

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUIMICA**

**EFECTO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE HOJAS DE
Aloysia triphylla (CEDRÓN) SOBRE MEMORIA Y
APRENDIZAJE ESPACIAL EN *Rattus rattus var. albinus*
CON NEUROTOXICIDAD INDUCIDA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTOR

CORONEL DÁVALOS, JUAN CARLOS

ORCID: 0000-0002-8760-9075

ASESOR

Mgtr. SÁNCHEZ MORENO, HÉCTOR MELVIN

ORCID: 0000-0003-0970-6301

TRUJILLO – PERÚ

2019

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Coronel Dávalos, Juan Carlos

ORCID ID: 0000-0002-8760-9075

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de Pregrado,
Chimbote, Perú

ASESOR

Sánchez Moreno, Héctor Melvin

ORCID: 0000-0003-0970-6301

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de la
Salud. Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Trujillo, Perú

JURADO

Díaz Ortega, Jorge Luis

ORCID ID: 0000-0002-6154-8913

Arteaga Revilla, Nilda María

ORCID ID: 0000-0002-7897-8151

Amaya Lau, Luisa Olivia

ORCID ID: 0000-0002-6374-8732

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega.

Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla.

Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau.

Miembro

Mgtr. Héctor Melvin Sánchez Moreno.

Docente Tutor Investigador

AGRADECIMIENTO

A DIOS:

*Por la fortaleza que me
brindo en cada momento
difícil, pasando cada
dificultad y obstáculo en mí
camino.*

A MIS PADRES:

*Por haberme forjado en la
persona que soy en la
actualidad; muchos de los
logros se los debo a
ustedes, en los que incluyo
este.*

*A la universidad
ULADECH, por haberme
permitido formarme en ella,
gracias a todos los docentes
que fueron partícipes de
este proceso, ya sea de
manera directa o indirecta.*

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

Por enseñarme a luchar hacia delante, por su gran corazón y capacidad de entrega, pero sobre todo por enseñarme a ser responsable, gracias a ustedes he llegado a esta meta.

RESUMEN

El presente estudio de tipo analítico-experimental y nivel cuantitativo tuvo como objetivo determinar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) en el aprendizaje y memoria espacial, utilizando el laberinto de Morris. Para ello se utilizó animales de experimentación *Rattus rattus* var. albinus que fueron formadas al azar en tres equipos; al equipo control se le suministro 5ml/Kg suero salino fisiológico, al equipo experimental uno se le suministro 250mg/Kg y al equipo experimental dos se le suministro 500mg/Kg de extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) durante 30 días, posteriormente se sometió al ensayo de aprendizaje y memoria espacial mediante el laberinto de Morris. Haciendo este ensayo del extracto etanólico de la planta estudiada vimos resultados óptimos mejorando los parámetros de aprendizaje y memoria en el equipo que se le suministro dosis de 500mg/kg siendo su periodo de preparación 19 ± 0.97 s. y su periodo de duración 13 ± 0.87 s. con una significancia de $p=0.000$, es decir el valor p es menor que el alfa 0.05. Se concluye que el extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) mejoró el aprendizaje y memoria en animales de experimentación *Rattus rattus* var. albinus.

Palabras clave: *Aloysia triphylla*, aprendizaje, extracto etanólico, memoria espacial.

ABSTRACT

The present study of an analytical-experimental type and quantitative level aimed to determine the effect of the ethanolic extract of the *Aloysia triphylla* leaves. (Cedrón) in learning and spatial memory, using Morris's labyrinth. For this, experimental animals *Rattus rattus* var. *albinus* that were randomly formed in three teams; The control team was supplied with 5ml / Kg physiological saline, the experimental team one was given 250mg / Kg and the experimental team two was supplied with 500mg / Kg of ethanolic extract from the *Aloysia triphylla* leaves. (Cedrón) for 30 days, he subsequently underwent the learning and spatial memory essay through Morris's labyrinth. Making this test of the ethanolic extract of the plant studied, we saw optimal results, improving the learning and memory parameters in the equipment that was given a dose of 500mg / kg being its preparation period 19 ± 0.97 s. and its duration period 13 ± 0.87 s. with a significance of $p = 0.000$, that is, the p-value is less than the 0.05 alpha. It is concluded that the ethanolic extract of the leaves of *Aloysia triphylla*. (Cedrón) improved learning and memory in experimental animals *Rattus rattus* var. *albinus*

Key words: *Aloysia triphylla*, learning, ethanolic extract, spatial memory.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVICIÓN DE LA LITERATURA.....	6
2.1. Antecedentes	6
2.2. Bases teóricas	10
III. METODOLOGÍA.....	15
3.1. Diseño de la investigación	15
3.2. Población y muestra.....	15
3.3. Definición y operacionalización de las variables	19
3.4. Técnicas e instrumentos.....	20
3.5. Plan de análisis.....	23
3.6. Matriz de consistencia	24
3.7. Principios éticos.....	25
IV. RESULTADOS	26
4.1. Resultados.....	26
4.2. Análisis de resultados	28
V. CONCLUSIONES	31
Aspectos complementarios	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Efecto del extracto etanólico de las semillas de <i>Aloysia triphylla</i> . (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en el aprendizaje expresado en tiempo de entrenamiento según el test de Morris -----	26
Tabla 2	Efecto del extracto etanólico de las semillas de <i>Aloysia triphylla</i> . (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en la memoria expresado en tiempo de permanencia según el test de Morris -----	26
Tabla 3	Análisis de comparación múltiple de Tukey, para determinar diferencias entre los grupos experimentales 1, 2 y grupo control sobre los parámetros de tiempo de aprendizaje y memoria espacial según el test de Morris -----	27

I. INTRODUCCIÓN

Los fármacos son un argumento valioso perceptivo en cualquier cultura, autónomo de su nivel de importancia. El creciente adelanto científico, aumentado desde la segunda guerra mundial, hizo q los fármacos hayan sido empleados de una manera tal, en gran medida, pasaron a relacionarse poco a los objetivos sanitarios y más a una experiencia que finalizo por fortalecer una verdadera sociedad, dominante en la cultura occidental moderna ⁽¹⁾.

La aplicación de un medicamento para solucionar una dificultad de salud puede inducir resultados adversos, los cuales deben ser estudiados por los doctores para que el medicamento no sea inferior a la patología. Estas reacciones suelen aumentarse si el enfermo toma más de un medicamento, o en estados particulares como las que exponen algunas sociedades de peligro (infantes, embarazadas y personas de la tercera edad) ⁽²⁾.

La utilización de prácticas de salud adicionales es tan arcaica como el surgimiento del ser humano, ya que a partir de la civilización son pieza de los métodos de atención familiar y social. En medio de los diferentes métodos adicionales empleadas y conocidas por medio de la cultura popular, las plantas medicinales constantemente ocupan un sitio importante y durante un periodo largo es el fundamental procedimiento terapéutico empleado para tratar la salud del ser humano ⁽³⁾.

Con el paso del tiempo y el advenimiento de la medicina moderna, este conocimiento vino a ser devaluado por profesionales de la salud que han estado trabajando con énfasis en medicamentos industrializados ⁽³⁾.

La OMS adopta el empleo de los remedios tradicionales y opciones cuando las mismas han probado su beneficio para el enfermo y presentan un peligro decreciente, ahora a medida que crece la cifra de pacientes que usa estos fármacos, los gobiernos detallaran con técnicas para probar que todos los pacientes tengan una excelente información relacionado a las ventajas y peligros ⁽⁴⁾.

No se debe relegar que los recursos a base de materia vegetal revelan una gran superioridad con relación a las terapias químicas. En las herbáceas sus componentes se encuentran constantemente biológicamente balanceado por la disposición de sustancias adicionales, que van a aumentar entre sí, de modo que en general no se almacenan en el cuerpo, y sus reacciones adversas están bajas ⁽⁵⁾.

