



CÓMO CITAR

Aguirre-Siancas EE, de-la-Cruz-Rodríguez R, Matuda-Silvestre JG, Lam-Figueroa NM. Influencia de la deficiencia de hierro sobre la memoria y el aprendizaje en ratones BALB/c. Rev Méd Electrón [Internet]. 2026 [citado: fecha de acceso];48:e6426. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/6426/6522>

* **Autor para correspondencia:**

eaquirres@unmsm.edu.pe

Revisores:

Silvio Faustino Soler-Cárdenas y Margarita Minou Báez-Martín.

Palabras clave:

hierro; prueba del laberinto acuático de Morris; aprendizaje espacial; anemia; memoria

Key words:

iron; Morris water maze test; spatial learning; anemia; memory

Recibido: 15/02/2025.

Aceptado: 20/02/2026.

Publicado: 08/04/2026.

Artículo de Investigación

Influencia de la deficiencia de hierro sobre la memoria y el aprendizaje en ratones BALB/c

Influence of Iron Deficiency on Memory and Learning in BALB/c Mice

Elías Ernesto Aguirre-Siancas^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-4713-5511>

Ronald de-la-Cruz-Rodríguez¹  <https://orcid.org/0000-0001-6401-4936>

Josué Guillermo Matuda-Silvestre¹  <https://orcid.org/0009-0007-2238-1499>

Nelly Maritza Lam-Figueroa¹  <https://orcid.org/0000-0003-3747-8123>

Afiliación:

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

RESUMEN

Introducción: La anemia es un problema de salud pública a nivel mundial. El hierro cumple diversos roles en el cuerpo humano, y el sistema nervioso es uno de los más afectados por su deficiencia.

Objetivo: Determinar la influencia de una dieta deficiente en hierro y una dieta normal para un ratón, basada en los parámetros sanguíneos asociados al hierro sobre la memoria y el aprendizaje espacial.

Métodos: Se realizó un estudio experimental con 48 ratones albinos machos balb/c de menos de un mes de edad. Estos fueron asignados aleatoriamente en 6 grupos con diferentes dietas y períodos de evaluación.



Resultados: Los ratones con dieta deficiente en hierro mostraron una reducción significativa en el valor de hemoglobina y de hierro sérico, junto con un menor rendimiento en la memoria y el aprendizaje espacial. Sin embargo, en aquellos a los que se les hizo el cambio de una dieta deficiente en hierro a una dieta normal, se observaron parámetros sanguíneos y rendimiento de la memoria y aprendizaje espacial similares a los ratones alimentados con dieta normal.

Conclusiones: La deficiencia de hierro durante el crecimiento puede tener efectos negativos sobre los parámetros sanguíneos asociados al hierro y sobre la memoria y el aprendizaje espacial, pero una intervención temprana con una dieta adecuada puede revertir estos efectos. Abordar la deficiencia de hierro en la dieta podría ser crucial para promover un desarrollo cognitivo saludable durante el crecimiento.

ABSTRACT

Introduction: Anemia is a global public health problem. Iron plays various roles in the human body, and the nervous system is one of the most affected by its deficiency.

Objective: To determine the influence of an iron-deficient diet and a normal diet for a mouse based on iron-related blood parameters on spatial memory and learning.

Methods: An experimental study was conducted with 48 male albino BALB/c mice less than one month old. These were randomly assigned to six groups with different diets and evaluation periods.

Results: Mice on iron-deficient diet showed a significant reduction in hemoglobin and serum iron levels, along with a lower performance in spatial memory and learning. However, those mice which were switched from an iron-deficient diet to a normal diet showed blood parameters and performance in spatial memory and learning similar to mice fed a normal diet.

Conclusions: Iron deficiency during growth can have negative effects on iron-related blood parameters and spatial memory and learning, but an early intervention with an appropriate diet can reverse these effects. Addressing dietary iron deficiency could be crucial to promote healthy cognitive development during growth.

