



PUBLICACIÓN ADELANTADA

Deficiencia de hierro y su influencia sobre la memoria y el aprendizaje en estudios preclínicos y clínicos

Elías Aguirre-Siancas¹, Oreste Basombrío-Contreras², Josué Matuda-Silvestre¹, Ronald de la Cruz-Rodríguez³, Nelly Lam-Figueroa¹

¹Docente e Investigador. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

²Médico pediatra. Hospital Regional de Huacho, Huacho, Perú.

³Bachiller en odontología. Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

INFORMACIÓN ARTÍCULO	RESUMEN
<p>PALABRAS CLAVE <i>Anemia;</i> <i>Aprendizaje;</i> <i>Deficiencias de Hierro;</i> <i>Memoria</i></p> <p>Recibido: julio 29, 2024 Aceptado: octubre 23, 2024</p> <p>Disponible en línea: marzo 11 de 2025</p> <p>Correspondencia: Elías Aguirre-Siancas; eaguirres@unmsm.edu.pe</p> <p>Cómo citar: Aguirre-Siancas E, Basombrío-Contreras O, Matuda-Silvestre J, Cruz-Rodríguez R, Lam-Figueroa N. Deficiencia de hierro y su influencia sobre la memoria y el aprendizaje en estudios preclínicos y clínicos. <i>Iatreia</i> [Internet]. 2025. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.327</p>	<p>Introducción: la deficiencia de hierro es un problema de salud pública que afecta al 25 % de la población mundial, siendo las mujeres embarazadas y los niños los grupos más vulnerables. Recientemente, se está logrando comprender el rol fundamental que cumple el hierro para las funciones de las células gliales y las neuronas, las cuales están implicadas en la memoria y el aprendizaje.</p> <p>Objetivo: explorar la evidencia más actualizada que vincula la DH con la memoria y el aprendizaje dependiente del hipocampo tanto en estudios preclínicos y clínicos</p> <p>Métodos: revisión narrativa que se basó en una búsqueda de artículos en PubMed, Scopus, Scielo y Google, siguiendo las pautas de la guía SANRA para revisiones narrativas.</p> <p>Resultados: en los estudios preclínicos y clínicos analizados se ha encontrado que la deficiencia de hierro se asocia con alteraciones dentro del sistema nervioso, siendo la etapa</p>



fetal/neonatal y la niñez donde se ha encontrado que afecta, principalmente, el aprendizaje, la memoria, las habilidades motoras gruesas y finas, el temperamento y el binomio madre-hijo.

Conclusiones: la deficiencia de hierro afecta negativamente la memoria y el aprendizaje, alterando la mielinización, el metabolismo energético y la señalización neuronal en el hipocampo tanto a nivel preclínico como clínico.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios.**

EDICIÓN PRELIMINAR



AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Iron Deficiency and its Influence on Memory and Learning: Insights form Preclinical and Clinical Studies

Elías Aguirre-Siancas¹, Oreste Basombrío-Contreras², Josué Matuda-Silvestre¹, Ronald de la Cruz-Rodriguez³, Nelly Lam-Figueroa¹

¹Teacher and Researcher. Faculty of Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

²Pediatrician. Hospital Regional de Huacho, Huacho, Perú.

³Bachelor in Dentistry. School of Dentistry, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
<p>KEYWORDS <i>Anemia;</i> <i>Iron Deficiency;</i> <i>Memory;</i> <i>Learning</i></p> <p>Received: July 29, 2024 Accepted: October 23, 2024</p> <p>Available online: March 11, 2025</p> <p>Correspondence: Elías Aguirre-Siancas; eaguirres@unmsm.edu.pe</p> <p>How to cite: Aguirre-Siancas E, Basombrío-Contreras O, Matuda-Silvestre J, Cruz-Rodriguez R, Lam-Figueroa N. Iron Deficiency and its Influence on Memory and Learning: Insights form Preclinical and Clinical Studies. Iatreia [Internet]. 2025. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.327</p>	<p>Introduction: Iron deficiency is a public health problem that affects 25% of the world's population, with pregnant women and children being the most vulnerable groups. Recently, the fundamental role that iron plays in the functions of glial cells and neurons, which are involved in memory and learning, is being understood.</p> <p>Objective: Explore the most up-to-date evidence linking DH with memory and hippocampus-dependent learning in both preclinical and clinical studies</p> <p>Methods: Narrative review that was based on a search of articles in PubMed, Scopus, Scielo and Google, following the guidelines from the SANRA guide to narrative reviews.</p> <p>Results: In the preclinical and clinical studies analyzed, it has been found that iron deficiency is associated with alterations within the nervous system, being the fetal/neonatal stage and childhood where it has been found to mainly affect learning,</p>



memory, gross and fine motor skills, temperament and the mother-child relationship.

Conclusions: Iron deficiency negatively affects memory and learning, altering myelination, energy metabolism and neuronal signaling in the hippocampus at both a preclinical and clinical level.

