

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

PALABRAS CLAVE

Anemia;
Aprendizaje;
Deficiencias de Hierro;
Memoria

Recibido: julio 29, 2024

Aceptado: octubre 23, 2024

Correspondencia:

Elías Aguirre-Siancas;
eaguirres@unmsm.edu.pe

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. *Iatreia* [Internet]. 2025 Oct-Dic;38(4):746-757. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.327>



Copyright: © 2025
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

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 ha logrado 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.

Objetivo: explorar la evidencia más actualizada que vincula la deficiencia de hierro con la memoria y el aprendizaje dependiente del hipocampo, tanto en estudios preclínicos como clínicos.

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.

Resultados: en los estudios analizados se reporta que la deficiencia de hierro se asocia con alteraciones dentro del sistema nervioso, siendo la etapa fetal / neonatal y la niñez donde se afectan, 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.

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-Rodríguez³ , 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

KEYWORDS

Anemia;
Iron Deficiency;
Memory;
Learning

Received: July 29, 2024

Accepted: October 23, 2024

Correspondence:

Elías Aguirre-Siancas;
eaguirres@unmsm.edu.pe

How to cite: Aguirre-Siancas E, Basombrío-Contreras O, Matuda-Silvestre J, Cruz-Rodríguez R, Lam-Figueroa N. Iron Deficiency and its Influence on Memory and Learning: Insights form Preclinical and Clinical Studies. *Iatreia* [Internet]. 2025 Oct-Dec;38(4):746-757. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.327>



Copyright: © 2025
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

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, has been understood.

Objective: To explore the most up-to-date evidence linking iron deficiency with memory and hippocampus-dependent learning, both in preclinical and clinical studies.

Methods: Narrative review based on a search of articles in PubMed, Scopus, Scielo and Google, following the SANRA guidelines to narrative reviews.

Results: In the preclinical and clinical studies analyzed, it has been reported that iron deficiency is associated with alterations within the nervous system, being the fetal/neonatal stage and childhood the most compromised, mainly affecting learning, 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.

INTRODUCCIÓN

Aunque las ciencias de la salud continúan con su incontenible progreso en múltiples áreas, problemas fundamentales como la deficiencia de hierro (DH) siguen siendo una prioridad 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 llega hasta el 43 % (3).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia se clasifica con base en la concentración de hemoglobina y de acuerdo con la edad, el sexo y la etapa gestacional (Tabla 1) (4). Entre las principales causas de la anemia se destaca la ferropénica o por DH.

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 microglía (5). Por esta razón, la deficiencia de este micronutriente, durante el desarrollo del SNC, afecta decisivamente la capacidad de las células gliales para formar mielina (5,9).

Se ha evidenciado que una cantidad adecuada de hierro es crucial para mantener la diferenciación neuronal normal, proceso denominado como ferrodiferenciación neural (10). Así, se ha encontrado que la homeostasis del hierro en el SNC es fundamental para la mielinización, la síntesis de neurotransmisores, el crecimiento de las dendritas, 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; ambos dependen, en gran medida, de la formación hipocampal, una estructura importante dentro del SNC (13). Resultados de algunas investigaciones relacionan la DH con las funciones de memoria y aprendizaje; sin embargo, dicha relación aún está en proceso de entendimiento (14–16). Por lo expuesto, el objetivo del presente estudio fue explorar la evidencia más actualizada que vincula la DH con la memoria y el aprendizaje dependiente del hipocampo, soportada tanto en estudios preclínicos como clínicos.

MÉTODOS

Esta revisión narrativa se realizó utilizando distintas fuentes, como PubMed, Scopus, Scielo y Google Académico, así como 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 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).

