

## Efecto del extracto de *Trichocereus pachanoi* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *Albinus*

Effect of *Trichocereus pachanoi* extract on spatial memory in *Rattus norvegicus* var. *Albinus*

Juan Luis Rodríguez Vega<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2639-7339>

Jorge Luis Campos Reyna<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9694-0413>

Miryam Griselda Lora Loza<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5099-1314>

Richard Fredy García Ishimine<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6675-9779>

Davis Alberto Mejía Pinedo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8790-1682>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Trujillo, Escuela de Posgrado. Trujillo, Perú.

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

### RESUMEN

**Introducción:** Los alucinógenos o enteógenos se han empleado a lo largo de la historia con diversas finalidades. Su estudio fisiológico resulta complejo debido a que se trata de brebajes preparados con extracto de plantas, cuya ingesta desarrolla efectos variables en las emociones y el aprendizaje.

**Objetivo:** Evaluar el efecto del extracto de *Trichocereus pachanoi* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *albinus*

**Métodos:** Se desarrolló un diseño de estímulo creciente y se ordenaron cuatro grupos semejantes de cinco ratas, que se agruparon en Problema I, II y III. Se les suministró el extracto por vía oral a diferentes concentraciones. El grupo testigo no recibió tratamiento para valorar la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris.

**Resultados:** Las ratas presentaron un tiempo promedio similar para desarrollar latencia en la fase de adquisición y en la de retención; ambas mantuvieron tiempos equivalentes. Al aplicar las dosis 10 % y 20 % variaron los índices de aprendizaje y se mostró un ligero decremento. Con la dosis de concentración más alta (30 %) disminuyó más el tiempo de latencia de la fase de adquisición y hubo depresión a largo plazo.

**Conclusiones:** Se presentó un efecto equivalente a la depresión en el sujeto experimental, evidenciado en la duración de la conducta motora en el laberinto acuático de Morris, a través de los índices de aprendizaje.

**Palabras clave:** aprendizaje; memoria espacial; extracto de cactus San Pedro.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hallucinogens or entheogens have been used throughout history for various purposes. Their physiological study is complex due to the fact that they are concoctions prepared with plant extracts, whose ingestion develops variable effects on emotions and learning.

**Objective:** To evaluate the effect of *Trichocereus pachanoi* extract on spatial memory in *Rattus norvegicus* var. *Albinus*.

**Methods:** An increasing stimulus design was developed and four similar groups of five rats were arranged and grouped into Problem I, II and III. They were orally administered the extract at different concentrations. The control group received no treatment to assess spatial memory in the Morris water maze.

**Results:** The rats presented a similar average time to develop latency in the acquisition phase and in the retention phase; both maintained equivalent times. When applying the 10 % and 20 % doses, learning rates varied and showed a slight decrease. With the higher concentration dose (30 %) the acquisition phase latency time decreased more and there was long-term depression.

**Conclusions:** An effect equivalent to depression was presented in the experimental subject, evidenced in the duration of motor behavior in the Morris water maze, through the learning indices.

**Keywords:** learning; spatial memory; San Pedro cactus extract.

Recibido: 03/01/2021

Aceptado: 23/09/2021

## Introducción

Los alucinógenos han formado parte de ceremonias y rituales religiosos milenarios en diferentes civilizaciones. Varias culturas de la antigüedad conocían que ciertas plantas medicinales tenían un poder enteógeno; o sea, que podían alterar los estados de conciencia y el sentido del tiempo, además de distorsionar el nivel de respuesta y modificar la organización racional del pensamiento.<sup>(1,2)</sup> La planta *Trichocereus pachanoi*, denominada también en el Perú cactus “San Pedro”, contiene como principio activo mescalina, un poderoso alucinógeno. En el norte de Perú la tradición de los curanderos tradicionales se ha preservado desde el período Cupisnique. Parte importante de la población participa en actividades ceremoniales en las mesas de curanderos, donde el chamán se ocupa de diversas enfermedades psicosomáticas, denominadas síndromes culturales.<sup>(3,4,5)</sup>

La medicina complementaria resulta un tema de preocupación para la fisiología que busca indicaciones terapéuticas o contraindicaciones a los enteógenos. En este sentido, se decidió, a través de modelos conductuales, valorar el efecto de ciertas sustancias psicoactivas sobre la memoria espacial en ratas sometidas a estrés de aprendizaje. El extracto de *Trichocereus pachanoi* produce efecto depresor en la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. albinus*.