EDICIÓN PRELIMINAR

INTRODUCCIÓN

Aunque la ciencia de la salud continúa con su incontenible progreso en múltiples áreas, problemas fundamentales como la deficiencia de hierro (DH) continúan siendo prioridades dentro de la salud pública (1). La deficiencia de este micronutriente afecta aproximadamente al 25 % de la población mundial, siendo más prevalente en mujeres embarazadas y niños en etapa preescolar (2). En los países desarrollados la prevalencia de anemia es del 9 % y en países en vías de desarrollo es del 43 % (3).

Entre las principales consecuencias de esta deficiencia se destaca la anemia ferropénica, la cual, según la OMS, se establece en base a la concentración de hemoglobina de acuerdo con la edad, sexo y etapa gestacional. Como se describe en la Tabla 1 (4).

Tabla 1. Definición de anemia según la concentración de la hemoglobina

Edad	Valores de hemoglobina
Varones mayores de 15 años de edad	Hemoglobina < 13 g/dL
Mujeres no gestantes mayores de 15 años y niños de 12 a 15 años de edad	Hemoglobina < 12 g/dL
Niños de 5 años a 12 años	Hemoglobina < 11,5 g/dL
Mujeres gestantes y niños de 6 meses a 5 años	Hemoglobina < 11 g/dL

Fuente: Organización mundial de la salud (OMS) (4)

El hierro es esencial para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) (5–7), desempeñando un rol crucial en la formación de las células gliales, ya que su división y diferenciación depende de las enzimas que contienen hierro (8). Particularmente, los oligodendrocitos maduros son las células más ricas en hierro dentro del SNC, con una concentración cinco veces mayor a la de las neuronas, y dos veces mayor a la de los astrocitos y microglías (5). Por esta razón, la deficiencia de este micronutriente, durante el desarrollo del SNC, afecta decisivamente a dicha glía en su capacidad para formar mielina (5,9).

Además, se ha investigado que la cantidad adecuada de hierro es crucial para mantener la diferenciación neuronal normal, proceso denominado como ferrodiferenciación neural (10). Debido a ello, se ha encontrado que la homeostasis del hierro en el SNC es fundamental para la mielinización, la síntesis de neurotransmisores, el crecimiento dendrítico, el transporte de oxígeno y el funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial, la cual permite generar suficiente energía para satisfacer la alta demanda metabólica de las neuronas (11,12).

Por otra parte, la memoria y el aprendizaje son procesos cognitivos integrados e indispensables para la vida. Dichos procesos dependen, en gran medida, de la formación hipocampal, la cual es una estructura presente dentro del SNC (13). Se han encontrado algunos trabajos que relacionan la DH con las funciones de memoria y aprendizaje; sin embargo, aún dicha relación está en proceso de entendimiento (14–16). Debido a lo expuesto, el objetivo del presente estudio es explorar la evidencia más actualizada que vincula la DH con la memoria y el aprendizaje dependiente del hipocampo tanto en estudios preclínicos y clínicos.

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo esta revisión narrativa, la búsqueda se realizó en distintas fuentes, incluido PubMed, Scopus, Scielo y Google Académico, así como en documentos de la OMS. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “iron deficiency” AND “memory impairment” AND learning, “iron homeostasis” AND “central nervous system”, anemia AND memory AND “spatial learning”, “cognitive impairment” AND iron y “iron deficiency” AND “central nervous system”, siguiendo las pautas de la guía SANRA para revisiones narrativas (17). La selección de estudios se limitó al periodo comprendido entre los años 2011 y 2024 (Figura 1).

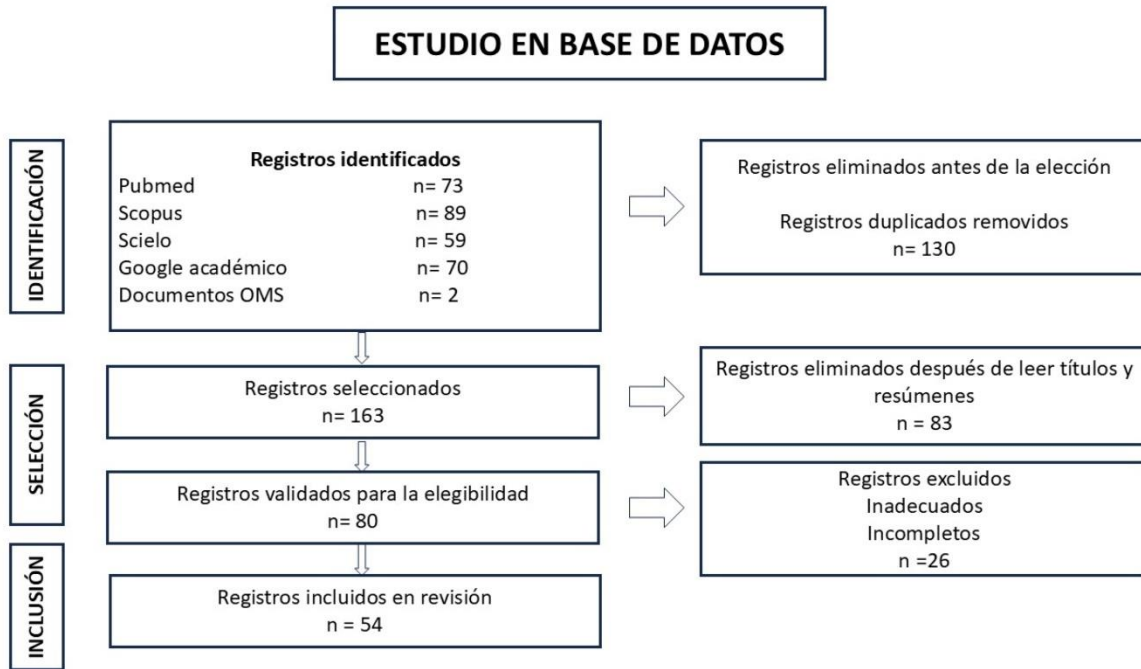


Figura 1. Exploración realizada en diversas bases y motores de búsqueda
Fuente: elaboración propia