INTRODUCCIÓN

El hierro desempeña un papel crucial en las funciones del organismo, incluyendo la eritropoyesis, los procesos de oxidación, el metabolismo y las actividades enzimáticas, entre otras.⁽¹⁾ Investigaciones recientes han demostrado la

importancia de dicho micronutriente en las células neurogliales, y evidencian que es indispensable para la diferenciación de estas células del sistema nervioso central (SNC). En particular, se ha observado que la deficiencia o ausencia de hierro en los oligodendrocitos compromete su capacidad para producir mielina, y afecta la integridad de la mielinización.^(2,3)

En este sentido, el transporte adecuado del hierro al SNC es crucial a fin de mantener su homeostasis y sus funciones. Este proceso comienza cuando el hierro cruza la barrera hematoencefálica y se une a la transferrina (proteínas transportadoras), para luego acoplarse al TfR1 (receptor de transferrina tipo 1) que se ubica en el lado luminal de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica. De esta manera, el hierro unido a la transferrina es entregado a las diversas células del SNC.^(4,5) La homeostasis del hierro en el SNC es esencial, aparte de la ya indicada mielinización, para la síntesis de neurotransmisores y neuropéptidos, el crecimiento dendrítico, el transporte de oxígeno y la cadena respiratoria mitocondrial a nivel neuronal.⁽⁶⁻⁸⁾

Durante el desarrollo cerebral, la deficiencia de hierro (DH) se asocia con problemas de memoria y aprendizaje espacial (MAE).⁽⁹⁻¹²⁾ Se ha encontrado que la ausencia del micronutriente disminuye al factor neurotrófico derivado del cerebro en el hipocampo, provocando un aumento de las proteínas chaperonas y una reducción, tanto de proteína 7 asociada al parkinson como de la α -sinucleína, lo cual genera un entorno desfavorable con aumento del estrés oxidativo.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Además, en la vida temprana, la DH altera la metilación del ADN en diversas redes que regulan el desarrollo neuronal y la guía axonal; la metilación del ADN produciría desregulación de los genes del hipocampo en la DH.^(15,16)

Si bien se conoce que el metabolismo adecuado del hierro es necesario para el funcionamiento de las diversas células del SNC, aún son limitados los trabajos que evalúan la relación entre la deficiencia de hierro y la memoria y el aprendizaje espacial. Debido a ello, el objetivo de este trabajo es investigar la deficiencia de hierro sobre la MAE.

MÉTODOS

Estudio experimental realizado en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), de la ciudad de Lima, Perú. Se utilizaron 48 ratones de la cepa BALB/c, de 4 semanas de edad, provenientes del Instituto Nacional de Salud. Se adquirieron animales en buenas condiciones de salud, cuyos pesos estaban acordes con su edad: 11 a 14 gramos. Luego de una semana de aclimatación, se dividieron de forma aleatoria y equitativa en 6 grupos de estudio:

Grupo control: ratones con dieta normal (DN), sacrificados al inicio del estudio para obtener valores basales de los parámetros sanguíneos asociados al hierro.



Grupo A: ratones con DN sacrificados a los 35 días de iniciado el experimento.

Grupo B: ratones con DN sacrificados a los 65 días de iniciado el experimento.

Grupo C: ratones con dieta deficiente en hierro (DDH) sacrificados a los 35 días de iniciado el experimento.

Grupo D: ratones con DDH sacrificados a los 65 días de iniciado el experimento.

Grupo E: ratones con DDH durante 30 días y DN a partir del día 31 al 65, sacrificados a los 65 días de iniciado el experimento.

Con el propósito de inducir la deficiencia de hierro en los animales, se empleó una dieta deficiente en hierro (DDH), y en el grupo control, sin deficiencia, donde se mantuvo la dieta normal (DN) para ratón. La DDH se preparó en base a fórmulas descritas en estudios ya previamente publicados,^(17,18) y estuvo compuesta de 100 g de leche en polvo, 4 g de maicena y 2 g de celulosa. Antes de iniciar el experimento, se verificó la concentración de hierro en ambas dietas en un laboratorio de análisis químicos, donde se encontró que en la DN la concentración de hierro fue de 205,59 mg/kg y en la DDH de 2,83 mg/kg.

Evaluación de la memoria y aprendizaje espacial

En este estudio se empleó el laberinto acuático de Morris, el cual fue diseñado y evaluado según lo descrito por Aguirre.⁽¹⁹⁾ Los cuatro primeros días se evaluaron la adquisición de la MAE (aprendizaje), donde un menor tiempo indicó una mejor MAE, y en el quinto día se evaluó la recuperación de la MAE (memoria), prueba donde un mayor tiempo indicó una mejor recuperación de la MAE.