Esta novedad de calidad médica, las plantas medicinales, a estos fundamentos, se le adiciona el moderno entendimiento farmacológico esencial y médico. Manteniendo el uso del fitofármaco, en este momento como sustancia estandarizada, y avalando con toda la investigación farmacéutica de la que se prepara actualmente ⁽⁵⁾.

En nuestro país, encontramos a la especie de *Aloysia triphylla* (Cedrón), ubicada en todo el territorio peruano, la ingesta por vía oral de la infusión es tratada como antiespasmódico, tranquilizante, calmante nervioso, expectorante y estomacal ⁽⁶⁾.

Cuando se habla de enfermedades neurodegenerativas tenemos como principal candidato a la EA que consiste en el avance de un delirio gradual con un daño elevado de la memoria episódica y de otros aspectos superiores como el cambio de conducta que traban la elaboración de acciones instrumentales de la vida diaria y en la sociedad.⁽⁷⁾.

En primer lugar, hay una baja en las acciones del trabajo y sociales, seguidamente del trastorno en las actividades cotidianas (cocinar, lavar, o el cuidado de la casa) ⁽⁸⁾.

La preocupación de un farmacéutico, es poder combatir este tipo de enfermedad a base de fármacos, pero también se tiene en cuenta que existen plantas que ejercen propiedades terapéuticas lo cual se puede tener mejoría y/o curación de dicha enfermedad ⁽⁸⁾.

Las razones que justifican este trabajo son porque por años se ha promocionado el beneficio en tratamientos alternativos y el uso de productos naturales, los cuales necesitan de investigaciones para constatar su certeza y constituir su toxicidad, dotando de argumentos en investigaciones y estudios, el uso terapéutico de las plantas medicinales, ya que muchos medicamentos debido a diferentes factores ocasionan reacciones adversas en personas con la EA ⁽⁸⁾.

Otro importante factor es que la mayoría de pacientes no llega a tener acceso a los medicamentos, ya sea por el alto costo o porque se dice que la enfermedad de Alzheimer solo está relacionada con los pacientes geriátricos ⁽⁸⁾.

Esta investigación está promovida en contribuir o ayudar a la investigación de plantas medicinales como un aporte a la medicina alternativa, también a revisar otros tratamientos no farmacológicos, ya que los tratamientos farmacológicos son tan costosos y difíciles de conseguir.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente se plantea el siguiente problema de investigación.

¿El extracto etanólico de hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón) presentara efecto sobre memoria y aprendizaje espacial en *Rattus rattus* var albinus con neurotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono?

Objetivo General

- Demostrar el efecto del extracto etanólico de hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón) sobre memoria y aprendizaje espacial en *Rattus rattus* var. albinus con neurotoxicidad inducida por Tetracloruro de Carbono.

Objetivos Específicos

- Determinar el efecto del extracto etanólico de hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en la memoria espacial expresado en tiempo de permanencia según el test de Morris.
- Determinar el efecto del extracto etanólico de hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en el aprendizaje expresado en tiempo de entrenamiento según el test de Morris.

II. REVISION DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

- Enríquez, 2019 en Perú realizó un estudio con el objetivo de evaluar el efecto del extracto hidroalcohólico de la semilla de *Glycine max* (soya) de la clase de Magnoliopsida sobre la memoria y aprendizaje espacial en *Rattus rattus* var albinus con menopausia inducida. Para este trabajo de investigación se utilizaron 24 especímenes de experimentación y distribuidos en cuatro grupos, grupo blanco (sin ovariectomía), grupo control (ovariectomía bilateral), grupo estándar (ovariectomía bilateral más Benzoato de estradiol a dosis de 0.25mg/kg) y grupo experimental (ovariectomía bilateral más extracto hidroalcohólico de la semilla de *Glycine max* (Soya), administrado en dosis de 720 mg/kg/día por sonda orogástrica); durante 14 días, todos los grupos realizaron el test de la piscina de Morris. Los resultados del tiempo inicial y final fueron: para el grupo blanco 102.67 + 54.74 y 16.33 + 14.44, grupo control 52 + 27.00 y 25.16 + 16.84, grupo estándar 48.16 + 28.24 y 13 + 12.01 y experimental 48.16 + 28.24 y 16.16 + 11.17. Los resultados fueron sometidos a la prueba ANOVA, se observa una significancia < 0.05 , es decir existe diferencia estadísticamente significativa. Así mismo el efecto fitoestrogénico del extracto hidroalcohólico de la semilla de *Glycine max* (soya) es similar al Benzoato de estradiol, con una significancia de 0.78, siendo > 0.05 . Se concluye que el extracto hidroalcohólico de la semilla de *Glycine max* (Soya) presenta efecto fitoestrogénico, sobre la memoria y aprendizaje espacial en *Rattus rattus* var albinus con menopausia inducida ⁽⁹⁾.

- Cuyan, 2018 en Perú realizó un estudio tipo analítico-experimental y nivel cuantitativo tiene como objetivo determinar el efecto del extracto lipofílico de las semillas de *Salvia hispanica* L. (Chía) de la orden de lamiales en el aprendizaje y memoria espacial. El extracto lipofílico de las semillas de *Salvia hispanica* L. mejoró el aprendizaje y la memoria en el grupo que recibieron tratamiento con 500 mg/Kg siendo su tiempo de entrenamiento 27 ± 5.36 s. y su tiempo de permanencia 14.5 ± 1.05 s. Se concluye que el extracto lipofílico de *Salvia hispanica* L. mejoró el aprendizaje y memoria en animales de experimentación ⁽¹⁰⁾.
- Onneken, 2018 en Alemania realizó una investigación de la *Salvia hispanica* L. (semilla de Chía) de la orden de las Lamiales, como superalimento cerebral-como la inteligencia, el estudio se basa en la evaluación de pruebas que miden el rendimiento cognitivo (en particular, el rendimiento de la memoria), participaron 34,600 estudiantes para lo cual se dividieron a los participantes del estudio en dos grupos: un grupo de intervención y un grupo de control. Los participantes fueron entre 21.3 años en promedio, los participantes del grupo de intervención consumieron diario una dosis de 5 gramos de semillas de Chía en un período de 21 días (10). Teniendo como resultados a los test en finalización de frase Test Con un valor de p de 0.037, inteligencia aplicada / prueba de LEGO que tiene un significado de $p = 0.048$ se califica como estadísticamente significativa. Concluyendo que el grupo de prueba que participó en la intervención tuvo un rendimiento significativamente mejor que en la prueba del grupo de comparación. Mejoraron su inteligencia verbal y mejoraron su habilidad en resolución de

problemas en la medida en que la *Salvia hispanica* L. es un súper alimento, respectivamente superalimento cerebral, está científicamente justificado ⁽¹¹⁾.

- Lozano et al, 2015 en Perú realizó el presente trabajo de investigación que tuvo como objetivo determinar el efecto de *Lepidium meyenii* Walp (maca) ecotipo negra en la memoria espacial y la lipoperoxidación inducida de membranas neuronales de *Rattus rattus* variedad albinus en altura. El estudio experimental in vivo se realizó con 20 especímenes de *Rattus rattus* variedad albinus hembras de 3 a 4 meses de edad, divididos en 3 grupos: Grupo Control [6 especímenes], Grupo problema 1 [7 especímenes], Grupo problema 2 [7 especímenes], que después de un mes de inducción de estrés oxidativo con Fluoxetina a dosis de 20 mg/kg de peso, recibieron sus tratamientos por vía oral: con solución salina al 0,9 % (grupo control), extracto acuoso de maca negra a dosis de 1 g/Kg de peso (Problema 1) y con dosis de 2 g/Kg de peso (Problema 2) por espacio de un mes. Los parámetros de memoria espacial fueron medidos mediante el Laberinto Acuático de Morris. La determinación de los niveles de Malondialdehído (MDA) en tejido neuronal se realizó mediante el método colorimétrico de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARs). El extracto acuoso de *Lepidium meyenii* Walp ecotipo negra a dosis de 1 y 2 g/Kg de peso corporal mejoró la memoria espacial según el tiempo de latencia, tiempo de permanencia y número de cruzamientos, del mismo modo disminuyeron los niveles de MDA a nivel de tejido neuronal. En Conclusión, *Lepidium meyenii* Walp (maca) ecotipo negra mejoró el déficit de memoria espacial, así como redujo la lipoperoxidación inducida con Fluoxetina según

niveles de Malondialdehído en membranas neuronales de *Rattus rattus* variedad albinus⁽¹²⁾.