FUNCIONES DEL HIERRO

El hierro es necesario para la eritropoyesis, la oxidación, el metabolismo y las actividades enzimáticas. Actúa como un cofactor para las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, el ciclo del ácido cítrico, la síntesis de ADN y promueve el crecimiento de las células del sistema inmunológico (18,19).

En cuanto a su origen, el hierro presente en la dieta puede ser de origen animal o vegetal. El hierro de origen animal se conoce como hierro hemo (HE) y el de origen vegetal se denomina hierro no hemo (nHE); ambos tipos son absorbidos en el intestino delgado, específicamente en el duodeno distal y el yeyuno proximal (20). Para su absorción deben estar en su forma de hierro ferroso (Fe^{2+}), lo que les permite ingresar al enterocito a través de la proteína transportadora de hierro tipo 1 (HCP1) o por el transportador de metal divalente tipo 1 (DMT1).

En cuanto a la absorción de nHE, esta comienza con la β integrina, que transfiere el ion a la mobilferrina (MB) o al transportador de metales divalentes tipo 1 (DMT1); si el ion ingresa al enterocito por el DMT1 previamente es reducido por el citocromo duodenal (DCYTb) (21). En cambio, si el ión ingresa al enterocito por la MB es la paraferitina la que convierte el hierro férrico (Fe^{3+}) en Fe^{2+} . Posteriormente, el Fe^{2+} se almacena o es transferido a la vía sanguínea (22). Cuando el Fe^{2+} es exportado a la circulación lo hace a través del transportador ferroportina; tras ser nuevamente oxidado a Fe^{3+} por la hefestina (HEF), la cual es una ferroxidasa (23,24). Posteriormente, el hierro se une a la transferrina (Tf) para ser transportado a la médula ósea y otros tejidos para su utilización, siendo el hierro principalmente captado a través del receptor de transferrina 1 (TfR1) (23,25).

Por otro lado, el HE ingresa al enterocito por la proteína transportadora de hemo 1 (HCP1). Dentro del enterocito la hem oxidasa metaboliza al hierro hemínico en Fe^{+2} , monóxido de carbono y biliverdina. Esta vía puede optar otra ruta, que permite la llegada del HE al plasma mediante el transportador de hierro hemínico (25).

Una vez en la circulación, entre el 70 % y el 90 % del hierro es absorbido por las células eritropoyéticas, mientras que el resto es captado por otros tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidasas, enzimas y proteínas (26). Además, la absorción de hierro es acelerada por ácido cítrico, ácido gástrico y ácido ascórbico y disminuida por taninos, antiácidos y fitatos (23). Detalles de la absorción y transporte del HE y el nHE se presentan en la Figura 2.