Los roedores pueden usar cuatro formas principales de navegación para resolver tareas espaciales: dirección, guía, mapeo e integración de rutas.<sup>(6)</sup> En el aprendizaje direccional, también denominado cartográfico, el proceso de búsqueda se basa en los índices de aprendizaje del desempeño. En el aprendizaje guiado, el animal aprende a partir de la asociación entre los estímulos de señales y los objetivos. Estas dos formas de navegación fundamentan ejemplos de condiciones asociadas.<sup>(7)</sup> Sin embargo, en el aprendizaje cartográfico los animales utilizan las señales del ambiente para representar su entorno (mapas cognitivos) y así localizar objetivos.<sup>(8,9)</sup> La integración de la ruta se expresa cuando la trayectoria ambiental no proporciona información suficiente, entonces mediante una actualización de la información, basada en el sistema de referencia interno, se logra encontrar una posición del punto de partida antes del inicio de la travesía,<sup>(10,11)</sup> y el animal utiliza un sistema para indicaciones de tipo cinestésico, en el que muchas estrategias de navegación espacial dependen de diferentes sistemas de almacenamiento.<sup>(12,13)</sup>

Al estudiar la memoria espacial de los roedores, se han diseñado diferentes modelos experimentales;<sup>(14)</sup> el laberinto acuático de Morris es uno de los más utilizados. En este modelo las ratas utilizan indicadores visuales conocidos para acercarse a la plataforma acuática e identificar su ubicación. La función cerebral involucrada en esta tarea depende del hipocampo, que juega un papel en la memoria y resulta una de las regiones del cerebro con más receptores serotoninérgicos.<sup>(15,16)</sup>

En los últimos años se han aclarado los mecanismos moleculares intracelulares de los estresores; muchos de estas transducciones se desencadenan por la unión a los receptores de la membrana celular, que comparten varios elementos con los inducidos por el almacenamiento de la memoria.<sup>(17,18,19)</sup> Esta relación no se considera tan específica porque ciertos pasos se repiten en otros fenómenos del macroproceso de la plasticidad neuronal.

El laberinto acuático de Morris motiva a investigar en el campo de la fisiología de la conducta debido a su fácil uso para lograr estímulos y respuestas conductuales;<sup>(20,21)</sup> además, los animales aprenden rápidamente bajo la guía de señales espaciales. Resulta muy funcional porque requiere de pocos experimentos para evaluar los procesos de aprendizaje y memoria. En el laberinto radial, por ejemplo, no se distingue fácilmente entre efectos agudos y crónicos de los estresores o estimuladores en el aprendizaje.<sup>(22,23,24)</sup>

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del extracto de *Trichocereus pachanoi* sobre la memoria espacial en *Rattus norvegicus* var. *Albinus*.

## Métodos

El diseño metodológico fue de tipo experimental a estímulo creciente. Se consideraron los siguientes grupos de tratamiento:

- problema I: dosis al 10 % (0,324 ml de extracto aforado con 2,916 ml de agua destilada);
- problema II: dosis al 20 % (0,648 ml de extracto aforado con 2,592 ml de agua destilada);

- problema III: dosis al 30 % (0,972 ml del extracto aforado con 2,268 ml de agua destilada);
- control o testigo: dosis al 0 % (3,24 ml de agua destilada).