A fin de confirmar el efecto de la DDH, se pesaron los animales en una balanza de precisión marca Highland ADAM®. Además, se evaluó el nivel de hemoglobina mediante un corte en sesgo en la parte distal de la cola de cada animal. Dicho corte se realizó con una hoja de bisturí número 10 para obtener una gota de sangre. La primera gota fue descartada, se empleó la segunda, que fue colectada en una microcubeta. Luego, se analizó en el hemoglobinómetro marca AKF®. Para evaluar el hierro sérico, se sedó a los animales con anestesia por vía inhalatoria, empleándose éter dietílico unos 20 segundos, hasta que se observó que estaban inconscientes.

Con una aguja y una jeringa intradérmica de 1 ml se realizó la punción intracardiaca al lado izquierdo de la apófisis xifoides, en la zona del mediastino inferior medio, y se procedió a extraer la sangre por aspiración lenta, que se recolectó en un tubo de 0,5 mL con gel activador marca Golden Vac TM®. Se dejó reposar por 30 minutos para permitir su acción y la precipitación de los elementos formes. A continuación, la muestra fue centrifugada a 3000 revoluciones durante 15 minutos en una centrifugadora marca DIAB®, donde se obtuvo el plasma con hierro, el cual se extrajo con una micropipeta marca

BOECO®. Este se depositó en un tubo Eppendorf de 0,5 mL para su procesamiento, análisis y determinación de hierro sérico mediante el analizador bioquímico marca Rayto®, modelo Chemary 240.

En cuanto a la eutanasia de los animales, estos fueron sacrificados al final del procedimiento con una sobredosis de 150 mg/kg por vía intraperitoneal de pentobarbital sódico a una concentración de 65 mg/ml (Penta-Hypnol®), de acuerdo con el protocolo de Cubas-Mogollón et al.⁽²⁰⁾

Durante la semana de ambientación, todos los ratones recibieron DN. Posteriormente, se pesó a los ratones de los grupos de estudio y se recolectaron las muestras sanguíneas del grupo control para determinar los niveles basales de hierro. Tras la fase de ambientación, los grupos A y B continuaron con la DN durante 35 y 65 días, respectivamente. Por su parte, los grupos C y D fueron alimentados con DDH durante 35 y 65 días, respectivamente. El grupo E consumió la DDH durante 30 días, seguido de la DN hasta el día 65.

Fueron evaluados durante cuatro días los animales (empezando el día 31 en A y C y el día 61 en B, D y E) en la fase de adquisición de la MAE. Cada ratón realizó cuatro ensayos en el laberinto acuático de Morris, con descansos de 30 s; el orden de salida fue aleatorio en los cuatro cuadrantes. El ensayo consistió en dejar al ratón nadar libremente hacia la plataforma y se consideró que arribó si permanecía sobre ella durante más de 15 segundos. El tiempo máximo de nado fue 60 s; si el ratón no encontraba la plataforma, el experimentador lo guiaba hacia ella, asignándole en dicho caso el tiempo de 90 s. El quinto día (día 35 en A y C y día 65 en B, D y E) se evaluó la fase de recuperación de MAE, en un único ensayo sin plataforma. Todos los ensayos fueron filmados para luego ser analizados acorde con lo propuesto por Oyuela et al.⁽²¹⁾

Finalmente, se pesaron a los animales de los grupos A y C el día 35, y a los animales de los grupos B, D y E el día 65. Además, en dichos días se procedió a obtener muestras sanguíneas para evaluar la hemoglobina y el hierro sérico.

Se empleó en el análisis de la información el *software* estadístico SPSS versión 26. Debido a la normalidad de los datos, se realizó el análisis mediante Anova y t de Student para muestras independientes. Los resultados se expresaron en medias y desviación estándar con un valor de significancia de 0,05.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNMSM, con acta de aprobación 0155-2023. Se cumplió con todos los protocolos para el adecuado manejo y el respeto de los animales de experimentación.