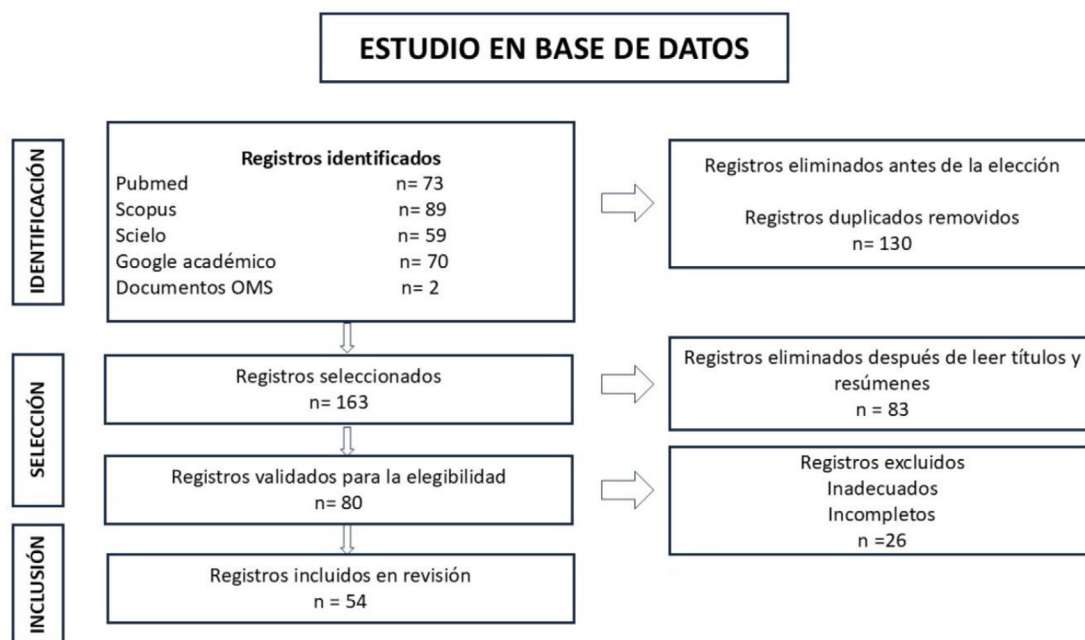


Figura 1. Exploración realizada en diversas bases y motores de búsqueda

Fuente: elaboración propia

FUNCIONES DEL HIERRO

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

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

La absorción del nHE comienza cuando la β integrina transfiere este ion a la mobilferrina (MB) o al DMT1. Si el ion ingresa al enterocito por el DMT1, previamente es reducido por el citocromo duodenal (DCYTb) (21); en cambio, si 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 circulación sanguínea (22); la exportación a la sangre se hace a través del transportador ferroportina, y es nuevamente oxidado a Fe^{3+} por la hefestina (HEF), una ferroxidasa (23,24). Posteriormente, el hierro se une a la transferrina (Tf) para ser transportado a la médula ósea y otros tejidos donde, para ser

utilizado, es principalmente captado a través del receptor de transferrina 1 (TfR1) (23,25).

Por otro lado, el HE ingresa al enterocito por la HCP1; dentro de esta célula, la hem oxidasa metaboliza al hierro hemínico en Fe^{+2} , monóxido de carbono y biliverdina. Esta vía puede optar por 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 90 % del hierro es absorbido por las células en eritropoyesis, mientras que el resto es captado en otros tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidasas, además de otras enzimas y proteínas (26). La absorción de hierro se acelera por ácido cítrico, ácido ascórbico y los ácidos gástricos, y se disminuye por taninos, medicamentos antiácidos y fitatos (23). El proceso de absorción y transporte del HE y el nHE se presenta en la Figura 2.