Estas dosis se administraron por vía oral después de los 14 días del período de cuarentena. Para ello se utilizó una cánula en el sujeto de experimentación, dos horas antes del procedimiento en el laberinto acuático de Morris (figs. 1 y 2).

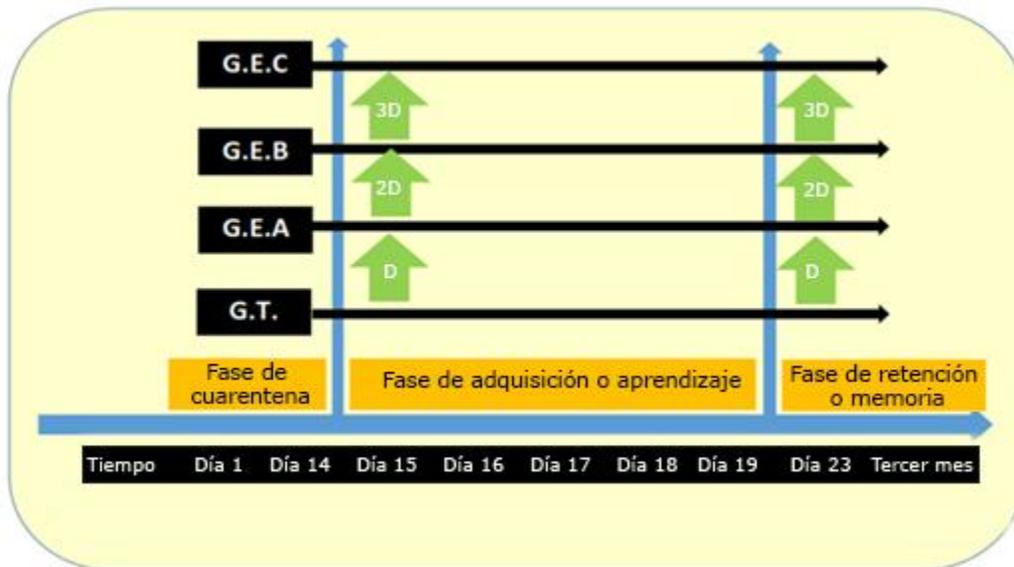


Fig. 1 - Diseño de investigación propuesto.



Fig. 2 - Investigador administrando el extracto de *Trichocereus pachanoi* al sujeto experimental 4 del grupo problema II durante el día 15 del experimento.

Se empleó material de estudio botánico, tallos de *Trichocereus pachanoi*, adquiridos en el mercado modelo de Chiclayo, con aproximadamente 24 cm de largo y peso promedio de 375 g. Se obtuvieron 12 rodajas por corte transversal. El material de estudio zoológico provino del Instituto Nacional de Salud, Chorrillos, Lima. Consistió en 20 *Rattus norvegicus* machos, de dos meses, con peso corporal entre 150 y 200 g. Estos se agruparon muestralmente según el método de Mead<sup>(25)</sup> y se alojaron en un bioterio, con alimentación balanceada y agua *ad libitum*.

El extracto se preparó del siguiente modo: las rodajas se cortaron uniformemente, con dos cm de altura y cuatro de diámetro, y un peso de 31,25 +/- 0,4 g cada una. Se lavaron y se les quitaron las espinas. Luego se colocaron en una cacerola de acero quirúrgico, en 1,5 litros de agua, considerando la pérdida por evaporación, y se cocieron por ocho horas. El fluido resultante se coló en una tela limpia y se depositó en otra cazuela para posteriormente trasvasarse a una botella de vidrio y dejar un litro; esto se consideró la solución madre o *stock*.