RESULTADOS

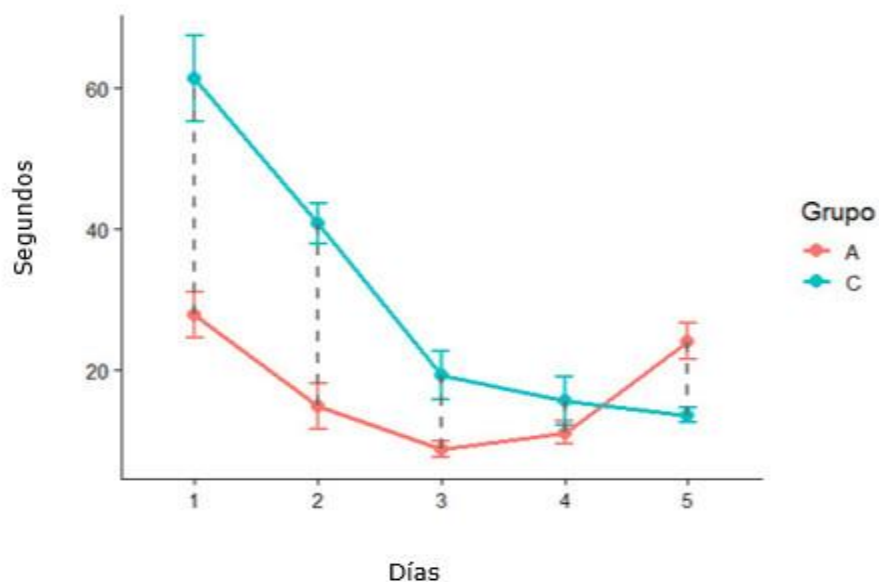
Para todos los grupos, el aprendizaje espacial se evaluó durante los primeros cuatro días, cuando los ratones adquirieron el comportamiento de escape del laberinto acuático. La memoria espacial se evaluó el quinto día, mediante la prueba especial descrita en el procedimiento.

La tabla 1 y el gráfico 1 muestran los resultados para los grupos A y C. Se observó que hubo menores tiempos en encontrar la plataforma oculta los tres primeros días entre el grupo A y C. También, una mayor recuperación de memoria espacial en el grupo A.

Tabla 1. Evaluación de la memoria y aprendizaje espacial en ratones del grupo A y C

Grupos	Día 1 (segundos)	Día 2 (segundos)	Día 3 (segundos)	Día 4 (segundos)	Día 5 (segundos)
A	27,65±9,19	14,84±9,17	8,58±3,26	11,03±4,71	23,95±7,34
C	61,2±17,22	40,7±8,01	19,07±9,73	15,5±9,81	13,51±3,01
p	0,0001*	0,00001*	0,0059*	0,1324	0,000889*

Prueba t student para muestras independientes. *: diferencia significativa; ±: desviación estándar.



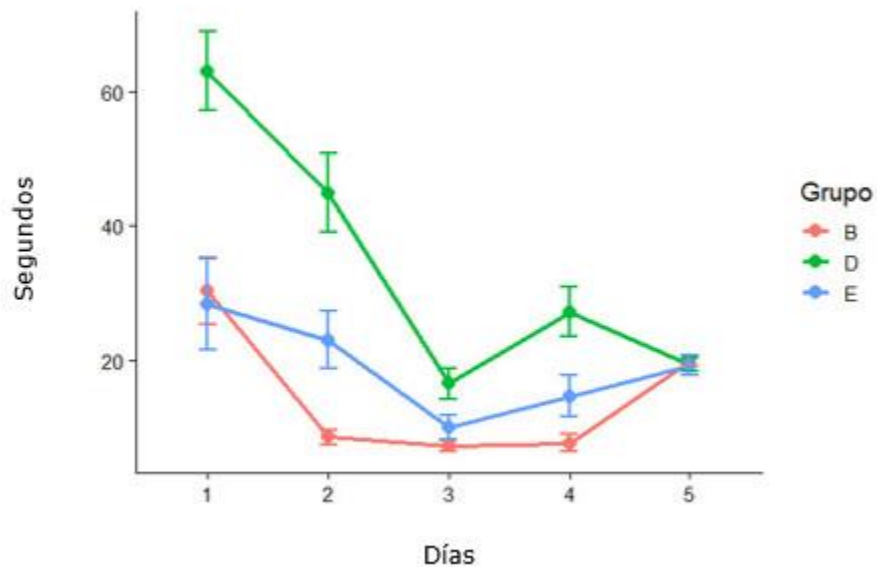
Gráf. 1. Comparación de la memoria y aprendizaje espacial entre los ratones de los grupos A y C durante los cinco días de evaluación.