- Mojgan et al, 2014 en Irán realizó un estudio científico para evaluar el efecto del extracto acuoso de verbena de limón de la familia de Verbenaceae en Memoria de ratas macho mediante el uso de la tarea de evitación pasiva. El análisis de los datos mostró que, en comparación con los controles, el tratamiento con el extracto acuoso de verbena de limón (≥ 100 mg / kg) tuvo disminuyó la latencia de paso (STL) ($P < 0.001$). Además, el tratamiento de las ratas con el extracto de dosis ≥ 500 mg / kg había aumentado el tiempo total pasado en el compartimento oscuro (TDC) en comparación con los controles ($P < 0,001$). Concluyendo que los resultados indicaron que el extracto acuoso de verbena de limón (≥ 100 mg / kg) tiene efectos indeseables en la memoria; sin embargo, la comprensión de los mecanismos subyacentes requiere una mayor investigación⁽¹³⁾.
- Altamirano, 2013 en Perú realizó un estudio experimental tiene como objetivo establecer los efectos de dos dosis de zumo de *Rubus* spp. (zarzamora) de la clase de Magnoliopsida sobre el aprendizaje y memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. albino, cepa Wistar sometidas a estrés hipotérmico; utilizando el laberinto de Morris, comparar los efectos de ambas concentraciones y los parámetros de estrés hipotérmico. Para lo cual se administró dos dosis de zumo de zarzamora de 10ml/Kg y 20ml/Kg durante 30 días, luego se le sometió a la prueba de aprendizaje espacial acuática de Morris. También se midió memoria sometiendo a dichos animales a estrés hipotérmico. Los principales resultados encontrados muestran que: El zumo de zarzamora mejoro el aprendizaje y la memoria espacial en el

grupo que recibieron tratamiento con 20ml/kg siendo su tiempo de latencia (29 ± 2.5) segundos en condiciones ambientales y (39 ± 2.9) segundos en condiciones hipotérmicas. Así mismo los tiempos en hallar la plataforma en la prueba de Morris son de (31 ± 1.6) y (41 ± 2.0) segundos en el grupo de 10ml/kg y de (31 ± 2.6), (49 ± 5.0) segundos en el grupo control. Se concluye que el zumo de zarzamora mejoro el aprendizaje y memoria en animales de experimentación ⁽¹⁴⁾.

2.2. Bases Teóricas

***Aloysia triphylla* (Cedrón)**

La planta es conocida en el Perú como cedrón y en el sur de Sudamérica (en donde es nativa) como hierba luisa ⁽¹⁵⁾.

Esta especie crece de forma nativa en Sudamérica, en las regiones montañosas del noreste de Argentina y norte de Chile. También se encuentra presente en Centroamérica y en Europa al haber sido introducida al continente por exploradores españoles y portugueses. Se encuentra también cultivada en la región mediterránea y en Irán, Túnez y Argelia ⁽¹⁶⁾.

- Taxonomía y características de botánicas de *Aloysia triphylla* (Cedrón).

La clasificación taxonómica dada por Antonio Palau, es la siguiente: ⁽¹⁷⁾

- Reino: Plantae
- División: Tracheophyta
- Clase: Magnoliopsida
- Orden: Lamiales

- Familia: Verbenaceae
- Género: *Aloysia*
- Especia: *Aloysia triphylla*

Se trata de un arbusto penene de tallos leñosos, rectos, cuadrangulares transversalmente, que asciende de 0.5 a 7 metros de altura, pubescente, de superficie lisa. Las hojas son siempre verdes, lanceoladas, arregladas en grupos de tres, opuestas, raramente alternadas, espatuladas y ovadas con márgenes serrados. Presentan tricomas glandulares unicelulares ⁽¹⁸⁾.

Tiene una inflorescencia paniculiforme, racemosa a menudo en grupos de 3 a 6. La flor presenta brácteas, son completas, hermafroditas, zigomórficas, pentámeras, hipóginas. El cáliz está formado por 5 sépalos unidos, generalmente lobulados o dentados; la corola presenta 5 pétalos unidos en forma de bandeja, de colores blancos, lavandas, púrpuras, rosas o azules. Tiene también 4 estambres de 0.15-0.50 mm de largo que se alternan con los lóbulos de la corola. No presenta estambre posterior; sólo 2 de los estambres son fértiles y 3 estaminodios los acompañan ⁽¹⁹⁾.

Los frutos son elipsoides a ovoides, más o menos cordados, basalmente truncados, con el ápice redondeado y bilobulado, el fruto también tiene dos mericarpios ⁽¹⁹⁾.

- **Composición Química**

El componente principal en esta planta es el citral, también uno de los isómeros del pineno (α – pineno), entre otros terpenos ⁽²⁰⁾.

- Citral

Tiene un fuerte olor a limón; sensible a la luz, calor y otros medios, con el paso del tiempo, en la densidad del aceite esencial hay un aumento; el citral está presente en otras plantas como el limón, jengibre, etc ⁽²⁰⁾.

- α – Pineno

El α -pineno es el miembro más importante del grupo o serie del pinano. Se encuentra en sus formas (+) y (-) en todas las esencias de trementina y forma parte de los aceites esenciales provenientes de numerosas especies vegetales, por lo tanto, es probablemente el terpeno más abundantemente distribuido en la naturaleza y es además un producto de importancia industrial, pues por ser fácilmente asequible y barato, es la base de la mayor parte de las síntesis en la familia de los terpenoides ⁽²¹⁾.

Además de ser antiinflamatorio, broncodilatador y antibiótico, inhibe a la acetilcolinesterasa, lo que contrarresta los déficits en la memoria a corto plazo ⁽²²⁾.

La acetilcolina (AC) y su relación con la Actividad de Alfa – Pineno en el cerebro

La AC una vez liberada tiene una vida media muy corta por la presencia de grandes cantidades de acetilcolinesterasa (ACE), una enzima que hidroliza la parte éster de la molécula del neurotransmisor, conduciendo así a la pérdida de actividad de éste ⁽²³⁾.

La AC como función colinérgica es necesaria para la memoria a corto plazo y su disminución está asociada con el aumento de ACE, motivo por el cual los tratamientos se centran en fármacos que aumentan los niveles de acetilcolina, disminuyendo la acetilcolinesterasa, mecanismos presentes en la actividad de algunas moléculas contenidas en distintos materiales vegetales entre ellas el alfa – pineno ⁽²⁴⁾.

Mecanismo inhibidor de acetilcolinesterasa

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa actúan en la inhibición de la degradación de la acetilcolina en el espacio sináptico, conocida como acción parasimpaticomética, ya que son capaces de contrarrestar el déficit cerebral de Ach que caracteriza a la EA. Se favorece con ello el aumento de los niveles de Ach en la hendidura y los efectos del neurotransmisor ⁽²⁵⁾.

Neurobiología aprendizaje y memoria

Desde el paradigma de la evolución, el aprendizaje y la memoria actúan como medio principal de adaptación de los seres vivos a las modificaciones inciertas del medio ambiente ⁽²⁶⁾.