Para el proceso de evaluación se empleó el laberinto acuático de Morris,<sup>(26)</sup> que constituye una piscina circular de 120 cm de diámetro y 56 cm de altura (fig. 3). El laberinto se llenó con agua fría (17-19°C) y 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 consideró la salida y en ella se valoraron dos fases:

A. Fase de adquisición del aprendizaje: se mantuvo la plataforma y se asignaron claves visuales (cruz y aspa). Se introdujo al animal con el hocico orientado a las paredes del cilindro. Se le colocó en el agua, cada día en un cuadrante diferente, excepto en el noreste, de esta manera se consiguió que el animal encontrara la plataforma a partir de las claves visuales. Luego se le dejó en natación libre por 180 segundos (dos minutos aproximadamente).

Trascurrido este intervalo, si el animal no hallaba la plataforma, el experimentador debía mostrársela y dejar que permaneciera en ella unos 15 segundos antes del próximo intento. Esto se repitió como máximo en dos oportunidades, de 180 segundos cada una, hasta que encontró la plataforma; se consideró concluido el ensayo si el animal hacía el test antes de tiempo o si no localizaba la plataforma en ninguna de las dos ocasiones.

Si en cada prueba de adquisición, al registrar el tiempo de escape (hallar la salida), el animal ubicaba la plataforma antes de los 180 seg, el tiempo se consideraba como cero segundos en el resto de los ensayos pendientes.

B. Fase de retención o memoria: estaban presentes las claves visuales (la cruz y el aspa), pero no la plataforma. Se aplicó a los tres días y nuevamente a los tres meses. Se dejó al animal nadando por 60 segundos y se tomó el tiempo que la rata permaneció en el cuadrante noreste donde estuvo la plataforma de salida en los ensayos de adquisición (tiempo de permanencia). Este ensayo tuvo un carácter único y se catalogó el tiempo máximo de 120 segundos.



Fig. 3 - Investigador principal durante el ensayo de aclimatación empleando la piscina acuática de Morris.

A partir de las dos etapas del experimento, adquisición (EA) y recuperación (ER), se calculó el índice de aprendizaje (IAP) de acuerdo con la ecuación de *Davolio* y otros<sup>(27)</sup> como:

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

Donde TE se considera el tiempo empleado y TM, el tiempo máximo permitido: 180 segundos para EA y 120 segundos para 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:  $0,8 \leq IAP \leq 1$

Se emplearon métricas descriptivas con el uso de un aplicativo en Excel. Los resultados se evaluaron a partir de la comparación de los índices de aprendizaje; una vez registradas las medias y el error estándar de tiempo (minutos) empleado en la adquisición y la retención frente a la dosis aplicada a los grupos problema I, II y III; así como el grupo testigo del extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi*. Se aplicó la prueba análisis de la varianza (ANOVA) de un factor para los cuatro grupos y se obtuvo un valor  $F_0$  de 376.33 y un valor  $F_t$  para  $p < 0,05$  de 8,85.

En cuanto a la ética de investigación con animales de laboratorio, se tuvieron en cuenta los principios de las tres “R” de Russel (reemplazo, reducción y refinamiento). Igualmente, se consideraron la Ley 30407 de protección y bienestar animal y los criterios elementales de la *American Veterinary Association* (AVA) para el tratamiento de mamíferos pequeños en experimento.<sup>(28,29,30,31)</sup> Se emplearon, además, 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.<sup>(32,33,34,35)</sup>

## Resultados

El grupo control demostró una continuidad de valores promedio durante la fase de adquisición y de retención. Todos los grupos problemas incrementaron el tiempo (segundos) en ambas etapas lo que evidencia una ralentización en la ejecución que podría indicar una depresión a largo plazo (tabla 1).

**Tabla 1** - Resultados de aprendizaje a nivel de línea base y experimento en cuanto a los tiempos de latencia

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	35	34	39	35	36
Grupo problema I	31	33	34	36	38
Grupo problema II	35	39	40	33	40
Grupo problema III	39	42	44	30	40

La tabla 2 expresa el puntaje corregido de los IAP según la fórmula de *Davolio*. Estos se consideran excelentes de acuerdo con la dosis empleada, cuyas unidades de probabilidad se aproximan a niveles casi límite con el aprendizaje “regular”. Se mantuvo una experiencia óptima en la fase de retención, pero se apreció un efecto de depresión a largo plazo aparente (fig. 4).

