, 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 expuso 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, y se concluyó que la Spirulina platensis previene la pérdida de memoria.<sup>(33,34,35,36)</sup>

En este sentido, el mecanismo de acción de la Spirulina se sustenta en su actividad frente al estrés oxidativo, incrementa la actividad de la serotonina y promueve, por lo tanto, 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, por ende, presenta ficocianina (antioxidante), aumenta los niveles de glutatión del cerebro, reduce los niveles de MDA (Malondialdehído), y disminuye las citoquinas proinflamatorias, generadas en los eventos de estrés al mejorar la memoria espacial en la rata.<sup>(37,38,39,40)</sup> En un estudio, se encontró que la administración oral de DHA a ratones adultos normales como lisofosfatidilcolina (40 mg DHA/kg), durante 30 días, aumentó el contenido de DHA del cerebro en más del doble. Esto podría explicar la estimulación del aprendizaje y la memoria espacial. (Figura 1 y 2).<sup>(37,38,39,40)</sup>

Esto puede explicar que en los diferentes tiempos la fase de adquisición o aprendizaje va disminuyendo progresivamente conforme se continuó con las sesiones. En el caso del grupo testigo (GT), su tiempo se reduce desde 44 s hasta 39 s durante los cuatro días de trabajo. Las variaciones más importantes ocurren en los grupos experimentales B y C (GEB y GEC) donde disminuye 7 s y 8 s durante el desarrollo de la experimentación. En el grupo experimental (GEA), también se percibe una disminución en los tiempos y va desde 43 s hasta 38 s al concluir el trabajo.<sup>(41,42,43,44)</sup> Aunque hasta la fecha no existe un consenso en la comunidad científica respecto a las dosis terapéuticas de omega-3, la OMS y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) recomiendan entre 250 mg y 500 mg de EPA y DHA/día.<sup>(44)</sup>

## CONCLUSIONES

Los grupos de trabajo que recibieron Spirulina u omega-3 a las dosis de 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg mostraron una mejoría en el tiempo de aprendizaje o fase de adquisición en comparación con el grupo testigo. Los grupos de trabajo que recibieron mayor dosis del nutriente (800 mg/kg o 40 mg/kg) presentaron una mejor respuesta en las pruebas de aprendizaje o adquisición evaluadas por el método de Laberinto acuático de Morris.