En la tabla 2 y gráfico 2 se evaluó la MAE en ratones de los grupos B, D y E. Se observó que hubo menores tiempo en encontrar la plataforma oculta durante los cuatro días de las pruebas de aprendizaje especial en los grupos B y E respecto al grupo D. Por otro lado, no se observaron diferencias en la prueba de recuperación del día 5.

Tabla 2. Evaluación de la memoria y aprendizaje espacial en ratones de los grupos B, D y E

Grupos	Día 1 (segundos)	Día 2 (segundos)	Día 3 (segundos)	Día 4 (segundos)	Día 5 (segundos)
B	30,35 ^A ±14,23	8,62 ^A ±2,98	7,29 ^A ±1,99	7,77 ^A ±3,9	19,75±1,64
D	62,96 ^B ±16,43	44,89 ^B ±16,53	16,54 ^B ±6,54	27,23 ^B ±10,46	19,43±2,71
E	28,29 ^A ±19,17	23,07 ^A ±12	10,09 ^A ±4,92	14,7 ^A ±8,57	19,29±4,28
p	0,000591*	0,000021*	0,00329*	0,00369*	0,812

Anova para muestras independientes. *: diferencia significativa; ^{A,B}: letras diferentes indican diferencias estadísticas de acuerdo con la prueba *post hoc* de Tukey; ±: desviación estándar.



Gráf. 2. Comparación de la memoria y aprendizaje espacial entre los ratones de los grupos B, D y E durante los 5 días de evaluación.

La tabla 3 muestra la evaluación del nivel de hemoglobina e hierro sérico de acuerdo con la dieta administrada a los ratones de los grupos A y C, encontrándose niveles altos de ambos indicadores en el grupo A, en comparación con el grupo C.

Tabla 3. Hemoglobina e hierro sérico según la dieta administrada a los ratones de los grupos A y C

Grupos	Hemoglobina (g/dL)	Hierro sérico(μ g/dL)
A	16,25 \pm 1,31	179,4 \pm 25,61
C	5,61 \pm 2,25	46,21 \pm 31,32
p	0,00001*	0,00001*

Prueba t student para muestras independientes. *: diferencia significativa; \pm : desviación estándar.

En la tabla 4 se evaluó el nivel de hemoglobina e hierro sérico de acuerdo con la dieta administrada a los ratones de los grupos B, D y E. Se encontraron niveles altos en ambos indicadores en los grupos B y E respecto al grupo D.

Tabla 4. Hemoglobina e hierro sérico según dieta administrada a los ratones de los grupos B, D y E

Grupos	Hemoglobina (g/dL)	Hierro sérico(μ g/dL)
B	17,06 ^A \pm 1,03	197,76 ^A \pm 30,12
D	7,63 ^B \pm 3,71	9,9 ^B \pm 6,69
E	14,51 ^A \pm 0,77	181,35 ^A \pm 33,07
p	0,00001*	0,00001*

Anova para muestras independientes. *: diferencia significativa. ^{A,B}: letras diferentes indican diferencias estadísticas de acuerdo con prueba *post hoc* de Tukey; \pm : desviación estándar.

Se observa en la tabla 5 la evolución del peso de los ratones según los grupos estudiados. No se encontraron diferencias significativas en los pesos de los grupos al inicio del trabajo, pero sí se encontró diferencia significativa a los 35 y 65 días de evaluación.