Se asume, sin embargo, con fines académicos, que el aprendizaje es el proceso de adquisición de información y la memoria se refiere a la codificación, almacenamiento y recuperación de esa información aprendida ⁽²⁷⁾.

Pero esta información almacenada en el sistema nervioso, no suele formarse de un modo instantáneo y sigue un proceso de formación que incluye al menos dos estadios o etapas subsecuentes: la memoria a corto y largo plazo ⁽²⁶⁾.

La memoria de corto plazo almacena una cantidad limitada de información durante un corto periodo de tiempo ⁽²⁷⁾.

Laberinto de Morris

El laberinto de agua es uno de los modelos más empleados en el estudio de la memoria espacial en roedores. En este laberinto los animales tienen que nadar para localizar una plataforma oculta ⁽²⁸⁾.

Este paradigma resulta de especial interés, puesto que no necesita de la privación de agua o comida ni de la aplicación de una descarga eléctrica para motivar la conducta. Además, se requieren relativamente pocos ensayos, ya que los animales aprenden rápido, guiándose por claves extra-laberinto, y se pueden valorar los efectos de los fármacos sobre los procesos de aprendizaje y memoria de forma más efectiva que en otros laberintos de adquisición más lenta, como el laberinto radial, en el que resulta más difícil distinguir entre los efectos agudos y crónicos ⁽²⁸⁾.

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la Investigación

La presente investigación es de tipo analítico- experimental, de nivel cuantitativo. Se utilizó el método del laberinto acuático de Morris, modificado por Roozendaal y McGaugh en 1998. El cual consiste en una piscina circular llena de agua en la que se sitúa una plataforma que debe ser localizada por el animal de experimentación (rata), por accidente las primeras veces y en sesiones posteriores debería localizarlo con ayuda de indicadores visuales (claves espaciales externas) ⁽²⁹⁾.

Para este estudio se utilizó el extracto etanólico de hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón), se formaron 3 grupos aleatoriamente de 6 animales cada grupo. En todos los casos, las sustancias de ensayo fueron administradas por vía oral. Luego de la administración, los animales fueron colocados de forma grupal a sus jaulas correspondientes.

3.2. Población y Muestra

Población Vegetal

La población vegetal en estudio estuvo constituida por la especie vegetal *Aloysia triphylla*. (Cedrón), fueron ubicados en el Valle de Olleros, provincia de Huaraz – Ancash.

Muestra Vegetal

La muestra vegetal estuvo constituida por las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón).

Criterios de Inclusión

- Hojas sin presencia de hongos, polvo o cualquier agente externo que ponga en peligro la realización de la investigación.
- Hojas recolectadas y secadas correctamente.
- Hojas que no sean de otra especie vegetal que haya sido elegida para la investigación.

Criterios de Exclusión

- Hojas en mal estado rotas o con agentes externos que no son propios de la misma.
- Hojas que son de otra especie vegetal inadecuada para esta investigación.
- Hojas muy verdes y mal secadas.

Población Biológica

Los especímenes de *Rattus rattus* albinus fueron adquiridos del Bioterio de la Universidad Peruana “Cayetano Heredia”- Lima.

Muestra Biológica

Formado por 18 especímenes de *Rattus rattus* var albinus adquiridos en el Bioterio de la Universidad “Cayetano Heredia”.

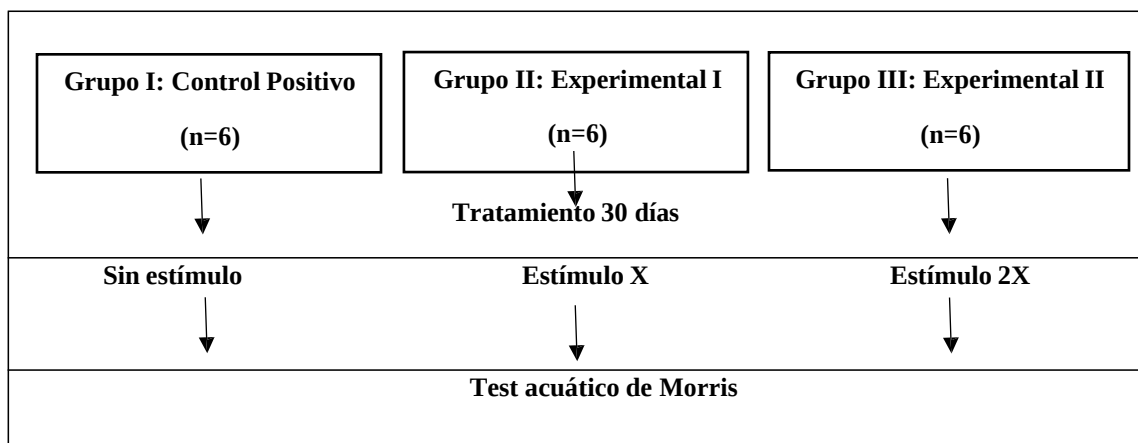
Criterios de Inclusión

Los especímenes *Rattus rattus albinus*, presentaron un peso de 200 – 250g promedio, con una edad de 3 meses, sexo macho, a los que se trasladó a la ciudad de Trujillo para su aclimatación y adaptación a un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

Criterios de Exclusión

- Animales de experimentación que muestren signos de enfermedad.
- Animales de experimentación que hayan sido evaluados en otra investigación.

Cuadro: Diseño clásico del estímulo creciente



Leyenda:

- **Sin estímulo:** Se administró vía oral con sonda nasogástrica 5ml/Kg de suero salino fisiológico.
- **Estímulo X:** Se administró vía oral por sonda nasogástrica 250mg/Kg de extracto etanólico de *Aloysia triphylla*. (Cedrón).

- **Estimulo 2X:** Se administró vía oral por sonda nasogástrica 500mg/Kg de extracto etanólico de *Aloysia triphylla*. (Cedrón).
- **n:** Número de animales de experimentación.

3.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores

Variables		Definición operacional	Indicador	Tipo de medición
Dependiente	Efecto en el aprendizaje	Test acuático de Morris para medir el tiempo de entrenamiento	Segundos	Cuantitativos de razón
	Efecto en la memoria espacial	Test acuático de Morris para medir el tiempo de permanencia	Segundos	
Independiente	Extracto etanólico de hojas de Aloysia triphylla.	Dos concentraciones de extracto etanólico	250mg /Kg 500mg/Kg	Cualitativos – nominales

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnicas

La técnica utilizada para medir el aprendizaje y memoria espacial; fue el test acuático de Morris, el tipo de técnica fue observacional.

Laberinto acuático de Morris

Se utilizó el laberinto acuático de Morris el cual consistió de una piscina circular con 180 cm de diámetro y paredes con 55 cm. de altura pintada de negro y dividida en cuatro cuadrantes imaginarios, ésta se llenó con agua (24° C), hasta una altura de 25 cm. y en su interior fue sumergida una plataforma de acrílico transparente cilíndrica de con 12.5 cm. de diámetro y 22 cm. de altura (invisible para la rata) permanecerá sumergida por debajo de la superficie del agua a 1cm y esta tuvo una ubicación fija en uno de los cuadrantes durante todo el experimento. La tarea consistió en que la rata debía nadar en el laberinto hasta localizar la plataforma, las primeras veces por accidente ⁽²⁹⁾.

Extracción etanólica de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón)

Las hojas fueron secadas bajo el sol. Una vez secadas, se trituraron en un molino manual. Para la preparación del extracto etanólico: Se pesaron 2 kg de hojas se les agregó 30 mL de etanol y se dejó macerar por 24 horas. Se filtró y se aforo hasta 50 mL de etanol. Se obtuvo una solución al 50 % p/v, y por disolución se consiguió la concentración a utilizar ⁽³⁰⁾.