**Tabla 2** - Resultados de aprendizaje a nivel de línea base y experimento en cuanto a los índices de aprendizaje

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)
Ratas control	0,81	0,81	0,78	0,70	0,80
Ratas experimento I	0,83	0,81	0,80	0,68	0,67
Ratas experimento II	0,78	0,78	0,67	0,73	0,66
Ratas experimento III	0,78	0,76	0,75	0,75	0,65

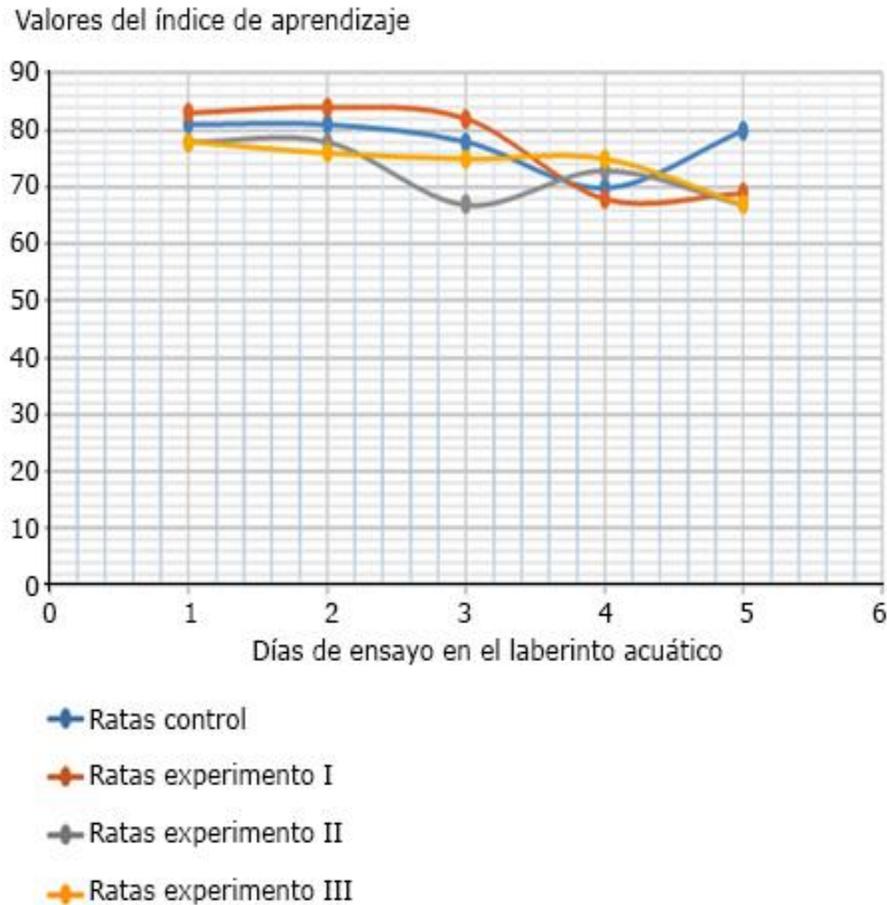


Fig. 4 - Resultados de aprendizaje a nivel de línea base y experimento según fase de adquisición y fase de retención (ejecución).

Una vez registradas las medias y error estándar de tiempo (minutos) empleado para resolver el laberinto acuático de Morris frente a la dosis de control = 0 %, problema I = 10 %, problema II = 20 % y problema III = 30 % del extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi*, se aplicó la prueba análisis de la varianza (ANOVA) y se evidenció el rechazo de la hipótesis nula ( $H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$ ) por ser el valor de  $F_0$  (376.33) significativamente mayor al valor crítico para  $F_t$  de 8,85. Se aceptó la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) de que el extracto de *Trichocereus pachanoi* presenta efecto depresor en la memoria espacial en *Rattus norvegicus var. albinus*. Esto se demostró porque uno de los grupos tuvo un período de latencia distinto al resto; las diferencias encontradas evidencian el contraste en el tiempo de respuesta de un factor para las cuatro selecciones, comprobado por las variaciones entre los tratamientos y dentro de los grupos (tabla 3).

