

# Deficiencias de hierro: repercusiones cognitivas y emocionales

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

# Deficiencias de hierro: repercusiones cognitivas y emocionales

Presentación realizada por el



**Dr. Jesús Ramírez Bermúdez**

Médico, especialista en Psiquiatría y Neuropsiquiatría; Maestría en Ciencias Médicas; Jefe de la Unidad de Neuropsiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

en el marco del Iron Talks 2020 llevado a cabo por Webinar el 1 de julio de 2020

El hierro tiene una función en la memoria y el aprendizaje. La deficiencia de hierro (DH) tiene efectos sobre la estructura y la función del sistema hipocampal que da soporte a estas dos funciones. En la publicación de Fretham y col.<sup>1</sup> se muestra que la DH es la más común de las deficiencias nutricionales, y que afecta a dos mil millones de individuos y al 30% de las embarazadas y sus recién nacidos. La DH puede tener repercusiones cognitivas durante el desarrollo fetal e infantil.

## Repercusiones de la DH sobre el funcionamiento cerebral

### *Durante la infancia*

Entre el nacimiento y el primer año de vida hay un momento crítico para el desarrollo del sistema nervioso y para la neuroplasticidad, en el que se producen picos muy importantes de función de algunos factores de crecimiento nervioso. Esta situación converge con el metabolismo del hierro, en su captura y en su utilización. La DH en el hipocampo durante el desarrollo puede conllevar a diferentes deficiencias; por ejemplo, falla en la expresión de ciertos genes involucrados en el crecimiento nervioso, la neurogénesis y con algunos mecanismos de señalización intraneuronal, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por su sigla en inglés) y las funciones energéticas a nivel mitocondrial. El hipocampo, una estructura plegada en el lóbulo temporal, tiene circuitos reverberantes que permiten la plasticidad neuronal asociada con mecanismos de aprendizaje. Esta estructura tiene proyecciones en la sustancia blanca, el fornix, que llega al hipotálamo y de este al tálamo; luego, expande sus proyecciones hasta la corteza cerebral, lo que cierra el circuito reverberante. En la resonancia magnética se puede observar el

El hipocampo es un marcador muy confiable para muchas de las afecciones que implican compromiso de la memoria.

**hipocampo;** existen escalas que miden su volumen y su tamaño para descartar la atrofia que puede presentarse en las deficiencias nutricionales y en los procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, entre otros. Al observar el paciente con Alzheimer, el hipocampo tiene gran reducción de tamaño y aumento prominente del cuerno temporal del ventrículo lateral.

La DH puede producir problemas en:<sup>2</sup>

- La expresión genética
- El metabolismo energético a nivel mitocondrial
- La complejidad de las dendritas

En modelos con animales se ha medido la densidad neuronal en controles y en aquellos en los que se ha inducido la DH; se observa reducción en la densidad neuronal y en la complejidad de las dendritas. En el estudio de Carter y col.<sup>3</sup> en una población infantil, se registró que, a nivel clínico, mediante el análisis de la prueba de permanencia del objeto, en la DH con o sin anemia se ven marcadores muy distintos de la función cognitiva; hay una deficiencia notoria de las capacidades de atención cuando hay DH con o sin anemia.

Durante la infancia también se observan alteraciones en el sueño, asociadas con la anemia por DH (ADH). En la arquitectura del sueño normal hay ondas lentas (ondas theta: 6-8 Hz y ondas delta: 0-3 Hz); el sueño delta promueve los picos hormonales, como el de la hormona de crecimiento, que permite una reparación global del organismo y del sistema nervioso que posibilita los mecanismos de aprendizaje. En la fase de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movements*) hay mecanismos de inscripción neuronal de las experiencias vividas a lo largo del día para inscribir a nivel neural ese aprendizaje; la DH produce una deficiencia en la arquitectura del sueño y en las diferentes etapas que conforman el mecanismo de aprendizaje.<sup>4</sup>

Existen otros estudios interesantes que relacionan la DH con trastornos mentales, como por ejemplo el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).<sup>5</sup>

### ▼ *Durante la tercera edad*

El estudio de salud y anemia muestra una panorámica general de las repercusiones cognitivas y emocionales de la DH en la tercera edad (adultos entre los 65 y los 84 años). Se observó que los pacientes con DH, aun con anemia leve, tuvieron puntaje más bajo en la *Mini-Mental State Examination*, así como en las evaluaciones de listas de palabras que evalúan la memoria verbal, en pruebas de colores y palabras como la prueba de Stroop que mide la función prefrontal, y en otras dimensiones como la fatiga.<sup>6</sup>

El estatus de hierro se relaciona en forma directa con el desempeño en las funciones ejecutivas en mujeres jóvenes.

### ▼ *En mujeres jóvenes*

Una de las variables más estudiadas desde el punto de vista cognitivo tiene que ver con las funciones ejecutivas, ya que son las **más sensibles ante la DH**, y se encuentran en general en mujeres jóvenes con DH, aunque no presenten anemia. Las funciones ejecutivas se localizan principalmente a nivel de la corteza prefrontal, la cual también se encarga de recuperar información de la memoria episódica o de la semántica (recupera conceptos generales). En la práctica clínica, se evalúan estas funciones mediante evaluaciones de "series

inversas" (p. ej., pedir al paciente que diga los meses del año en orden inverso); si hay déficit energético por DH, al paciente le va a costar hacer este tipo de tareas. Otros exámenes son el *test* de alternación mental, la prueba de error semántico, los programas alternantes de Luria, entre otros. Son pruebas sencillas que se pueden hacer en el consultorio y que muestran la integralidad de la corteza prefrontal.

El estatus de hierro se relaciona en forma directa con el desempeño en las funciones ejecutivas en mujeres jóvenes.