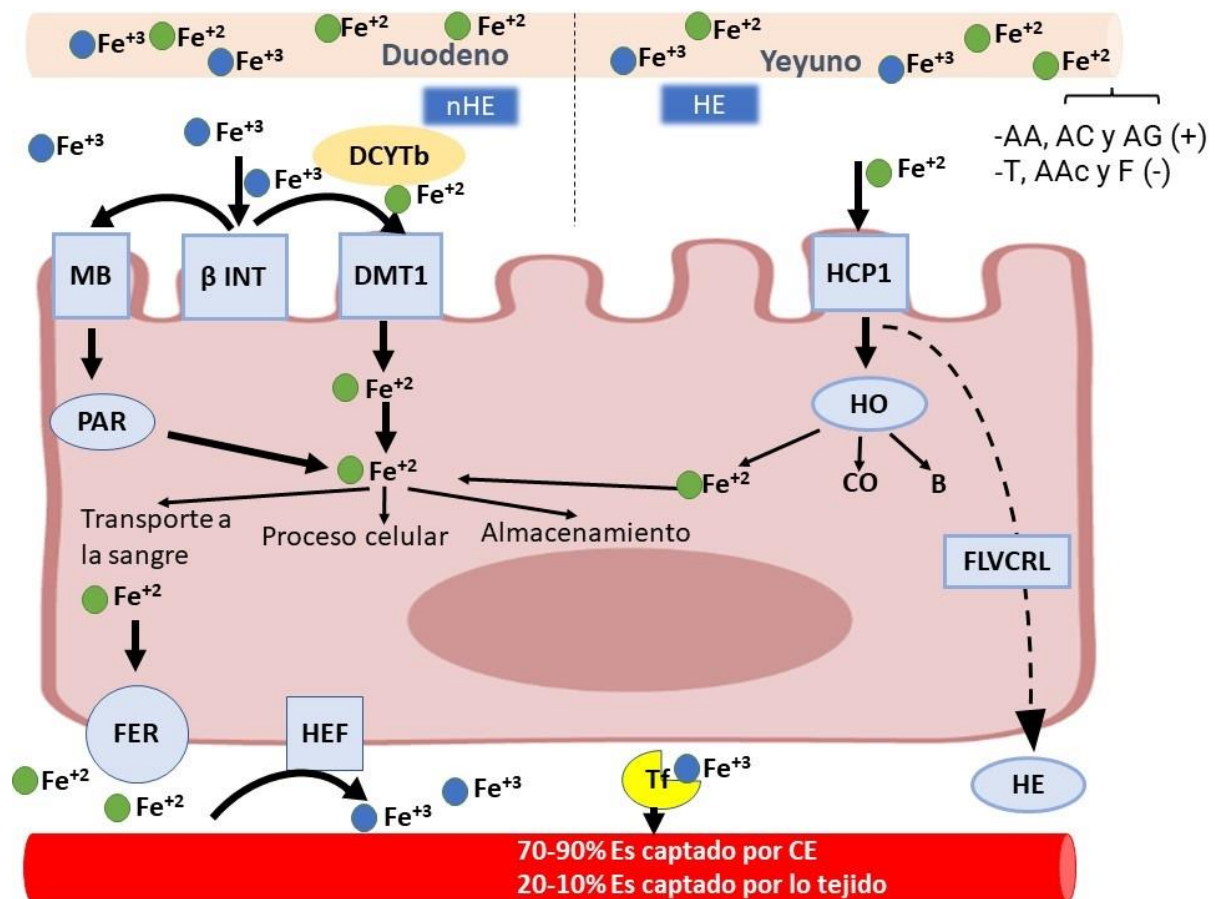


Figura 2. Absorción intestinal del hierro

AC= Ácido cítrico, AG=Ácido gástrico, AA= Ácido ascórbico, T= Taninos, AAC= Antiácidos, F=Filatos, MB= Mobilferrina, β INT= β integrina, DMT1= Transportador de metales divalentes tipo 1, DCYTb= Citocromo duodenal b, PAR= Paraferritina, FER= Ferroportina, HEF= Hefestina, Tf= Transferrina, HCP1= proteína transportadora de hemo 1, HO= Hem oxidasa, B= Biliverdina, CO= Monóxido de carbono, FLVCR1=Transportador de hierro hemínico, HE=Hierro hemínico. CE= Células eritropoyéticas

Fuente: elaboración propia

LA DEFICIENCIA DEL HIERRO

En el ámbito biológico, la DH se desarrolla debido a un desequilibrio en la pérdida de eritrocitos en relación con la producción; esto puede deberse a una eritropoyesis ineficaz o deficiente (p. ej., en estados inflamatorios o en trastornos genéticos de la Hb) y/o pérdida excesiva de eritrocitos (debido a hemólisis, pérdida de sangre o ambas) (27,28). La anemia por DH es de tipo nutricional y dentro de las causas de dicha afección se incluyen: Ingesta dietética inadecuada del mineral, aumento de las pérdidas de nutrientes, absorción alterada (p. ej., falta

de factor intrínseco o infección con *Helicobacter pylori*), o alteración del metabolismo de los nutrientes (29).

EL HIERRO EN EL SNC

El hierro ingresa al SNC a través de la barrera hematoencefálica (BHE), esto ocurre cuando el hierro unido a la Tf se une al TfR1 de las células endoteliales del lado luminal de la BHE (30), siendo las células endoteliales de los capilares cerebrales las únicas células endoteliales de todo el cuerpo que expresan receptores de Tf (31). Luego, el hierro ingresa al líquido intersticial del SNC con la ayuda de una ceruloplasmina, una enzima tipo ferroxidasa, presente en la membrana de los procesos del pie del astrocito (5). También el hierro ingresa al cerebro a través de las células del plexo coroideo, las cuales sintetizan y secretan Tf (30). Una vez en el líquido intersticial o en el líquido cefalorraquídeo, el hierro se une a la Tf sintetizada localmente, la cual entrega el hierro a su receptor que se encuentra tanto en las células gliales como en las neuronas (12).

La expresión de las proteínas del metabolismo del hierro es muy variable dentro de las células del SNC, los oligodendrocitos son la principal fuente de Tf, la microglía expresa en gran medida la ferritina, mientras que las neuronas hacen lo propio con el TfR1 (32). Estas diferencias responden a las necesidades específicas de cada tipo celular en términos de distribución y almacenamiento del hierro (12). Se ha encontrado a la proteína reguladora del hierro 1 (IRP1) y la proteína reguladora del hierro 2 (IRP2) como dos actores fundamentales de la homeostasia del micronutriente. Siendo más alta la expresión de IRP2 en relación a la IRP1 en diversas regiones del SNC como el prosencéfalo, el cerebelo y el hipocampo (33).

IMPACTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO SOBRE LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE DEPENDIENTES DEL HIPOCAMPO

El aprendizaje es el proceso biológico de adquirir nuevos conocimientos, y la memoria es el proceso de retener y reconstruir ese conocimiento a lo largo del tiempo. Existen dos tipos principales de memoria: Memoria explícita (declarativa) y la memoria implícita (no declarativa), siendo la memoria explícita aquella utilizada para recordar hechos, eventos, personas, lugares y objetos. Teniendo esta memoria como sustrato biológico principal a la formación hipocampal (34). La formación hipocampal es una estructura cerebral que forma parte del sistema límbico y se ubica en el lóbulo temporal y anatómicamente se divide en el subículo, el hipocampo propiamente dicho (dividido en tres secciones: CA1, CA2 y CA3) y el giro dentado (35).

Durante el desarrollo, se ha demostrado que la DH es crítica en el hipocampo al disminuir al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una proteína esencial para la supervivencia de las neuronas hipocampales e implicada en la potenciación a largo plazo (6,36). También se ha encontrado que la DH produce hipomielinización y altera tanto el metabolismo dopaminérgico y energético en las primeras etapas de vida (14).

DEFICIENCIA DE HIERRO SOBRE LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE DEPENDIENTE DEL HIPOCAMPO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Pino *et al.* (37) observaron en ratas que una dieta deficiente en hierro provocó un aumento de las proteínas chaperonas y alteraciones en la proteína desglucasa DJ-1 y la α -sinucleína, las cuales aumentaron el estrés oxidativo. Además, la DH alteró la expresión del transportador de

glucosa-1 (GLUT1) en el hipocampo. Todas estas vías produjeron un metabolismo energético alterado que se relaciona con la afectación de las funciones cognitivas (38).

Lien *et al.* (39), investigaron en roedores la secuenciación del genoma completo para identificar loci diferencialmente metilados en el hipocampo de ratas con DH. Los investigadores identificaron cambios en la metilación del ADN en redes que regulan el desarrollo neuronal, la guía axonal y la señalización mediada por cAMP. Estos resultados indican que la metilación del ADN podría ser un mecanismo epigenético que desregula los genes del hipocampo en la DH, alterando la memoria y el aprendizaje.

Antonides *et al.* (40), estudiaron en lechones, antes de destete, los efectos de la DH sobre: parámetros sanguíneos, rendimiento cognitivo e histología cerebral. Los animales con DH mostraron un rendimiento cognitivo deficiente comparado con el control; además, en la necropsia hecha a las 12 semanas de edad, se observó una menor cantidad de hierro en las células de la región CA1 del hipocampo y en el giro dentado. Isasi *et al.* (14) evaluaron la mielinización y la unidad neurovascular en ratas lactantes nacidas de madres con DH, desde el día embrionario 5 hasta el destete. Los resultados indicaron que la DH durante la gestación y la lactancia produjo hipomielinización y afectación de los pericitos y astrocitos del hipocampo de la unidad neurovascular, lo que desencadenaría deterioro cognitivo.

Tran *et al.* (41), examinaron el impacto de una dieta con deficiencia de hierro en la descendencia de ratas preñadas y que estuvieron bajo esta carencia hasta el día 7 postnatal, posteriormente se les cambió hacia una dieta con suficiente hierro hasta el día 21 donde fueron destetadas. A los 65 días se sacrificó a las crías y fueron evaluadas. El estudio demostró una baja concentración de proteínas sinápticas y de moléculas involucradas en la neurotransmisión glutamatérgica de las sinapsis hipocampales, lo cual se relacionaría con alteraciones en las funciones cognitivas dependientes del hipocampo.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE DEPENDIENTE DEL HIPOCAMPO EN ESTUDIOS CLÍNICOS

El hierro participa en el funcionamiento y producción de neurotransmisores dentro del SNC en los seres humanos. El Fe^{2+} juntamente con la tetrahidropterina actúan como factores principales de las hidroxilasas de ácidos aromáticos, que incluyen la tirosina, fenilalanina y el triptófano, siendo estas tres hidroxilasas fundamentales para la síntesis de los neurotransmisores (6). Por lo tanto, se piensa que, dentro de las consecuencias de la DH en el hipocampo en los seres humanos, al menos en parte, estarían las alteraciones en estos sistemas de neurotransmisores que repercutirán en las funciones cognitivas de memoria y aprendizaje (42).

Geng *et al.* (43), evaluaron los efectos de la DH fetal-neonatal en la memoria de reconocimiento durante la infancia. Los bebés con DH mostraron una mayor amplitud de ondas lentas tardías para reconocer la voz de un extraño que para la voz de su madre, ello demostró que la deficiencia de hierro afecta la memoria de reconocimiento. Basu *et al.* (44), observaron la DH sobre la morfogénesis del hipocampo fetal y la síntesis del BDNF, encontraron que la DH materna afecta negativamente la morfogénesis del hipocampo y la producción de BDNF. Yusrawati *et al.* (45), analizaron las diferencias de BDNF en recién nacidos de madres con ferritina normal vs madres con ferritina baja y encontraron niveles más bajos de BDNF en nacidos de madres con ferritina baja. Resaltando que la secreción correcta del BDNF es necesaria para una adecuada función de memoria y aprendizaje (46).