**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 <sub>o</sub>	F <sub>t</sub>
Entre tratamiento	4 - 1 = 3	268,14	268,14/3 = 89,38	89,38/0,2375 376.33	8,85
Dentro de grupos (error)	12 - 4 = 8	1,9	1,9/8 = 0,2375		
Total	12 - 1 = 11	270,04	-----		

Nota:  $p < 0,05$

## Discusión

La fisiología del aprendizaje y memoria espacial en el modelo rata sustenta el procesamiento motor en una serie de entradas sensoriales que resultan básicas para estímulos como el estado interno-incentivo y desarrollan los estadios motivacionales a nivel del hipotálamo lateral que, mediante el refuerzo primario, activa el área ventral- tegmental donde se ubican las neuronas dopaminérgicas.<sup>(35)</sup>

La información kinestésica permite la integración de la trayectoria, determina los puntos de referencia e induce el procesamiento de la cualidad del ambiente. Estas tres funciones se encuentran en la corteza parietal posterior de la rata: en la corteza retrosplenial se activa la trayectoria y se genera un patrón de información kinestésico que actúa a nivel del hipocampo; igualmente, la corteza entorhinal estimula el hipocampo a través de los puntos de referencia. La corteza pre límbica permite la representación de lugares y se mueve por el procesamiento de la cualidad ambiental. Acciones como el escalamiento, la natación y la movilidad constituyen su salida motriz, por ello, cuando disminuye el ritmo de estas actividades se considera un signo depresivo. Para muchos autores la inmovilidad sugiere depresión.<sup>(36,37)</sup>

La presente investigación postula que las conductas adaptativas emergen de la interacción bidireccional entre el sistema nervioso central, el cuerpo (conducta motriz) y el entorno (laberinto acuático de Morris). En este sentido, el animal presenta un sistema de elementos sensoriales que le ayudan a reconocer el ambiente visoespacialmente, dirigido por principios homeostáticos. La mescalina actúa de tres formas importantes a nivel de las neuronas: en primer lugar, inhibe la hidroxilasa que convierte el triptófano en serotonina; en segundo lugar, bloquea, por inhibición competitiva, a los receptores serotoninérgicos e impide la captación de serotonina; y por último, contiene la recaptación de serotonina

que activa las fosfatasas y desacoplan el fósforo, pero a la vez movilizan la clatrina para retener los receptores AMPA de la neurona. Esto disminuye la concentración de calcio, favorece la depresión a largo plazo y borra la memoria visoespacial progresivamente; por tanto, la rata demora mucho más en encontrar la plataforma en el ensayo de retención.<sup>(38,39)</sup>

Se prepararon las respectivas dosis del extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi* a concentraciones de 10 %, 20 % y 30 % y se administraron por vía oral a los sujetos del experimento. Se caracterizó la memoria espacial de las ratas que en la línea base presentaron un tiempo promedio similar para la fase de adquisición y la de retención. Al aplicar las dosis de 10 % y 20 % variaron los índices de aprendizaje y se mostró un decremento leve entre sí; con la dosis de concentración más alta (30 %) se incrementó el período de latencia en la fase de adquisición, y en la fase de retención se evidenciaron características de la depresión a largo plazo expresado en el índice de aprendizaje.

Se concluye que el tratamiento “in vivo” con el extracto de *Trichocereus pachanoi* provoca un efecto depresivo a largo plazo en el *Rattus norvegicus var. albinus* a nivel de la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Nacional de Trujillo y la Escuela de Posgrado por las facilidades brindadas para la implementación del presente trabajo; esfuerzo conjunto de docentes y estudiantes del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la Promoción Claude Bernard 2019-2021.