## Repercusiones emocionales de la DH

Las emociones determinan buena parte de la vida en lo individual y lo social, y tienen un soporte físico y estructural en los que predomina la amígdala del lóbulo temporal, que procesa la ira y el miedo, y se comunica con otras estructuras para formar un circuito reverberante como el de la memoria, pero a nivel emocional. Esto requiere una regulación que es provista por la corteza orbitofrontal. Existe una amplia conectividad entre la corteza prefrontal, la amígdala y el sistema límbico en general.

- La deficiencia de hierro tiene efectos patológicos sobre las estructuras límbicas que constituyen el cerebro emocional.
- La deficiencia de hierro se ha asociado con la pérdida de control de las emociones negativas.<sup>7</sup>

El estado de ánimo depresivo también se asocia con la DH. En un estudio en 450 embarazadas, se clasificaron cuáles tenían DH con o sin anemia, y se aplicaron escalas para medir la depresión. Se observó una correlación estadísticamente significativa y directa entre la DH y la probabilidad de presentar más síntomas depresivos.<sup>8</sup> En otro estudio más pequeño que evaluó a 23 mujeres jóvenes con DH sin anemia, se determinó que la resistencia frente al estrés y algunos elementos del temperamento se correlacionaron de forma importante entre estas medidas.<sup>9</sup>

## Existe una recuperación de la función cerebral mediante el aporte suplementario de hierro

Un estudio en mujeres jóvenes demostró que el aporte suplementario de hierro normalizó la función cognitiva en tres dimensiones consideradas: atención, memoria y lenguaje.<sup>10</sup> Otra investigación aleatorizada y controlada evaluó la memoria, la velocidad de procesamiento y la **función ejecutiva**; son claras las diferencias entre las personas que recibieron el tratamiento y las que no tuvieron suplemento de hierro, tanto la impulsividad como las funciones atencionales mostraron una diferencia notoria con el aporte suplementario de hierro.<sup>11</sup>

Por último, el estudio de Kheder reúne el problema nutricional y el problema cognitivo con marcadores electrofisiológicos que dan una medida de la dimensión biológica detrás del problema. Se hizo un seguimiento y comparación

La atención es el basamento de todas las demás funciones cognitivas.

de pacientes y controles en diferentes medidas de función cognitiva. Después del tratamiento, se observó la recuperación en los puntajes de las diferentes escalas *Mini Mental*, similar a los sujetos control. Desde los primeros 3 meses de tratamiento se empezaron a observar los beneficios cognitivos. También hubo mejoría en la memoria lógica, la capacidad para manejar más información, el vocabulario y la velocidad de procesamiento, entre otros. Además, se registró que antes del tratamiento más de la mitad de los sujetos tenían anomalías electrofisiológicas en el electroencefalograma, casi siempre con lentificación del ritmo de base (grados moderados de encefalopatía por la DH); después del tratamiento normalizaron la función electrofisiológica. También hubo mejoría en la amplitud del p300, un marcador de la función hipocampal.<sup>12</sup>

## Conclusiones

La deficiencia de hierro produce efectos patológicos sobre las estructuras cerebrales.

Estos generan anomalías en la función cerebral.

Las anomalías en la función cerebral se expresan como alteraciones cognitivas y emocionales.

Existe evidencia clínica y electrofisiológica de mejoría en las funciones cerebrales mediante el aporte suplementario de hierro.

- Podrá visualizar el material audiovisual completo de esta conferencia ingresando en [https://webinar.medsite.tv/Iron\\_Talks\\_2020/](https://webinar.medsite.tv/Iron_Talks_2020/). Esta actividad es sin costo y se encuentra disponible *on demand*.

## Bibliografía

1. Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory. *Adv Nutr* 2(2):112-121, 2011.
2. Bastian TW, von Hohenberg WC, Mickelson DJ, Lanier LM, Georgieff MK. Iron deficiency impairs developing hippocampal neuron gene expression, energy metabolism, and dendrite complexity. *Dev Neurosci* 38(4):264-276, 2016.
3. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics* 126(2):e427-e434, 2010.
4. Peirano PD, Algarin CR, Chamorro RA, Reyes SC, Durán SA, Garrido MI, Lozoff B. Sleep alterations and iron deficiency anemia in infancy. *SleepMed*11(7):637-642, 2010.
5. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Daultyarova M, Bjørklund G. Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. *J Mol Neurosci* 68(1):1-10, 2019.
6. Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A, et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life out comes in the elderly: The "Health and Anemia" Study. *PLoS ONE* 3(4):e1920, 2018.
7. Sawada T, Konomi A, Yokoi K. Iron deficiency with out anemia is associated with anger and fatigue in young Japanese women. *Biol Trace Elem Res* 159:22-31, 2014.
8. Yılmaz E, Yılmaz Z, Çakmak B, Burak Gültekin I, Çekmez Y, Mahmutoğlu S, Küçüközkan T. Relationship between anemia and depressive mood in the last trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30(8):977-982, 2017.
9. Dziembowska I, Kwapisz J, Izdebski P, Żekanowska E. Mild iron deficiency may affect female endurance and behavior. *Physiol Behav*205:44-50, 2019.
10. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J ClinNutr*85(3):778-787, 2007.
11. Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, Patterson AJ. A study of the effects of latent iron deficiency on measures of cognition: a pilot randomised controlled trial of iron supplementation in young women. *Nutrients* 6(6):2419-2435, 2014.
12. Khedr E, Hamed SA, Elbeih E, El-Shereef H, Ahmad Y, Ahmed S. Iron states and cognitive abilities in young adults: neuro psychological and neurophysiological assessment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258(8):489-496, 2008.