Tabla 5. Evolución del peso de los ratones según grupos estudiados

Grupos	Peso al inicio (gramos)	p	Peso a los 35 días (gramos)	p	Peso a los 65 días (gramos)	p
A	11,75±1,39	0,393	38,5 ^A ±3,78	0,00002*	-	0,00025*
B	12±1,85		37,38 ^A ±2,92		42,13 ^A ±1,64	
C	12±1,85		25,38 ^B ±7,5		+	
D	13,38±0,92		29,5 ^B ±4,41		33,13 ^B ±8,63	
E	11,88±2,23		28,63 ^B ±6,19		45,75 ^A ±1,83	
Control	11,75±0,23		-		-	

Anova para muestras independientes. *: diferencia significativa; ^{A,B}: letras diferentes indican diferencias estadísticas de acuerdo con prueba *post hoc* de Tukey; -: no se colocan datos dado que el grupo control y los grupos A y C fueron sacrificados al inicio y a los 35 días, respectivamente; ±: desviación estándar.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la deficiencia de hierro afectó negativamente la memoria y el aprendizaje espacial del grupo C, como se observó en la evaluación realizada entre los días 31 y 35, al compararlo con el grupo A. Durante los primeros tres días, los animales del grupo C mostraron una mayor dificultad para encontrar la plataforma; sin embargo, en el cuarto día de evaluación, las diferencias ya no fueron significativas. Esto sugiere que en el grupo C hubo un retraso inicial en la adquisición del aprendizaje espacial, pero que ya no fue significativo en el cuarto día.

Por otro lado, en el quinto día de evaluación se observó una mejor recuperación de la MAE en el grupo A que en el grupo C. Esta investigación presenta similitudes con lo encontrado por Baumgartner et al.,⁽⁹⁾ que estudiaron el efecto de la deficiencia de hierro en roedores empleando el laberinto acuático de Morris, mediante la evaluación de las tareas: de señas (durante un día), de memoria de trabajo (durante cuatro días) y de prueba de sondeo (durante un día). En la tarea de señas, todos los grupos redujeron la distancia recorrida para alcanzar la plataforma, a medida que avanzaban en los cuatro ensayos ($p < 0,001$).

Durante los cuatro días de la tarea de memoria de trabajo, se observó que la deficiencia de hierro redujo la velocidad de natación en los animales afectados. Finalmente, en la prueba de sondeo (similar a la recuperación de la memoria), todos los grupos mostraron preferencia por el cuadrante objetivo, probablemente debido al refuerzo de la recuperación de la memoria tras 10 días de estudio.

En la evaluación que empezó a los 61 días, tanto en el grupo B como el E, no hubo diferencias en la MAE durante los cinco días de evaluación; sin embargo, en el grupo D se encontró una menor MAE durante los primeros cuatro días. No se encontraron diferencias entre los tres grupos al evaluarlos el quinto día en la prueba de recuperación de MAE, lo cual indica que, en los animales evaluados, los efectos no incidieron sobre la memoria espacial.

Estos hallazgos podrían sugerir que los animales del grupo E, al revertirse su dieta hacia la DN el día 35, no vieron disminuida su capacidad de MAE al encontrarse valores similares al grupo B, lo cual indicaría que una intervención temprana en la deficiencia de hierro podría revertir sus efectos en la MAE.

En una investigación comparable en ratones, Hsieh et al.⁽¹²⁾ indicaron que los descendientes machos de madres con deficiencia de hierro durante el embarazo, pero que durante la lactancia dicha deficiencia se revirtió hacia una DN, en comparación con descendientes machos de madres con deficiencia de hierro durante el embarazo y durante la lactancia, necesitaron menos tiempo de latencia para encontrar la plataforma al ser evaluados a las 16 semanas de nacidos en el laberinto acuático de Morris. Sin embargo, en la prueba de recuperación de MAE no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Los efectos cognitivos podrían relacionarse con la gravedad y la duración de la restricción de hierro, como se observó en el estudio indicado y en el presente estudio, donde el grupo D mostró las mayores alteraciones. Adicionalmente, Isasi et al.⁽²²⁾ investigaron la mielinización y la unidad neurovascular en ratas lactantes nacidas de madres con DDH, e indicaron que la deficiencia de hierro durante la gestación y la lactancia conlleva a hipomielinización y afecta a los pericitos y astrocitos del hipocampo. Dichos hallazgos podrían dar una explicación a nivel biológico de las deficiencias cognitivas encontradas en la prueba comportamental realizada.