Inducción de neurotoxicidad por Tetracloruro de Carbono

Los grupos control positivo y experimental recibieron el tratamiento con CCl₄ una única dosis oral de 0.5 mL/100 g de pc de CCl₄ en aceite de maíz (1:1 v/v), respectivamente ⁽³¹⁾.

Dosificación y administración del extracto etanólico de las semillas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón)

Las dosis utilizadas fueron 250 mg/Kg y 500 mg/Kg de peso, La administración fue por vía oral, durante 30 días entre las 16:00-17:00 horas. Se administró para el grupo experimental de 250mg/Kg, 0.1ml de extracto etanólico. Para el grupo experimental de 500 mg/Kg 0.2ml.

Prueba Piloto

En la prueba piloto se aseguró la validez del procedimiento en la selección de las dosis, teniendo como objetivo la validación de las concentraciones de las dosis a administrar a los animales de experimentación, los instrumentos y procedimientos utilizados, el paradigma es cuantitativo diseño experimental, empleándose una muestra biológica pequeña con características idénticas, los resultados fueron aceptables para la confiabilidad de la selección de las dosis.

Por lo que se lleva a cabo la prueba piloto ya que no se cuenta antecedentes que establezcan concentraciones específicas del extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) en el aprendizaje y memoria espacial. Se realizó la prueba piloto con 8 especímenes dos para cada grupo (grupo control, experimental 1, experimental 2, grupo experimental 3), se le administró extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) a dosis de 125mg/Kg, 250mg/Kg y 500mg/Kg por vía oral.

Ensayo de entrenamiento o aprendizaje espacial en *Rattus rattus* var albinus, en el laberinto acuático de Morris

El animal de experimentación fue colocado en el laberinto acuático desde uno de los tres sitios de partida de la periferia (uno por cada cuadrante) y se esperó hasta un máximo de 60 s para que encuentre la plataforma ⁽²⁹⁾.

El tiempo desde que la rata fue colocada en el agua hasta que localizó la plataforma fue considerado como latencia de escape y su latencia máxima es de 60 segundos, si una vez completado este tiempo, no localiza la plataforma oculta se le guía hasta ella y allí se le dejó permanecer durante 20 s ⁽²⁹⁾.

En seguida fue retirada, secada y se dejó en la jaula con los otros animales durante 20s, mientras empieza el siguiente ensayo, y así sucesivamente; hasta completar 5 ensayos consecutivos para cada rata ese mismo día, distribuyendo de manera balanceada los sitios de partida entre los tres cuadrantes ⁽²⁹⁾.

Ensayo de permanencia o memoria espacial en *Rattus rattus* var albinus, en el laberinto acuático de Morris

Para este ensayo fue retirada la plataforma y se colocó a cada animal de experimentación en la piscina, en el cuadrante más lejano de donde estuvo ubicado la plataforma. El tiempo de nado fue de 60 segundos y luego fue retirado del laberinto. Se registró el tiempo que la rata permaneció navegando en el cuadrante donde estuvo la plataforma. El ensayo fue filmado para su verificación de toma de datos ⁽²⁹⁾.

Instrumentos

Test piscina de Morris.

3.5. Plan de Análisis

Para determinar si hay diferencia entre los tiempos de entrenamiento, permanencia; se realizó un análisis de varianza (ANOVA). También se utilizará la Prueba de Comparaciones Múltiples de Tukey con un valor de significancia del 0.05 %.

3.6. Matriz de Consistencia

Título de la Investigación	Formulación del problema	Objetivos	Diseño de la investigación	Variables	Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
Efecto del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (cedrón) sobre memoria y aprendizaje espacial en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con neurotoxicidad inducida	¿El extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (Cedrón) presentara efecto sobre memoria y aprendizaje espacial en <i>Rattus rattus</i> var albinus con neurotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono?	Objetivo General Demostrar el efecto del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (Cedrón) sobre memoria y aprendizaje espacial en <i>Rattus rattus</i> var. albinus con neurotoxicidad inducida por Tetracloruro de Carbono. Objetivos Específicos - Determinar el efecto del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en la memoria espacial expresado en tiempo de permanencia según el test de Morris. - Determinar el efecto del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia triphylla</i> (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en el aprendizaje expresado en tiempo de entrenamiento según el test de Morris.	La presente investigación es de tipo analítico experimental, de nivel cuantitativo. Se utilizó el método del laberinto acuático de Morris	Independiente: El efecto en memoria y aprendizaje espacial. Dependiente: Extracto etanólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> .	Test acuático de Morris para medir el tiempo de entrenamiento y permanencia. Dos concentraciones de extracto etanólico de las hojas de <i>Aloysia triphylla</i> .	Indicador: Segundos Escala de medición: Cuantitativos de razón. Indicador: 250mg/Kg 500mg/Kg Escala de medición: Cualitativos nominales.	Se realizó un análisis de varianza (ANOVA). También se utilizará la Prueba de Comparacione s Múltiples de Tukey con un valor de significancia del 0.05 %.

3.7. Principios Éticos

La normativa incluida en este decreto, elaborada según la Directiva 86/609 de la Comunidad Europea, tiene como objetivo asegurar la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos: que a dichos animales se les concedan los cuidados adecuados; que no se les cause innecesariamente dolor, sufrimiento, estrés o lesión prolongados; que se evite toda duplicación inútil de experimentos y que el número de animales utilizados se reduzca al mínimo ⁽³²⁾.

- Las instalaciones específicas para los animales de experimentación pueden ser sistemas abiertos, como corrales al aire libre, y sistemas cerrados en construcciones específicas que constituyen el ideal y en los que es posible el control del medio ambiente ⁽³²⁾.
- Las instalaciones de los animales estén dotadas de un sistema de climatización que proporcione aire limpio, a temperatura y humedad controladas en cantidades suficientes para que se mantenga un ambiente constante y relativamente libre de microorganismos y agentes químicos nocivos ⁽³²⁾.

IV. RESULTADOS

4.1. Resultados

Tabla 1. Efecto del extracto etanólico de las semillas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en el aprendizaje expresado en tiempo de entrenamiento según el test de Morris.

Grupos de tratamiento	Tiempos de entrenamiento (s)	Significación
Control		
5ml suero fisiológico /Kg	39 ± 2.33	
Experimental 1: 250mg de extracto etanólico/Kg	23 ± 3.00	p= 0.000
Experimental 2: 500mg de extracto etanólico/Kg	19 ± 0.97	

***p<0.05 Análisis estadístico Anova.**

Tabla 2. Efecto del extracto etanólico de las semillas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) a dosis de 250mg/Kg y 500mg/Kg en la memoria expresado en tiempo de permanencia según el test de Morris.

Grupos de tratamiento	Tiempos de permanencia (s)	Significación
Control		
5ml suero fisiológico /Kg	9,6 ± 1.2	
Experimental 1: 250mg de extracto etanólico/Kg	12,6 ± 1.0	p= 0.000
Experimental 2: 500mg de extracto etanólico/Kg	13 ± 0.87	

***p<0.05 Análisis estadístico Anova.**

Tabla 3. Análisis de comparación múltiple de Tukey, para determinar diferencias entre los grupos experimentales 1, 2 y grupo control sobre los parámetros de tiempo de aprendizaje y memoria espacial según el test de Morris

Variable dependiente: entrenamiento		
Grupos de tratamientos		Significancia
Grupo experimental 1 250mg/Kg	Grupo control Suero salino fisiológico 5ml/Kg	,000
Grupo experimental 2 500mg/Kg	Grupo experimental 2 500mg/Kg	,028
	Grupo control Suero salino 5ml /Kg	,000
	Grupo experimental 1 250mg/Kg	,028
Variable dependiente: permanencia		
Grupos de tratamientos		Significancia
Grupo experimental 1 250mg/Kg	Grupo control Suero salino fisiológico 5ml/Kg	,003
Grupo experimental 2 500mg/Kg	Grupo experimental 2 500mg/Kg	,011
	Grupo control Suero salino 5ml /Kg	,000
	Grupo experimental 1 250mg/Kg	,011

***p<0.05 Análisis estadístico de comparación múltiple de Tukey.**

4.2. Análisis de resultados

En la tabla 1, muestra el tiempo de entrenamiento o prueba de aprendizaje en los especímenes *Rattus rattus albinus*. Según la prueba ANOVA al comparar los diferentes grupos muestran un nivel de significancia de $p=0.000$, es decir el valor p es menor que el alfa 0.05 por lo existe diferencia estadísticamente significativa en los efectos de los tres grupos de estudio, esto significa que todos los grupos experimentales son estadísticamente comparables entre sí.