### Referencias bibliográficas

1. Abraham HD, Aldridge AM. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*. 1993;88(10):1327-34. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02018.x>
2. Adovasio JM, Fry GF. Prehistoric psychotropic drug use in northeastern Mexico and Trans-Pecos Texas. *Econ Bot*. 1976 [acceso 12/11/2020];30(1):94-6. Disponible en: <https://bibliography.maps.org/bibliography/default/citation/10057>

3. Brawley P, Duffield JC. The pharmacology of hallucinogens. *Pharmacol Rev.* 1972 [acceso 12/11/2020];24:31-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4626282>
4. Brown RT, Bradens NJ. Hallucinogens. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(2):341-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36219-8](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36219-8)
5. Bruhn JG, De Smet PA, El-Seedi HR, Beck O. Mescaline use for 5.700 years. *Lancet.* 2002;359(9320):1866. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08701-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08701-9)
6. Rodriguez JL, Garcia R, Mejía DA. Exploración del efecto de *Trichocereus pachanoi* en el carácter depresivo en ratas. *Rev Hab Cienc Méd.* 2021 [acceso 12/11/2020];20(2). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2957>
7. Camino L. Cerros, plantas y lagunas poderosas: la medicina al norte de Perú. Lima: Lluvia Editores; 1992.
8. Carod FJ, Vázquez C. Una visión transcultural de la patología neurológica y mental en una comunidad maya tzeltal de los Altos de Chiapas. *Rev Neurol.* 1996;24(131):848-54. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.24131.96526>
9. Ott J. The age of entheogens and the angels dictionary. Kennewick WA: Natural Products Co.; 1995
10. Quirce CM, Tyler V, Maickel R P. Concepciones culturales de los estados alterados de la conciencia. *Neuroeje.* 1988 [acceso 12/11/2020];6(1):15-30. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-581823>
11. Steward OC. *Peyote religion: A history.* Oklahoma, USA: University of Oklahoma Press; 1994.
12. Schultes RE, Raffauf RF. *Vine of the soul: Medicine men, their plants and rituals in the Colombian Amazon.* Arizona, USA: Synergistic Press, Oracle; 1992.
13. Dobkin M. *Hallucinogens: Cross-cultural perspectives.* Illinois: Waveland Press Inc.; 1996.
14. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: Entactógenos. *J Psychoact Drugs.* 1986;18(4):305-13. DOI: <https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472362>
15. Gouzoulis E, Hermle L. Are the entactógenos, a distinct psychoactive substance class? The contribution of human experimental studies to the

classification of MDMA and other chemically related methylenedioxy amphetamine derivatives. *Heffter Rev Psychedel Res.* 1998 [acceso 12/11/2020];1:46-50. Disponible en: <https://www.heffter.org/wp-content/uploads/2020/04/chapter6.pdf>

16. Shulgin AT, Shulgin A. *PIHKAL: A chemical love story*. California, USA: Transform Press (Rosetta); 1991.

17. Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacol.* 1993;8(2):171-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.1993.19>

18. Kehne JH, McClosky TC, Taylor VL, Black Ck, Fadayer GM, Schmidt CT. Effects of serotonin releasers 3, 4methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 4-chloro (PCA) and fenfluramine on acoustic and tactile startle reflexes in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 [acceso 12/11/2020];260(1):78-89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731054/>

19. Cryan JF, Lucky I. Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine<sub>2c</sub> receptors. *J. Pharmacol. Exper Ther.* 2000 [acceso 12/11/2020];295(3):1120-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082448/>

20. Sánchez H, Reyes C. *Metodología y diseños en la investigación científica*. Lima, Perú: Editorial Mantaro; 1988.

21. Soto V. *Bases para la investigación científica y tesis universitaria*. Chiclayo, Perú: Colegio Médico del Perú; 1989.