## RECOMENDACIONES

Diseñar estrategias de superación para el mejoramiento del desempeño profesional investigativo de los MGI relacionado con el URM.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortuzar Markes N. Efectos neurovasculares y cognitivos de la administración intracortical del VEGF y el enriquecimiento ambiental durante el desarrollo postnatal de ratas Long Evans. Universidad del País Vasco. 2012.
2. Park WS, Kim HJ, Li M, Lim DH, Kim J, Kwak SS, et al. Two classes of pigments, carotenoids and c-phycoyanin, in spirulina powder and their antioxidant activities. *Molecules* [Internet]. 2018;23(8). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules23082065>
3. Pérez-Juárez A, Chamorro G, Alva-Sánchez C, Paniagua-Castro N, Pacheco-Rosado J. Neuroprotective effect of *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* against kainic acid-neuronal death. *Pharm Biol* [Internet]. 2016 Aug [Citado 23/12/2022];54(8):1408-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799655/>
4. Rice AM, McQuillan MA. Maladaptive learning and memory in hybrids as a reproductive isolating barrier. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2018;285(1879). Disponible en: <https://doi.org/10.1098/RSPB.2018.0542>
5. Abdel-Daim M, El-Bialy BE, Rahman HGA, Radi AM, Hefny HA, Hassan AM. Antagonistic effects of *Spirulina platensis* against sub-acute deltamethrin toxicity in mice: Biochemical and histopathological studies. *Biomedicine and Pharmacotherapy* [Internet]. 2016;77:79-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.12.003>
6. Asunción-Álvarez D, Ybáñez-Julca R. Artículo original Efecto del liofilizado de hojas de *Mangifera indica* L. "mango kent", sobre memoria espacial y la lipoperoxidación en membranas neuronales de *Rattus norvegicus* Sprague Dawley ovariectomizadas. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* [Internet]. 2018 [Citado 23/12/2022];3(1):18-25. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/327808495\\_Effect\\_of\\_lyophilized\\_of\\_leaves\\_of\\_Mangifera\\_indica\\_Lmango\\_kent\\_on\\_spatial\\_memory\\_and\\_lipoperoxidation\\_in\\_neuronal\\_membranes\\_of\\_Rattus\\_norvegicus\\_Sprague\\_Dawley\\_ovariectomized](https://www.researchgate.net/publication/327808495_Effect_of_lyophilized_of_leaves_of_Mangifera_indica_Lmango_kent_on_spatial_memory_and_lipoperoxidation_in_neuronal_membranes_of_Rattus_norvegicus_Sprague_Dawley_ovariectomized)
7. Bernal IM. Psicobiología del aprendizaje y la memoria. *CIC Cuadernos de Información y Comunicación*. 2005;1(10):221-3.
8. Bobescu E, Bălan A, Moga MA, Teodorescu A, Mitrică M, Dima L. Are There Any Beneficial Effects of *Spirulina* Supplementation for Metabolic Syndrome Components in Postmenopausal Women?. *Marine Drugs* [Internet]. 2020;18(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/MD18120651>
9. Davolio S, Prchal E, Sosa N, Mercau G. Consumo de edulcorantes e índice de aprendizaje en un modelo experimental, En: 10º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 1-30 Noviembre de 2009 [Internet]. España: Universidad de Castilla La Mancha; 2009. Disponible en: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/31263545/Elias\\_A\\_-\\_2009\\_-\\_consumo\\_de\\_edulcorantes\\_e\\_indice\\_de\\_aprendizaje\\_en\\_un\\_modelo\\_experimental-libre.pdf?1392309366](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/31263545/Elias_A_-_2009_-_consumo_de_edulcorantes_e_indice_de_aprendizaje_en_un_modelo_experimental-libre.pdf?1392309366)
10. El-Tantawy WH. Antioxidant effects of *Spirulina* supplement against lead acetate-induced hepatic injury in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* [Internet]. 2016;6(4):327-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2015.02.001>
11. Finamore A, Palmery M, Bensehaila S, Peluso I. Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly *Spirulina*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2017 :3247528. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/3247528>
12. Fujimoto M, Tsuneyama K, Fujimoto T, Selmi C, Gershwin ME, Shimada, Y. *Spirulina* improves non-alcoholic steatohepatitis, visceral fat macrophage aggregation, and serum leptin in a mouse model of metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2012;44(9):767-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.02.002>
13. Gdara NB, Belgacem A, Khemiri I, Mannai S, Bitri L. Protective effects of phycocyanin on ischemia/reperfusion liver injuries. *Biomedicine and Pharmacotherapy* [Internet]. 2018;102:196–202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.025>
14. Gemma C, Mesches MH, Sepesi B, Choo K, Holmes DB, Bickford PC. Diets Enriched in Foods with High Antioxidant Activity Reverse Age-Induced Decreases in Cerebellar  $\beta$ -Adrenergic Function and Increases in Proinflammatory Cytokines. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2002;22(14):6114. Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-14-06114.2002>