La administración de extracto etanólico de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) a dosis de 500mg/Kg mejoró el parámetro del aprendizaje en animales de experimentación presentando un menor tiempo de entrenamiento $19 \pm 0.97s$ al compararlo con el grupo de 250mg/Kg que presento un mayor tiempo de latencia de 23 ± 3.00 .

Según el estudio de Cuyan en el 2018 realizó la investigación en donde se determinó los efectos de mejora de rendimiento en aprendizaje espacial, donde se administró 500mg/Kg del extracto lipofílico de semillas de *Salvia hispánica* L. (Chía) de la orden de lámiales la misma que *Aloysia triphylla* en el aprendizaje. Concluyendo que mejoran las habilidades de aprendizaje espacial ⁽¹⁰⁾.

Por tanto, los resultados obtenidos en el ensayo de entrenamiento y/o aprendizaje comparados con el estudio de Cuyan demuestran que la administración del extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla* de la misma orden de Lámiales que *Salvia hispánica* L. mejoran los parámetros de aprendizaje espacial expresado en tiempo en segundos.

En la tabla 2, los resultados se muestran los tiempos de permanencia o prueba de memoria espacial en los especímenes *Rattus rattus albinus*. Al realizar el análisis de ANOVA en los grupos experimentales se encontró que se rechaza la igualdad de los tiempos de permanencia en los grupos estudiados, encontrándose diferencia estadística significativa ($p < 0.05$).

Se puede observar en esos resultados que el grupo de 500 mg de extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) presenta un tiempo de latencia mucho mayor 13 ± 0.87 , en comparación con el grupo experimental 1 presento un tiempo menor $12,6 \pm 1.0$, esto indica que este grupo experimental 2 a dosis de 500mg/Kg mejoró la función cognitiva de memoria espacial.

Según el estudio de Mojgan en el 2014 realizó la investigación en donde se determinó los efectos de mejora de rendimiento en memoria espacial, donde se administró 500mg/Kg del extracto acuoso de verbena de limón o cedrón. Concluyendo que mejoran las habilidades de memoria espacial ⁽¹³⁾.

En la tabla 3, se observa mediante la prueba de Tukey, comparaciones múltiples de los resultados de parámetros de aprendizaje y memoria espacial, entre los grupos control, experimental 1 y experimental 2., mostrando un nivel de significan menos a $p < 0.05$.

De manera general, se concluye que los tratamientos in vivo con el extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) a dosis de 500mg/Kg mejoran los parámetros de aprendizaje y memoria.

Esto es debido a que la *Aloysia triphylla*. (Cedrón) contiene terpenos de mucha importancia como el alfa - pineno, ya ejerce una acción muy importante en la inhibición de la degradación de la acetilcolina en el espacio sináptico, conocida como acción parasimpatomimética, ya que son capaces de contrarrestar el déficit cerebral de Acetilcolina que caracteriza a la Enfermedad de Alzheimer. Se favorece con ello el aumento de los niveles de Acetilcolina en la hendidura y los efectos del neurotransmisor, que mejoran las funciones cognitivas en este caso la memoria y aprendizaje ⁽²⁵⁾.

V. CONCLUSIONES

Conclusiones

- ❖ El extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón) mejoró la memoria y aprendizaje espacial en *Rattus rattus*. var albinus con neurotoxicidad inducida con Tetracloruro de Carbono.
- ❖ El extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) en dosis de 500mg/Kg mejoró la memoria según los tiempos de permanencia.
- ❖ El extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla*. (Cedrón) a dosis de 500mg/Kg mejoró el aprendizaje según los tiempos de entrenamiento.

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

Recomendaciones

- ❖ Tener presente esta investigación del efecto del extracto etanólico de las hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón) como terapia alternativa para mejorar el aprendizaje y la memoria, ya que presenta interés nutricional por su contenido en terpenos como el alfa – pineno.
- ❖ Realizar nuevos estudios fitoquímicos para cuantificar los componentes presentes en las hojas de *Aloysia triphylla* e investigar nuevas propiedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Salamano R. SATISFACCION DE LOS PACIENTES FRENTE A LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS GENERICOS. [Tesis maestría]. Quito: Repositorio Digital FLACSO Ecuador. 2008. [citado 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <http://repositorio.flacsoandes.edu.ec:8080/bitstream/10469/1229/1/TFLACSO-2008MCS.pdf>
2. Martín Alfonso L. Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente. Rev Cubana Salud Pública. 2006; 32 (3). [citado el 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08642125200900010005
3. Schimith M. Uso de plantas medicinales en el cuidado de la salud: la producción científica de tesis y disertaciones de enfermería brasileña. Enfermería Global. Scielo. 2015. [citado el 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v14n39/revision5.pdf>
4. Who. Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales. Centro de prensa OMS. 2004. [citado el 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>

5. Soler D. FARMACOLOGIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES. FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES GUANTANAMO. Cuba. 2008. [citado el 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <file:///D:/Downloads/1213-4397-1-SM.pdf>
6. Rojas J. et al. EFECTO DEL ACEITE ESENCIAL DE *Aloysia triphylla*. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2012; 29(1):61-68. [citado el 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n1/a09v29n1>
7. Grober E, Sanders AE, Hall C, Lipton RB. Free and Cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010 Jul-Sep; 24 (3): 284-290.
8. Sánchez A. Adaptación y validación de la escala Disability Assessment For Dementia (DAD) en la población española castellano hablante. UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE. 2009. [citado el 30 de mayo de 2019]. URL disponible en:
<http://dspace.umh.es/bitstream/11000/1479/6/TD%20%20S%C3%A1nchez%20P%C3%A9rez%2C%20Alicia.pdf>
9. Enríquez Y. Efecto del extracto hidroalcohólico de la semilla de *Glycine max* (Soya) sobre la memoria y aprendizaje espacial en *Rattus rattus* var *albinus* con menopausia inducida. Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. [citado el 17 de octubre de 2019]. URL disponible en:
http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/11406/SEMILLA_MEMORIA_ENRIQUEZ_FLORES_YASMIN_DIANA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

10. Cuyan R. EFECTO DEL EXTRACTO LIPOFÍLICO DE LAS SEMILLAS DE *Salvia hispanica* L. (CHÍA) EN EL APRENDIZAJE Y MEMORIA ESPACIAL EN *Rattus norvegicus*. Universidad Católica Los Ángeles Chimbote. Trujillo. 2018. [citado el 04 de junio de 2019]. URL disponible en: http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/5102/EXTRACTO_LIPOFILICO_APRENDIZAJE_CUYAN_MALCA_RAQUEL_GUICELA.pdf?sequence=1&isAllowed=y&fbclid=IwAR3eMlfIVtDOlvP9UV_RscODcKJe8ADs-g3S7PCwM94pe_Z8EOD5SPAB3M8
11. Onneken P. *Salvia hispanica* L (Chia Seeds) as Brain Superfood – How Seeds Increase Intelligence [artículo on-line]. Global Journal of Health Science; Vol. 10, No. 7; 2018. [Consultado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325690909_Salvia_Hispanica_L_Chia_Seeds_as_Brain_Superfood_-_How_Seeds_Increase_Intelligence
12. Lozano F. Efecto de *Lepidium meyenii* Walp (maca) ecotipo negra en la memoria espacial y la lipoperoxidación inducida de membranas neuronales de *Rattus rattus* variedad albinus en altura. Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo. [citado el 20 de octubre del 2019]. URL disponible en: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/189619>
13. Mojgan V. et al. Effect of Lemon Verbena on Memory of Male Rats. Hamadan University of Medical Sciences. Teherán. 2014. [Citado el 04 de junio de 2019]. URL disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c4af/434f49c61e89f9a40201824d5a491ed7d4ff>.