Zhang et al.⁽²³⁾ estudiaron efectos de tres suplementos de hierro (SH) en ratas hembras anémicas y sus crías. Se indujo anemia en ratas mediante DDH y sangrado semanal durante ocho semanas y luego estas fueron apareadas. Durante la gestación, se les alimentó con varios niveles de SH. Las crías de los animales tratados con SH mostraron aumentos significativos de hierro sérico, transferrina y ferritina, y mejoras en el crecimiento y desarrollo neuroconductual, al compararlas con las crías de animales sin SH. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en el grupo E del presente estudio, donde, tras privación de hierro y luego la reversión hacia la DN, los animales recuperaron el peso en la evaluación de los 65 días, y las pruebas de MAE fueron similares al grupo B.

Los resultados de las pruebas en el laberinto acuático de Morris y los tratamientos administrados a los grupos experimentales coinciden con los hallazgos de los análisis bioquímicos. Se observa que los grupos ferropénicos (C

y D) presentan valores más bajos de hemoglobina, hierro y peso, comparados con A y B. El grupo E, inicialmente bajo DDH, perdió peso significativamente en comparación con los grupos A y B en la evaluación del peso del día 35; pero, en la segunda mitad del estudio, se revirtió la dieta de este grupo hacia una DN.

Así en el día 65, los niveles de hierro, hemoglobina y peso del grupo E no muestran diferencias significativas con respecto al grupo B. Sin embargo, el grupo C y D siempre mostraron valores de los parámetros bioquímicos asociados al hierro, del peso y en general de la MAE más bajos que los grupos A, B y E. Estos resultados son consistentes con lo planteado por Rytych et al.,⁽¹³⁾ quienes, en un estudio en lechones, mostraron que la deficiencia de hierro afecta el hematocrito, la hemoglobina y el estado de hierro en el suero, hígado y el hipocampo; además, conduce a un deterioro cognitivo.

Las fortalezas de este estudio incluyen el empleo de un método sencillo y accesible con el propósito de inducir anemia con una fórmula dietética. Los estudios preclínicos permiten explorar las variables propuestas con gran precisión y control. Entre las limitaciones, se puede resaltar que la prueba para evaluar la MAE fue solo comportamental, lo que podría complementarse con análisis genéticos o marcadores moleculares para una visión más completa del efecto sobre la variable dependiente.

En conclusión, la deficiencia de hierro en la dieta de ratones afecta negativamente la MAE, así como los parámetros sanguíneos asociados con el hierro. Se resalta que una intervención temprana podría revertir estos efectos adversos, por lo que es necesario abordar la deficiencia de hierro lo más temprano posible para evitar sus efectos deletéreos sobre la memoria y el aprendizaje espacial.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos – RR N° 006081-2023-R/UNMSM, con código de proyecto A23012381.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khattar N, Triebswetter C, Kiely M, et al. Investigation of the association between cerebral iron content and myelin content in normative aging using quantitative magnetic resonance neuroimaging. *NeuroImage*. 2021;239:118267. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118267.
2. Vlasova RM, Wang Q, Willette A, et al. Infantile Iron Deficiency Affects Brain Development in Monkeys Even After Treatment of Anemia. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:624107. DOI: 10.3389/fnhum.2021.624107.



3. Wu Q, Ren Q, Meng J, et al. Brain Iron Homeostasis and Mental Disorders. *Antioxidants*. 2023;12(11):1997. DOI: 10.3390/antiox12111997.
4. Levi S, Ripamonti M, Moro AS, et al. Iron imbalance in neurodegeneration. *Mol Psychiatry*. 2024;29(4):1139-52. DOI: 10.1038/s41380-023-02399-z.
5. Tang C, Yang J, Zhu C, et al. Iron metabolism disorder and multiple sclerosis: a comprehensive analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1376838. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1376838.
6. Porrás CA, Rouault TA. Iron Homeostasis in the CNS: An Overview of the Pathological Consequences of Iron Metabolism Disruption. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4490. DOI: 10.3390/ijms23094490.
7. Cheng R, Dhorajia VV, Kim J, et al. Mitochondrial iron metabolism and neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*. 2022;88:88-101. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.11.003.
8. Antonides A, Schoonderwoerd AC, Scholz G, et al. Pre-weaning dietary iron deficiency impairs spatial learning and memory in the cognitive holeboard task in piglets. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:291. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00291.
9. Baumgartner J, Smuts CM, Malan L, et al. Combined Deficiency of Iron and (n-3) Fatty Acids in Male Rats Disrupts Brain Monoamine Metabolism and Produces Greater Memory Deficits Than Iron Deficiency or (n-3) Fatty Acid Deficiency Alone. *J Nutr*. 2012;142(8):1463-71. DOI: 10.3945/jn.111.156281.
10. Carlson ES, Fretham SJB, Unger E, et al. Hippocampus specific iron deficiency alters competition and cooperation between developing memory systems. *J Neurodev Disord*. 2010;2(3):133-43. DOI: 10.1007/s11689-010-9049-0.
11. Carlson ES, Tkac I, Magid R, et al. Iron Is Essential for Neuron Development and Memory Function in Mouse Hippocampus. *J Nutr*. 2009;139(4):672-9. DOI: 10.3945/jn.108.096354.
12. Hsieh HY, Chen YC, Hsu MH, et al. Maternal Iron Deficiency Programs Offspring Cognition and Its Relationship with Gastrointestinal Microbiota and Metabolites. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6070. DOI: 10.3390/ijerph17176070.
13. Rytych JL, Elmore MRP, Burton MD, et al. Early Life Iron Deficiency Impairs Spatial Cognition in Neonatal Piglets. *J Nutr*. 2012;142(11):2050-6. DOI: 10.3945/jn.112.165522.