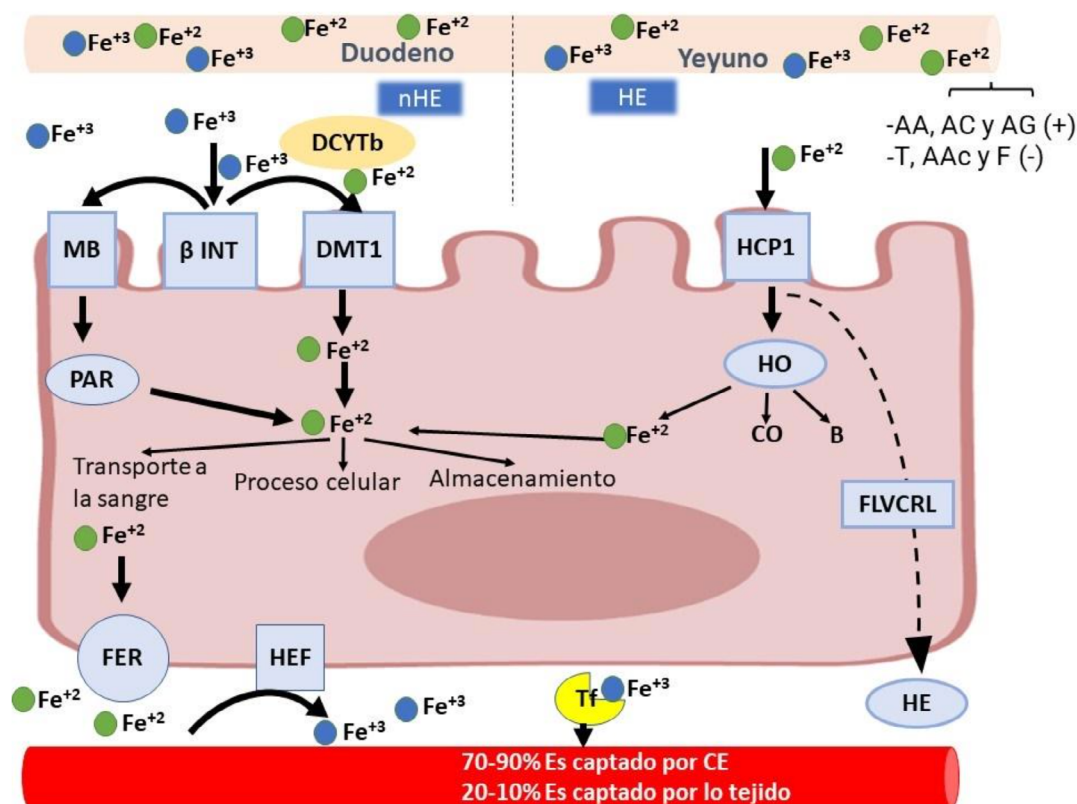


Figura 2. Absorción intestinal del hierro

AC = Ácido cítrico; AG = Ácidos gástricos; AA = Ácido ascórbico; T = Taninos; AA = Antiácidos; F = Filatos; MB = Mobilferrina; β INT = β integrina; DMT1 = Transportador de metales divalentes tipo 1; DCYTb = Citocromo duodenal b; PAR = Paraferitina; 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 en eritropoyesis. Fuente: elaboración propia

DEFICIENCIA DEL HIERRO

La anemia se desarrolla debido a un desequilibrio entre la producción de eritrocitos y su pérdida; esto puede deberse a una eritropoyesis ineficaz o deficiente (p. ej., en estados inflamatorios crónicos o en trastornos genéticos que afectan la hemoglobina), o por la pérdida excesiva de eritrocitos (debido a hemólisis, sangrados, o ambas) (27,28). En el caso de la anemia por DH, es de tipo nutricional y puede originarse por dietas con una ingesta inadecuada del mineral, aumento en la pérdida de nutrientes, absorción alterada (p. ej., falta de factor intrínseco o infección con *Helicobacter pylori*), o alteración del metabolismo de los nutrientes (29).

HIERRO EN EL SNC

El hierro ingresa al SNC a través de la barrera hematoencefálica (BHE), cuando el hierro unido a la Tf se une al TfR1 de las células endoteliales del lado luminal de la BHE (30); en particular, los capilares cerebrales tienen las únicas células endoteliales del cuerpo que expresan estos 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, que 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, que transporta el hierro hasta su receptor de las células gliales y de 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 ferritina, mientras que las neuronas tienen el TfR1 (32). Estas diferencias responden a las necesidades específicas de cada tipo celular en términos de distribución y almacenamiento del hierro (12). Las proteínas reguladoras del hierro 1 y 2 (IRP1 e IRP2) son dos actores fundamentales de la homeostasis de este micronutriente; la expresión de IRP2 es mayor que la de IRP1 en diversas regiones del SNC, como el prosencéfalo, el cerebelo y el hipocampo (33).

LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE

El aprendizaje es el proceso de adquirir nuevos conocimientos, mientras que la memoria es el fenómeno de retener y reconstruir ese conocimiento a lo largo del tiempo. Existen dos tipos principales de memoria: la memoria explícita (declarativa) y la memoria implícita (no declarativa); la explícita es aquella utilizada para recordar hechos, eventos, personas, lugares y objetos. La memoria tiene como sustrato biológico principal a la formación hipocámpal (34); esta es una estructura cerebral que forma parte del sistema límbico, 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).

Se ha demostrado que la DH es crítica en el hipocampo, pues induce la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), proteína esencial para la supervivencia de las neuronas hipocámpales e implicada en su potenciación a largo plazo (6,36). También se ha encontrado que la DH genera hipomielinización y altera el metabolismo dopaminérgico y energético en las primeras etapas de vida (14).

Estudios preclínicos sobre deficiencia de hierro, memoria y aprendizaje

Pino *et al.* (37) observaron que una dieta deficiente en hierro en las ratas provocaba un aumento de las proteínas chaperonas y alteraciones en la desglucasa DJ-1 y la α -sinucleína, aumentando el

estrés oxidativo. Además, la DH alteraba la expresión del transportador de glucosa-1 (GLUT1) en el hipocampo. Todo esto indujo un metabolismo energético alterado que se relacionó con la afección de las funciones cognitivas (38).

Lien *et al.* (39), analizaron en roedores la secuencia completa del genoma, para identificar loci diferencialmente metilados en el hipocampo de ratas que tenían DH; se identificaron cambios en la metilación del ADN en las redes que regulan el desarrollo neuronal, la guía axonal y la señalización mediada por cAMP. Estos resultados indicaron que la metilación del ADN podría ser un mecanismo epigenético vinculado a la disregulación de los genes del hipocampo en ratas con DH, alterando la memoria y el aprendizaje.

Antonides *et al.* (40) estudiaron en lechones, antes de destete, los efectos de la DH sobre algunos parámetros sanguíneos, el rendimiento cognitivo y la histología cerebral; se observó en los animales con DH un rendimiento cognitivo deficiente comparado con el grupo control; además, en la necropsia realizada a las 12 semanas de edad, se observó una menor cantidad de hierro en las células de la región CA1 del hipocampo y del 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 y hasta el destete. Los resultados indican que la DH durante la gestación y la lactancia produce hipomielinización y afectación de los pericitos y astrocitos del hipocampo de la unidad neurovascular, lo que se asocia con deterioro cognitivo.

Tran *et al.* (41), examinaron el impacto de una dieta con DH en la descendencia de ratas preñadas y que estuvieron bajo esta carencia hasta el día 7 postnatal, las que posteriormente recibieron una dieta con suficiente hierro hasta el día 21, cuando fueron destetadas. A los 65 días, los animales fueron sacrificados y evaluados. El estudio demostró una baja concentración de proteínas sinápticas y de moléculas involucradas en la neurotransmisión glutamatérgica de las sinapsis hipocámpales, lo cual se relacionó con alteraciones en las funciones cognitivas dependientes del hipocampo.

Estudios clínicos sobre deficiencia de hierro, memoria y aprendizaje

En los seres humanos, el hierro participa en la producción y el funcionamiento de neurotransmisores dentro del SNC. El Fe^{2+} y la tetrahidrobioterina son factores principales de las hidroxilasas de ácidos aromáticos, que incluyen la tirosina, fenilalanina y el triptófano, proceso fundamental para la síntesis de los neurotransmisores (6). Se piensa que, dentro de las consecuencias de la DH en el hipocampo de los seres humanos, estarían al menos parcialmente las alteraciones en los sistemas de neurotransmisores, con repercusiones sobre las funciones cognitivas de memoria y aprendizaje (42).