pdf?fbclid=IwAR3cqYI1UsGNjWT4fET3Pdwn53ZVmbPsHwrHpma7Uf-btT-
obbmBKFZKYIE

14. Altamirano R. “Efecto del Zumo de *Rubus spp.* “zarzamora” en el aprendizaje y memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. albino, cepa Wistar sometidas a estrés hipotérmico”. Universidad Nacional de Trujillo. 2013. [citado el 17 de octubre de 2019]. URL disponible en:
<http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3839>
15. Quattrocchi, H. CRC World Dictionary of Medicinal and Poisonous Plants, 1st ed.; CRC Press: Boca Ratón, 2012. [citado el 04 de junio de 2019]. URL disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3869/Composicion_RudasGonzales_Donny.pdf?sequence=2&isAllowed=y&fbclid=IwAR10wzpgxlNd5ceiv8rqY-4O0DzCFp8NqL7RLXVjNq8i1Z-Q0majphRnLEM
16. Lawless, J. The Encyclopedia of Essential Oils, 2nd ed.; Red Wheel Weiser Conari: San Francisco, 2002. [citado el 04 de junio de 2019]. URL disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3869/Composicion_RudasGonzales_Donny.pdf?sequence=2&isAllowed=y&fbclid=IwAR10wzpgxlNd5ceiv8rqY-4O0DzCFp8NqL7RLXVjNq8i1Z-Q0majphRnLEM
17. Madaleno. Etnofarmacología en Iberoamérica, una alternativa a la globalización de prácticas de cura. Cuadernos Geográficos, vol. 41, N° 2, p. 61-95. 2007. [citado

el 05 de junio de 2019] URL disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/idesia/v31n1/art09.pdf>

18. Roberts, M. A-Z of Herbs, 3rd ed.; New Hollan Publishing: Cape Town, 2000. [citado el 05 de junio de 2019]. URL disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3869/Composicion_RudasGonzales_Donny.pdf?sequence=2&isAllowed=y&fbclid=IwAR25okyTglBz1P0xTMAa-5fmYydvBsIFBryHRHyb3_Mop10dLBQaJG3vtig
19. Siedo, S. Systemtics of Aloysia (Verbenaceae); ProQuest Information and Learning Company: Austin, Texas, 2006. [citado el 05 de junio de 2019]. URL disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3869/Composicion_RudasGonzales_Donny.pdf?sequence=2&isAllowed=y&fbclid=IwAR25okyTglBz1P0xTMAa-5fmYydvBsIFBryHRHyb3_Mop10dLBQaJG3vtig
20. Jara, J. EXTRACCIÓN DE ACEITE ESENCIAL POR FLUIDOS SUPERCRÍTICOS Y ARRASTRE CON VAPOR DE CEDRÓN (*Aloysia triphylla*) EN LA REGIÓN AREQUIPA. UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTIN DE AREQUIPA. Arequipa. 2017. [citado el 09 de junio de 2019]. URL disponible en:
<http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/3413/IAgajaj.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Grzona, L. ISOMERIZACIÓN DE α -PINENO SOBRE HETEROPOLICOMPUESTOS. Universidad Nacional de La Plata. La Plata. 2015. [citado el 09 de junio de 2019]. URL disponible en:

http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/50123/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=3&isAllowed=y

22. Ramos, J. EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES. Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid. 2017. [citado el 9 de junio de 2019]. URL disponible en:
<http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFECTOS-TERAP%C3%89UTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>
23. Aguilar JI.1966. Relación de unos aspectos de la flora útil de Guatemala. Guatemala, Ministerio de Agricultura. P 348-375. [citado el 10 de junio de 2019]. URL disponible en:
<https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QB968.pdf>
24. Instituto Indigenista Nacional. 1971. Aspectos de la medicina popular del área rural de Guatemala. Guatemala Indígena. 6: 1-330. [citado el 10 de junio de 2019]. URL disponible en:<https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QB968.pdf>
25. Gonzales, M. Evolución de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: fármacos multidiaria, nueva estrategia terapéutica. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. 2017. [citado el 10 de junio de 2019]. URL disponible en:
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20PRADAS%20GONZALEZ.pdf>
26. Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria. CIC, Cuadernos de Información y Comunicación. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2005. pp. 221-233.

27. Purves D. y cols. Neurociencia. americana. 3era edición. Editorial Médica Pana. Madrid; 2007.
28. Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. Rev Neurol. 2005 40(5): 289-297.
29. Carrasco, C. Aprendizaje espacial y laberinto de agua: metodología y aplicaciones. Universidad de Valencia. 2003. [citado el 10 de junio de 2019]. URL disponible en: <http://www.psicothema.es/pdf/1104.pdf>
30. Victoria A, Moron F. Bioética en experimentación animal para validar usos de plantas medicinales en el Laboratorio Central de Farmacología. Rev. Cubana Plant Med [Internet]. 2010. [citado el 10 de junio de 2019]; 15(3): 157-168. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962010000300008
31. García, J. “EXTRACCIÓN DE ACEITE ESENCIAL POR FLUIDOS SUPERCRÍTICOS Y ARRASTRE CON VAPOR DE CEDRÓN (*Aloysia triphylla*) EN LA REGIÓN AREQUIPA” 2017. [citado el 10 de junio de 2019]. URL disponible en:
<http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/3413/IAgajaj.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Favari, L. Efectos hepatoprotector y antioxidante de *Taraxacum officinale* en el daño hepático agudo inducido por el tetracloruro de carbono en la rata. Ciudad de México. 2013. [citado el 10 de junio de 2019]. URL disponible en:
<http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v44n4/v44n4a7.pdf>

ANEXOS

Cuadro 1: Tiempo de entrenamiento en segundos grupo control para medir aprendizaje y memoria en *Rattus rattus* var albinus.

GRUPO CONTROL: ENTRENAMIENTO (APRENDIZAJE)			PERMANENCIA (MEMORIA)
Nº Rata	INICIAL MORRIS	FINAL MORRIS	
R1	92	112	9
R2	98	118	10
R3	85	99	12
R4	85	105	8
R5	90	110	11
R6	86	106	9

Fuente: Datos proporcionados por el autor.

Cuadro 2: Tiempo de entrenamiento en segundos grupo problema 1 para medir aprendizaje y memoria en *Rattus rattus* var albinus.

GRUPO PROBLEMA 1: DOSIS 250Mg	LATENCIA ESCAPE O ENTRENAMIENTO (APRENDIZAJE)		PERMANENCIA (MEMORIA)	
	Nº RATA	INICIAL MORRIS	FINAL MORRIS	TIEMPO FINAL
	R1	136	164	13''
	R2	142	151	13''
	R3	144	168	13''
	R4	135	183	15''
	R5	135	187	14''
	R6	136	184	16''

Fuente: Datos proporcionados por el autor.

Cuadro 3: Tiempo de latencia en segundos para medir aprendizaje y memoria en *Rattus rattus* va albinus.