Samson *et al.* (47), realizaron una revisión sistemática donde se analizó la relación del hierro y la anemia, así como el efecto de las intervenciones con hierro en el rendimiento cognitivo y académico de adolescentes. Se encontró que el nivel de anemia está asociado con un bajo rendimiento académico, y que la suplementación con hierro podría mejorar solo

parcialmente la atención, la concentración y el rendimiento escolar. East *et al.* (48), investigaron la deficiencia de hierro en la infancia y cómo afectaría a los resultados neurocognitivos y educativos en la juventud. Participaron 1000 jóvenes que fueron seguidos desde la infancia. Se reclutaron bebés de seis meses de clase trabajadora de Santiago de Chile entre 1991 y 1996. Se observó que los infantes con DH mostraron un control ejecutivo deficiente a los 21 años. Durante la infancia, la DH se asoció con un coeficiente intelectual más bajo y con síntomas de falta de atención. Encontrándose en la edad adulta que dichos participantes lograron un nivel educativo inferior. Algarín *et al.* (49), estudiaron los efectos de la anemia por DH en la infancia sobre el funcionamiento a los 10 años de edad. Participaron 132 niños chilenos, de los cuales 69 tuvieron DH en la infancia. Este estudio nos indica que la DH en la infancia se relaciona con tiempos de reacción más lentos y un desarrollo neurofuncional alterado en la etapa preescolar.

Como se puede observar, tanto en los estudios preclínicos y clínicos que se han presentado, se entiende que la deficiencia de hierro se asocia con alteraciones en el hipocampo y con las funciones que dependen de dicha área (50). La deficiencia de hierro en la etapa fetal/neonatal y en la niñez conduce a discapacidades a largo plazo afectando el proceso de aprendizaje, la memoria, las habilidades motoras gruesas y finas y las conductas psicosociales. También altera el temperamento, la relación madre-hijo, las sinapsis, los reflejos neurológicos y la memoria de reconocimiento, observándose que todo ello puede persistir más allá del periodo de resolución de la deficiencia del mineral (51).

Dentro de la salud pública la DH y la anemia representan un gran desafío que afecta a una gran parte de la población mundial y en especial a población Latinoamérica. Según la OMS, los más perjudicados son las mujeres, los niños y los adolescentes (38,52). Siendo la dieta baja en hierro, las enfermedades parasitarias y las condiciones socioeconómicas como las

causas de la DH en Latinoamérica (53), afectando el desarrollo cognitivo de los niños y adolescentes, el embarazo normal y la salud mental (54). Por dichas razones, se recomienda promover la suplementación con hierro, fomentar la educación alimentaria y fortalecer las políticas públicas enfocadas hacia ello.

CONCLUSIÓN

Tanto en los estudios preclínicos y clínicos presentados se concluye que la DH, en las etapas tempranas del desarrollo de un organismo animal o humano, altera, entre otras cosas, la mielinización, el metabolismo energético y la señalización glial y neuronal en el hipocampo. Lo cual genera déficits cognitivos a largo plazo, que se manifiestan en problemas de aprendizaje y memoria afectando el rendimiento académico y social. Todo esto representa un gran desafío en la salud pública, impactando en millones de personas globalmente, lo cual hace indispensable dirigir los esfuerzos y recursos de los países en mitigar dicho impacto.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de interés

REFERENCIAS

1. Alvarado CS, Yanac-Avila R, Marron-Veria E, Málaga-Zenteno J, Adamkiewicz TV. Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. *An Fac med* [Internet]. 2022;83(1):65–69. <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.21721>
2. Reyes-Narváez SE, Contreras-Contreras AM, Oyola-Canto MS. Anemia y desnutrición infantil en zonas rurales: impacto de una intervención integral a nivel comunitario. *Rev. investig. altoandin.* [Internet]. 2019;21(3):205-214. <https://doi.org/10.18271/ria.2019.478>
3. Alem AZ, Efendi F, McKenna L, Felipe-Dimog EB, Chilot D, Tonapa SI, et al. Prevalence and factors associated with anemia in women of reproductive age across low- and middle-income countries based on national data. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1):20335. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46739-z>
4. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. [Consultado 22 dic 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>
5. Cheli VT, Correale J, Paez PM, Pasquini JM. Iron Metabolism in Oligodendrocytes and Astrocytes, Implications for Myelination and Remyelination. *ASN Neuro* [Internet]. 2020;12:1759091420962681. <https://doi.org/10.1177/1759091420962681>
6. Berthou C, Iliou JP, Barba D. Iron, neuro-bioavailability and depression. *eJHaem* [Internet]. 2022;3(1):263–275. <https://doi.org/10.1002/jha2.321>
7. Zhang H, He L, Li S, Zhai M, Ma S, Jin G, et al. Cerebral iron deficiency may induce depression through downregulation of the hippocampal glucocorticoid-glucocorticoid receptor signaling pathway. *J Affect Disord* [Internet]. 2023;332:125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.085>
8. Lazarowski AJ, Vitale AA, Auzmendi JA, Pomilio AB. Hierro: desde la homeostasis a la muerte por ferroptosis. *Acta bioquím clín latinoam* [Internet]. 2022;56(4):490-513.

Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572022000400490&lng=es&nrm=iso

9. Bani-Ahmad MA, Obeidat MM, Ahmad MH, Barqawi M. The modulation of plasma levels of dopamine, serotonin, and brain-derived neurotrophic factor in response to variation in iron availability. *Acta Biomed* [Internet]. 2022;93(6):e2022293. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i6.13276>
10. Chang S, Wang P, Han Y, Ma Q, Liu Z, Zhong S, et al. Ferrodifferentiation regulates neurodevelopment via ROS generation. *Sci. China Life Sci* [Internet]. 2022;66(8):1841–1857. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2297-y>
11. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Georgieff M, Shao J, et al. Timing of iron deficiency and recognition memory in infancy. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2022;25(1):1–10. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1704991>
12. Porras CA, Rouault TA. Iron Homeostasis in the CNS: An Overview of the Pathological Consequences of Iron Metabolism Disruption. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. 2022;23(9):4490. <https://doi.org/10.3390/ijms23094490>
13. Spencer RMC, Riggins T. Contributions of memory and brain development to the bioregulation of naps and nap transitions in early childhood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*[Internet]. 2022;119(44):e2123415119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2123415119>
14. Isasi E, Figares M, Abudara V, Olivera-Bravo S. Gestational and Lactational Iron Deficiency Anemia Impairs Myelination and the Neurovascular Unit in Infant Rats. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2022;59(6):3738–3754. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02798-3>
15. Dimas-Benedicto C, Albasanz JL, Bermejo LM, Castro-Vázquez L, Sánchez-Melgar A, Martín M, et al. Impact of Iron Intake and Reserves on Cognitive Function in Young University Students. *Nutrients* [Internet]. 2024;16(16):2808.

<https://doi.org/10.3390/nu16162808>

16. German KR, Juul SE. Iron and Neurodevelopment in Preterm Infants: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(11):3737. <https://doi.org/10.3390/nu13113737>
17. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* [Internet]. 2019;4(5):1-7. <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>
18. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(10):3437. <https://doi.org/10.3390/nu13103437>
19. Cronin SJF, Woolf CJ, Weiss G, Penninger JM. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2019;6:116. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>
20. Pipoyan D, Stepanyan S, Beglaryan M, Mantovani A. Assessment of Heme and Non-Heme Iron Intake and Its Dietary Sources among Adults in Armenia. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(7):1643. <https://doi.org/10.3390/nu15071643>
21. Ems T, St Lucia K, Huecker MR. Biochemistry, Iron Absorption [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/>
22. Rolić T, Yazdani M, Mandić S, Distanto S. Iron Metabolism, Calcium, Magnesium and Trace Elements: A Review. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2024. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04289-z>
23. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2022;9(1):e000759. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>
24. Wincup C, Sawford N, Rahman A. Pathological mechanisms of abnormal iron

- metabolism and mitochondrial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2021;17(9):957–967. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1953981>
25. Wang S, He X, Wu Q, Jiang L, Chen L, Yu Y, et al. Transferrin receptor 1-mediated iron uptake plays an essential role in hematopoiesis. *Haematologica* [Internet]. 2020;105(8):2071–2082. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224899>
 26. Nemeth E, Ganz T. Heparin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med* [Internet]. 2023;74:261–277. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>
 27. Canny SP, Orozco SL, Thulin NK, Hamerman JA. Immune Mechanisms in Inflammatory Anemia. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2023;41:405–429. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125839>
 28. Cazzola M. Ineffective erythropoiesis and its treatment. *Blood* [Internet]. 2022;139(16):2460–2470. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011045>
 29. Kumar SB, Arnipalli SR, Mehta P, Carrau S, Ziouzenkova O. Iron Deficiency Anemia: Efficacy and Limitations of Nutritional and Comprehensive Mitigation Strategies. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(14):2976. <https://doi.org/10.3390/nu14142976>
 30. You L, Yu PP, Dong T, Guo W, Chang S, Zheng B, et al. Astrocyte-derived hepcidin controls iron traffic at the blood-brain-barrier via regulating ferroportin 1 of microvascular endothelial cells. *Cell Death Dis* [Internet]. 2022;13(8):667. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05043-w>
 31. Nielsen SSE, Holst MR, Langthaler K, Christensen SC, Bruun EH, Brodin B, et al. Apicobasal transferrin receptor localization and trafficking in brain capillary endothelial cells. *Fluids Barriers CNS* [Internet]. 2023;20(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00404-1>
 32. Ward RJ, Dexter DT, Crichton RR. Iron, Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int.*