15. Gil-Campos M, & Dalmau Serra J. Importance of docosahexaenoic acid (DHA): Functions and recommendations for its ingestion in infants. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2010;73(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.03.019>
16. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature reviews. Neuroscience* [Internet]. 2006;9(7):568. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/NRN2421>
17. González A. Papel de los neuroesteroides en la modulación de la vía glutamato-óxido nítrico-GMP cíclico. Alteraciones en hiperamonemia crónica. Papel en las alteraciones cognitivas y motoras en encefalopatía hepática. Mecanismos moleculares e implicaciones terapéuticas. España: Universidad de Valencia; 2013.
18. Jiang L, Wang Y, Liu G, Liu H, Zhu F, Ji H. C-Phycocyanin exerts anti-cancer effects via the MAPK signaling pathway in MDA-MB-231 cells. *Cancer Cell International* [Internet]. 2018;18(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0511-5>
19. Khafaga AF, El-Sayed YS. Spirulina ameliorates methotrexate hepatotoxicity via antioxidant, immune stimulation, and proinflammatory cytokines and apoptotic proteins modulation. *Life Sciences* [Internet]. 2018;196:9-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.010>
20. Koh EJ, Kim KJ, Song JH, Choi J, Lee HY, Kang DH, et al. Spirulina maxima extract ameliorates learning and memory impairments via inhibiting GSK-3 $\beta$  phosphorylation induced by intracerebroventricular injection of amyloid- $\beta$  1-42 in mice. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017;18(11):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18112401>
21. Koh EJ, Kim KJ, Song JH, Choi J, Lee HY, Kang DH, et al. Spirulina maxima Extract Ameliorates Learning and Memory Impairments via Inhibiting GSK-3 $\beta$  Phosphorylation Induced by Intracerebroventricular Injection of Amyloid- $\beta$  1-42 in Mice. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017;18(11). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/IJMS18112401>
22. Koh EJ, Seo YJ, Choi J, Lee HY, Kang DH, Kim KJ, et al. Spirulina maxima extract prevents neurotoxicity via promoting activation of BDNF/CREB signaling pathways in neuronal cells and mice. *Molecules* [Internet]. 2017; 22(8). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules22081363>
23. Lalumiere RT, McGaugh JL, McIntyre CK. Emotional Modulation of Learning and Memory: Pharmacological Implications. *Pharmacological Reviews* [Internet]. 2017; 69(3):236. Disponible en: <https://doi.org/10.1124/PR.116.013474>
24. Rodríguez Vega JL, García Ishimine RF, Campos JL, Mejías A, Lora Loza MG, Calderón Mundaca WL. Efecto de Spirulina máxima sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *albinus*. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2022 Feb. [Citado 23/12/2022];21(1):e4194. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2022000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000100004&lng=es)
25. Ma C, Bloom CLB, Galli C, Ghebremeskel K, Linseisen F, Parkington J. Evidence for the Unique Function of Docosahexaenoic Acid (DHA ) During the Evolution of the Modern Hominid Brain. *Lipids*. 2000;34(3):39-47.
26. Madhavadas S, Subramanian S. Combination of Spirulina with glycyrrhizin prevents cognitive dysfunction in aged obese rats. *Indian journal of pharmacology* [Internet]. 2015;47(1):39-44. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.150327>
27. Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Sumaya-Martínez MT, Gutiérrez-Salinas J, Bautista M, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2014;20(40):14787-804. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14787>
28. Marín Tello CL. Efecto de lepidium meyenil (maca) en la memoria espacial y en el nivel de malondialdehído neuronal en *rattus rattus* var. *Albinus* ovariectomizadas sometidas a radiaciones de teléfonos móviles [Tesis Maestría]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2014 [Citado 23/12/2022]. Disponible en: [https://alicia.concytec.gob.pe/yufind/Record/UPAO\\_c727b775f52d03bfe4f5c4f3f30a683f/Details](https://alicia.concytec.gob.pe/yufind/Record/UPAO_c727b775f52d03bfe4f5c4f3f30a683f/Details)
29. Martínez-Sámamo J, De Oca ATM, O-Bocardo OIL, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. (2018). Spirulina maxima Decreases Endothelial Damage and Oxidative Stress Indicators in Patients with Systemic Arterial Hypertension: Results from Exploratory Controlled Clinical Trial. *Marine Drugs* [Internet]. 2018;16(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/MD16120496>
30. Méndez-López Couz M. Bases neuronales del recuerdo y la extinción de la memoria espacial [Tesis maestría]. España: UNIOVI; 2015. Disponible en: [https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/34609/2/TD\\_MartaMendezLopez.pdf](https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/34609/2/TD_MartaMendezLopez.pdf)
31. Min SK, Park JS, Luo L, Kwon YS, Lee HC, Jung Shim H, et al. Assessment of C-phycocyanin effect on astrocytes-mediated neuroprotection against oxidative brain injury using 2D and 3D astrocyte tissue model. *Scientific Reports* [Internet]. 2015; 5: 1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep14418>
32. Monti JM, Baym CL, Cohen NJ. Identifying and Characterizing the Effects of Nutrition on Hippocampal Memory. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2014;5(3):337S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/AN.113.005397>
33. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Neuroscience Methods*.1984;11:47-60.
34. Núñez J. Morris water maze experiment. *Journal of Visualized Experiments. J Vis Exp* [Internet]. 2008; 24:(19):897. Disponible en: <https://doi.org/10.3791/897>