GRUPO PROBLEMA 2: DOSIS 500Mg	LATENCIA ESCAPE O ENTRENAMIENTO (APRENDIZAJE)		PERMANENCIA (MEMORIA)	
	Nº RATA	INICIAL MORRIS	FINAL MORRIS	TIEMPO FINAL
	R1	124	108	15''
	R2	126	142	14''
	R3	122	111	16''
	R4	117	154	14''
	R5	113	145	15''
R6	133	139	13''	

Fuente: Datos proporcionados por el autor.

Cuadro 4: Prueba Anova Unifactorial para encontrar la significancia de los grupos de estudio.

ANOVA

		F	Sig.
MORRIS	Inter-grupos	36.776	.000
	Intra-grupos		
	Total		

Cuadro 5: prueba de comparaciones múltiples de Tukey para los grupos antes y después

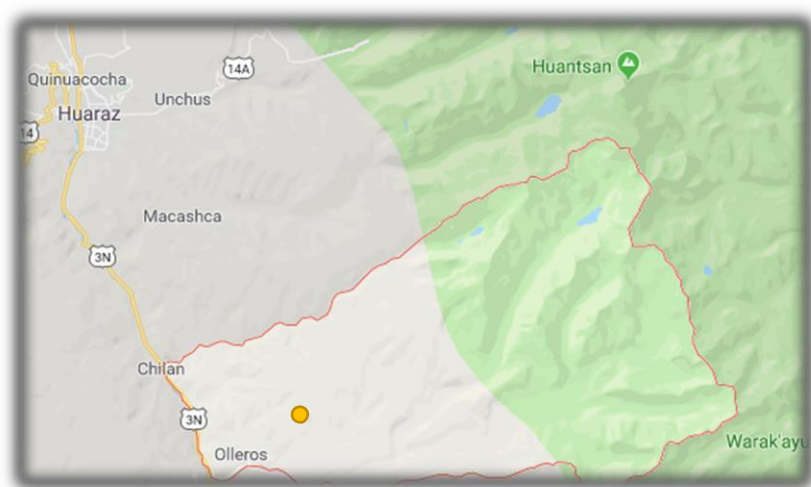
Comparaciones múltiples

HSD de Tukey

Variable dependiente	(I) GRUPOS	(J) GRUPOS	Sig.
MORRIS	INICIAL-CN	FINAL-CN	.031
		FINAL-CP	.000
		FINAL - EXP	.000
	INICIAL - CP	FINAL-CP	.000
		FINAL - EXP	.981
	INICIAL-EXP	FINAL - EXP	.589
	FINAL-CN	FINAL-CP	.000
		FINAL - EXP	.002
	FINAL-CP	FINAL - EXP	.000

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Anexo 1: Fotografía de la Ubicación de la Planta *Aloysia triphylla* (Cedrón)



Anexo 2: Planta de *Aloysia triphylla* (Cedrón)



Anexo 3: Certificado de determinación taxonómica de la planta *Aloysia triphylla* (cedrón)



Fuente: Alumno Investigador.

Anexo 4: fotografía de proceso de selección de las mejores hojas de cedrón para la investigación.



Fuente: Alumno Investigador

Anexo 5: fotografía de extracción etanólica de las hojas de *Aloysia triphylla* (Cedrón)



Fuente: Alumno Investigador

Anexo 6: Fotografía del extracto de las hojas de *Aloysia priphylla* (Cedrón).



Fuente: Alumno Investigador

Anexo 7: Fotografía de los grupos de experimentación



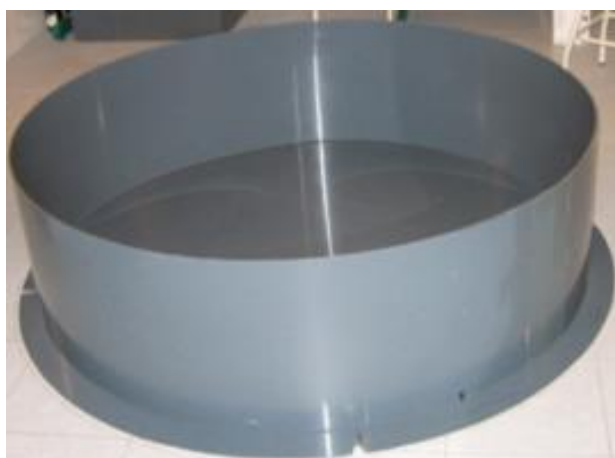
Fuente: Alumno Investigador

Anexo 8: Control del peso de los animales



Fuente: Alumno Investigador

Anexo 9: Fotografía de la piscina de Morris



Fuente: Alumno Investigador

Anexo 10: Fotografía de registro de tiempo de latencia del ensayo de entrenamiento o aprendizaje espacial en *Rattus rattus* albinus, en el laberinto acuático de Morris.



Fuente: Alumno Investigador

Anexo 11: Resultados prueba piloto

Cuadro 06: tiempos de entrenamiento y permanencia de los grupos de experimentación –
prueba piloto

GRUPO 1: 125mg/Kg		APRENDIZAJE			MEMORIA
RATAS	Nº ENSAYOS EN CUADRAQNTES	DIA-1	DIA-2	DIA-3	DIA-4
AMARILLO	I	60	60	60	2
	II	18	30	60	0
	III	55	18	60	4
	IV	35	26	23	7
PROMEDIOS		42	33.5	50.75	3.25
VERDE OSCURO	I	55	60	60	8
	II	60	60	60	8
	III	60	60	60	0
	IV	60	60	40	13
PROMEDIOS		58.75	60	55	7.25
MARRON	I	10	17	60	10
	II	60	60	60	5
	III	60	26	16	4
	IV	60	60	55	14
PROMEDIOS		47.5	40.75	47.75	8.25
VERDE CLARO	I	60	21	60	9
	II	60	12	60	6
	III	32	19	60	7
	IV	4	10	60	3
PROMEDIOS		39	15.5	60	6.25

GRUPO 2: 250mg/Kg		APRENDIZAJE			MEMORIA
RATAS	Nº ENSAYOS EN CUADRAQNTES	DIA-1	DIA-2	DIA-3	DIA-4
AMARILLO	I	60	15	60	15
	II	60	7	60	7
	III	37	11	35	14
	IV	33	44	44	10
PROMEDIOS		47.5	19.25	49.75	11.5
VERDE OSCURO	I	28	60	44	2
	II	31	55	18	2
	III	60	4	10	2
	IV	19	4	8	2
PROMEDIOS		34.5	30.75	20	2
MARRON	I	60	60	60	5
	II	60	52	60	11
	III	7	3	60	7
	IV	32	2	28	11
PROMEDIOS		39.75	29.25	52	8.5
VERDE CLARO	I	60	46	60	1
	II	53	18	35	6
	III	23	38	20	3
	IV	3	60	45	4
PROMEDIOS		34.75	40.5	40	3.5

GRUPO 3: 500mg/Kg		APRENDIZAJE			MEMORIA
RATAS	Nº ENSAYOS EN CUADRAQNTES	DIA-1	DIA-2	DIA-3	DIA-4
AMARILLO	I	60	13	60	6
	II	60	9	10	9
	III	20	25	28	5
	IV	60	17	7	10
PROMEDIOS		50	16	26.25	7.5
VERDE OSCURO	I	60	22	37	2
	II	48	53	60	7
	III	16	4	60	5
	IV	29	7	13	5
PROMEDIOS		38.25	21.5	42.5	4.75
MARRON	I	60	18	60	5
	II	49	60	60	2
	III	7	7	44	4
	IV	59	4	26	4
PROMEDIOS		43.75	22.25	47.5	3.75
VERDE CLARO	I	60	28	54	6
	II	22	8	37	1
	III	17	53	3	6
	IV	4	9	60	2
PROMEDIOS		25.75	24.5	38.5	3.75