Geng *et al.* (43) evaluaron los efectos de la DH fetal y neonatal sobre la memoria de reconocimiento durante la infancia. Los bebés con DH presentaban una mayor amplitud de ondas lentas tardías para reconocer la voz de un extraño con respecto a la voz de su madre, lo que demostró que la DH afectaba la memoria de reconocimiento.

Basu *et al.* (44), demostraron que la DH materna afecta negativamente la morfogénesis del hipocampo y la producción de BDNF. Por su lado, Yusrawati *et al.* (45) analizaron las diferencias de BDNF en recién nacidos de madres con ferritina normal vs madres con ferritina baja, y demostraron una concentración menor de BDNF en nacidos de madres con ferritina baja, postulando que la secreción adecuada del BDNF es necesaria para una función normal de la memoria y aprendizaje (46).

Samson *et al.* (47) realizaron una revisión sistemática para analizar la relación del hierro y la anemia, así como las intervenciones con hierro, en el rendimiento cognitivo y académico de adolescentes; reportaron que el nivel de anemia está asociado con un bajo rendimiento académico, y que la suplementación con hierro podría mejorar, aunque solo parcialmente, la atención, la concentración y el rendimiento escolar.

East *et al.* (48) investigaron cómo la DH afecta los resultados neurocognitivos y educativos en la juventud, en 1000 jóvenes que fueron seguidos desde los seis meses, y reclutados entre 1991 y 1996; reportan que los infantes con DH mostraron un control ejecutivo deficiente a los 21 años; además, durante la infancia la DH se asoció con un coeficiente intelectual más bajo y con síntomas de falta de atención, y en la edad adulta los participantes lograron un nivel educativo inferior.

Algarín *et al.* (49), en 132 niños chilenos, de los cuales 69 tenían DH, estudiaron los efectos de la anemia por DH sobre el funcionamiento a los 10 años; hallaron que la DH en la infancia se relacionó con tiempos de reacción más lentos y un desarrollo neurofuncional alterado en la etapa preescolar.

Como se pudo evidenciar, tanto en los estudios preclínicos como en los clínicos se observó que la DH se asocia con alteraciones en el hipocampo y en las funciones que dependen de dicha área (50). La DH en las etapas fetal, neonatal y en la niñez conduce a discapacidades a largo plazo que afectan los procesos de aprendizaje, la memoria, las habilidades motoras gruesas y finas, y las conductas psicosociales. También, se altera el temperamento, la relación madre-hijo, las sinapsis, los reflejos neurológicos y la memoria de reconocimiento, efectos que pueden persistir más allá del periodo de resolución de la deficiencia de este mineral (51).

Dentro de la salud pública, la anemia por DH representan un gran desafío que afecta a una gran parte de la población mundial, y en especial la población latinoamericana. Según la OMS, los más perjudicados en esta región son las mujeres, los niños y los adolescentes (38,52), teniendo como principales causas de la DH a una dieta baja en hierro, las enfermedades parasitarias y otras condiciones socioeconómicas (53); esto afecta 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 prevenir y tratar la DH.

CONCLUSIÓN

En los estudios preclínicos y clínicos analizados se presentan evidencias que permiten concluir que, en las etapas tempranas del desarrollo de un organismo animal o humano, la DH altera la mielinización, el metabolismo energético, y la señalización glial y neuronal en el hipocampo, generando déficits cognitivos a largo plazo que se manifiestan como problemas del aprendizaje y la memoria, afectando el rendimiento académico y social. Todo esto representa un gran desafío para la salud pública, pues impacta a millones de personas globalmente, lo cual hace indispensable dirigir los esfuerzos y recursos para 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 intereses.

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, Distant 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. Hepcidin 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/fn-hum.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 neuro-cognitive 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>