35. Rodríguez SDM. Efecto de la tartracina sobre el tejido cerebral y función cognitiva en ratas de segunda generación [Tesis Maestría]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017 [Citado 23/12/2022]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6151>
36. Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sciences* [Internet]. 2010;87(17-18):521–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.09.004>
37. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols* [Internet]. 2006;1(2): 848-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>
38. Wang Y, Chang CF, Chou J, Chen HL, Deng X, Harvey BK, et al. Dietary supplementation with blueberries, spinach, or spirulina reduces ischemic brain damage. *Experimental Neurology Natural* [Internet]. 2005;193(1):75-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.12.014>
39. Wu A, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Dietary Omega-3 Fatty Acids Normalize BDNF Levels, Reduce Oxidative Damage, and Counteract Learning Disability after Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma* [Internet]. 2004;21(10):1457-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/NEU.2004.21.1457>
40. Sinha S, Patro N, Patro IK. Maternal Protein Malnutrition: Current and Future Perspectives of Spirulina Supplementation in Neuroprotection. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2018;12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00966>
41. Sugasini D, Thomas R, Yalagala PCR, Tai LM, Subbaia, PV. Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice. *Scientific Reports* [Internet]. 2017;7(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41598-017-11766-0>
42. Rodríguez Vega JL, García Ishimine R, Mejías Pinedo DA. Exploración del efecto de *Trichocereus pachanoi* en el carácter depresivo en ratas. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2021 Abr [Citado 23/12/2022];20(2):e2957. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2021000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2021000200003&lng=es)
43. Sugasini D, Yalagala PCR, Goggin A, Tai LM, Subbaiah PV. Enrichment of brain docosahexaenoic acid (DHA) is highly dependent upon the molecular carrier of dietary DHA: Lysophosphatidylcholine is more efficient than either phosphatidylcholine or triacylglycerol. *The Journal of nutritional biochemistry* [Internet]. 2019;74:108231. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2019.108231>
44. Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi NJ, Alhomida AS, Ong WY. Effects of docosahexaenoic acid on neurotransmission. *Biomolecules and Therapeutic* [Internet]. 2012;20(2):152-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.2.152>

**Financiamiento**

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Contribuciones de los autores**

Richard Fredy García Ishimine: Conceptualización, análisis formal, metodología.

Juan Luis Rodríguez Vega: Conceptualización, análisis formal, metodología.

Jorge Luis Campos Reyna: Análisis formal, curaduría de datos, metodología.

Davis Alberto Mejías Pinedo: Análisis formal, curaduría de datos, metodología.

José Elías Cabrejo Paredes: Escritura, revisión, edición.

César Salvador Sánchez Marín: Curaduría de datos, metodología.

César Wilson Arellano Sánchez: Escritura, revisión, edición

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