14. Li Y, Li F, Qin D, et al. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:986443. DOI: 10.3389/fnagi.2022.986443.
15. Berthou C, Iliou JP, Barba D. Iron, neuro-bioavailability and depression. *eJHaem.* 2021;3(1):263-75. DOI: 10.1002/jha2.321.
16. Pino JMV, Nishiduka ES, da Luz MHM, et al. Iron-deficient diet induces distinct protein profile related to energy metabolism in the striatum and hippocampus of adult rats. *Nutr Neurosci.* 2022;25(2):207-18. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1740862.
17. Amaro-Terrazos JZ, Iparraguirre ME, Jiménez-Soria A. Efecto del consumo del extracto de quinua en anemia ferropénica inducida en ratones. *Rev Salud Pública.* 2019;21(2):232-5. DOI: 10.15446/rsap.v21n2.65311.
18. Gonzales-Carazas EF, Melgarejo-García GC, Chávez-Conde LK, et al. Efecto terapéutico del extracto etanólico de *Erythroxylum coca* spp. en anemia ferropénica inducida en ratas Holtzman macho. *An Fac Med [Internet].* 2013 [citado 10/01/2025];74(1):7-10. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37926449001>
19. Aguirre Siancas EE. Influencia del tipo de masticación sobre la memoria y el aprendizaje espacial en ratones albinos de la cepa BALB/c. *Neurología.* 2017;32(4):236-40. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.11.008.
20. Cubas-Mogollón JW, Jiménez-Sánchez SM, Ruiz-Ramírez E, et al. Effect of energy level of photobiomodulation therapy on bone repair in rats. *Odovtos Int J Dent Sci.* 2023;25(3):43-54. DOI: 10.15517/ijds.2023.54077.
21. Oyuela R, Lareo L, Muñoz L, et al. Efecto en el aprendizaje y la memoria espacial de un péptido sintético en ratas: estudio preliminar. *Psicol Caribe [Internet].* 2004 [citado 10/01/2025];13:1-14. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21301302>
22. Isasi E, Figares M, Abudara V, et al. Gestational and Lactational Iron Deficiency Anemia Impairs Myelination and the Neurovascular Unit in Infant Rats. *Mol Neurobiol.* 2022;59(6):3738-54. DOI: 10.1007/s12035-022-02798-3
23. Zhang Q, Lu XM, Zhang M, et al. Adverse effects of iron deficiency anemia on pregnancy outcome and offspring development and intervention of three iron supplements. *Sci Rep.* 2021;11(1):1347. DOI: 10.1038/s41598-020-79971-y.



Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses entre los autores.

Contribución de autoría

Elías Ernesto Aguirre-Siancas: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción del borrador original, revisión y edición.

Ronald de-la-Cruz-Rodríguez: análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción del borrador original, revisión y edición.

Josué Guillermo Matuda-Silvestre: análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción del borrador original, revisión y edición.

Nelly Maritza Lam-Figueroa: conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, supervisión, redacción del borrador original, revisión y edición.