- J. Mol. Sci [Internet]. 2022;23(13):7267. <https://doi.org/10.3390/ijms23137267>
33. Nadimpalli HP, Katsioudi G, Arpa ES, Chikhaoui L, Arpat AB, Liechti A, et al. Diurnal control of iron responsive element containing mRNAs through iron regulatory proteins IRP1 and IRP2 is mediated by feeding rhythms. *Genome Biol* [Internet]. 2024;25(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13059-024-03270-2>
 34. Sridhar S, Khamaj A, Asthana MK. Cognitive neuroscience perspective on memory: overview and summary. *Front. Hum. Neurosci* [Internet]. 2023;17:1217093. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1217093>
 35. Camacho-Ugarte V, Bastida-Codina A, Zarate SG. Estudio anatómico del hipocampo como una de las regiones de neurogénesis más relevante. *Rev Cient Cienc Méd* [Internet]. 2020;23(2):221–230. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-74332020000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 36. Liu SX, Barks AK, Lunos S, Gewirtz JC, Georgieff MK, Tran PV. Prenatal Iron Deficiency and Choline Supplementation Interact to Epigenetically Regulate Jarid1b and Bdnf in the Rat Hippocampus into Adulthood. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(12):4527. <https://doi.org/10.3390/nu13124527>
 37. Pino JMV, Nishiduka ES, da Luz MHM, Silva VF, Antunes HKM, Tashima AK, et al. Iron-deficient diet induces distinct protein profile related to energy metabolism in the striatum and hippocampus of adult rats. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2022;25(2):207–218. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1740862>
 38. Kealy J, Murray C, Griffin EW, Lopez-Rodriguez AB, Healy D, Tortorelli LS, et al. Acute Inflammation Alters Brain Energy Metabolism in Mice and Humans: Role in Suppressed Spontaneous Activity, Impaired Cognition, and Delirium. *J Neurosci* [Internet]. 2020;40(29):5681–5696. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2876-19.2020>

39. Lien YC, Condon DE, Georgieff MK, Simmons RA, Tran PV. Dysregulation of Neuronal Genes by Fetal-Neonatal Iron Deficiency Anemia Is Associated with Altered DNA Methylation in the Rat Hippocampus. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(5):1191. <https://doi.org/10.3390/nu11051191>
40. Antonides A, Schoonderwoerd AC, Scholz G, Berg BM, Nordquist RE, van der Staay FJ. Pre-weaning dietary iron deficiency impairs spatial learning and memory in the cognitive holeboard task in piglets. *Front. Behav. Neurosci* [Internet]. 2015;9:291. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00291>
41. Tran PV, Dakoji S, Reise KH, Storey KK, Georgieff MK. Fetal iron deficiency alters the proteome of adult rat hippocampal synaptosomes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2013;305(11):R1297–R1306. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2013>
42. Shah HE, Bhawnani N, Ethirajulu A, Alkasabera A, Onyali CB, Anim-Koranteng C, et al. Iron Deficiency-Induced Changes in the Hippocampus, Corpus Striatum, and Monoamines Levels That Lead to Anxiety, Depression, Sleep Disorders, and Psychotic Disorders. *Cureus* [Internet]. 2021;13(9):e18138. <https://doi.org/10.7759/cureus.18138>
43. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M, et al. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J Pediatr* [Internet]. 2015;167(6):1226–1232. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.035>
44. Basu S, Kumar D, Anupurba S, Verma A, Kumar A. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. *J Perinatol* [Internet]. 2018;38(3):233–239. <https://doi.org/10.1038/s41372-017-0023-5>
45. Yusrawati, Rina G, Indrawati LN, Machmud R. Differences in brain-derived neurotrophic factor between neonates born to mothers with normal and low ferritin. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2018;27(2):389–392. <https://doi.org/10.6133/apjcn.042017.18>

46. Braschi C, Capsoni S, Narducci R, Poli A, Sansevero G, Brandi R, et al. Intranasal delivery of BDNF rescues memory deficits in AD11 mice and reduces brain microgliosis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2021;33(5):1223–1238. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01646-5>
47. Samson KLI, Fischer JAJ, Roche ML. Iron Status, Anemia, and Iron Interventions and Their Associations with Cognitive and Academic Performance in Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(1):224. <https://doi.org/10.3390/nu14010224>
48. East P, Doom JR, Blanco E, Burrows R, Lozoff B, Gahagan S. Iron deficiency in infancy and neurocognitive and educational outcomes in young adulthood. *Developmental Psychology* [Internet]. 2021;57(6):962–975. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/dev0001030>
49. Algarín C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2013;55(5):453–458. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12118>
50. Barks AK, Liu SX, Georgieff MK, Hallstrom TC, Tran PV. Early-Life Iron Deficiency Anemia Programs the Hippocampal Epigenomic Landscape. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(11):3857. <https://doi.org/10.3390/nu13113857>
51. Bastian TW, Rao R, Tran PV, Georgieff MK. The Effects of Early-Life Iron Deficiency on Brain Energy Metabolism. *Neurosci Insights* [Internet]. 2020;15:2633105520935104. <https://doi.org/10.1177/2633105520935104>
52. Kinyoki D, Osgood-Zimmerman AE, Bhattacharjee NV, Kassebaum NJ, Hay SI. Anemia prevalence in women of reproductive age in low- and middle-income countries between 2000 and 2018. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(10):1761–1782. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01498-0>

53. Organización Mundial de la Salud. Anemia [Internet]. 2023. [Consultado 28 Sep 2024].
Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>
54. FAO, FIDA, OPS, PMA, UNICEF. Panorama regional de la seguridad alimentaria y la nutrición - América Latina y el Caribe 2023: Estadísticas y tendencias [Internet]. 2023. [Consultado 27 Sep 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/3/cc8514es/online/sofi-statistics-rlc-2023/aneamia-among-women.html>

EDICIÓN PRELIMINAR