22. Falcón P, Zabaleta V. *Metodología de la investigación científica*. Trujillo, Perú: CEPEUNT; 1978.

23. Manson W, Lott D. *Etología y psicología comparada*. *Annual Rev Psychol.* 1987;27:129-54.

24. Bickel W, Marsch L. Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. *Addiction.* 2001;96(1):73-86. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.961736.x>

25. Harley J. I. The metabolism of mescaline in the human. II. Delayed clinical reaction to mescaline. *Confin Neurol.* 1958;18:152-5.

26. Porsolt RD, Le Pichon M, Jaffre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 1977;266(5604):730-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/266730a0>

27. Davolio S, Elías A, Prchal A, Sosa N, Mercau G. Consumo de edulcorantes e índice de aprendizaje en un modelo experimental. Artículos del X Congreso Virtual de Anatomía Patológica; 2009 nov 1-30. Tucumán, Argentina: Universidad Nacional de Tucuman; 2009 [acceso 12/11/2020]. Disponible en: [http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id\\_trabajo=1752&tipo=4](http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id_trabajo=1752&tipo=4)
28. Lucky I. The forced swimming test as a model for core and components behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol.* 1977;8(6-7):523-32. DOI: <https://doi.org/10.1097/00008877-199711000-00010>
29. Leminger O. A contribution to the chemistry of alkoxyated phenethylamines-Part 2. *Chemicky Prumysl.* 1972 [acceso 12/11/2020];22(553). Disponible en: <https://chemistry.mdma.ch/hiveboard/rhodium/leminger.html>
30. Shulgin A, Nichols D, Braun U, Braun G; Peyton J. III Mescaline Analogs: Substitutions at the 4-position. *Nat Inst Drug Abuse.* 1978:45-56.
31. Barassi N, Benavides F, Ceccarelli A. Ética en el uso de animales de experimentación. *Medicin.* 1996 [acceso 12/11/2020];56(1). Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol56-96/5/animalesdexp.htm>
32. Redollar D, Ferran B, Cristina M, Roser N, Jordi S. *Farmacología y Endocrinología del comportamiento.* Barcelona, España: Editorial UOC; 2012.
33. Ley de protección y bienestar animal. Ley No. 30407. Lima, Perú; 2016 [acceso 12/11/2020]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-proteccion-y-bienestar-animal-ley-n-30407-1331474-1/>
34. Barrera MA. Modelo de cognición espacial y navegación en ratas para controlar a un robot móvil autónomo [Tesis doctoral]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2007 [acceso 12/11/2020]. Disponible en: <https://repositorio.unam.mx/contenidos/68311>
35. McEwen BS. Sex, estress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002;23(5):921-39. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00027-1](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00027-1)
36. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 2003;26(6):303-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(03\)00123-1](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(03)00123-1)
37. Laborit H. The major mechanisms of stress. *Methods Achiev Exp Pathol.* 1991 [acceso 12/11/2020];15:1-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1762547/>

38. Castrén E. Is mood chemistry? Nat Rev Neurosci 2005;6(3):241-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1629>

39. García JA. ¿Pueden los animales ser titulares de derechos? Algunos argumentos desde una teoría garantista del Derecho. Rev Catal Dret Amb. 2012;3(2):1-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.17345/1284>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

*Conceptualización:* Juan Luis Rodriguez Vega.

*Curación de contenidos y datos:* Jorge Luis Campos Reyna.

*Análisis formal:* Juan Luis Rodriguez Vega y Jorge Luis Campos Reyna

*Investigación:* Davis Alberto Mejía Pinedo.

*Metodología:* Juan Luis Rodriguez Vega, Jorge Luis Campos Reyna y Davis Alberto Mejía Pinedo.

*Redacción-borrador original:* Miryam Griselda Lora Loza y Richard Fredy García Ishimine.

*Redacción-revisión y edición:* Miryam Griselda Lora Loza y Richard Fredy García Ishimine.