

# Efecto del tratamiento preventivo con hierro en niños anémicos sobre la probabilidad de presentar convulsión febril

Effect of preventive treatment with iron in anemic children on the probability of febrile seizure

Ricardo Sevilla Paz Soldán<sup>1,2,a</sup>, Maribel Santa Cruz Alcoba<sup>3,b</sup>, Maribel Choque Barrera<sup>3,b</sup>, Lourdes Zalles Cueto<sup>4,c</sup>, Gérard Sevilla Encinas<sup>5,d</sup>, Carlos Eróstegui<sup>2,e</sup>

## Resumen

**Objetivos:** este estudio tiene el objetivo valorar el efecto del tratamiento preventivo con hierro en niños anémicos sobre la probabilidad de convulsiones febriles. **Métodos:** estudio aleatorizado realizado en el Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel desde enero del 2010 a diciembre del 2012, que incluyó a 205 niños con anemia. De estos, 68 convulsionaron por fiebre, y 98 presentaron convulsiones por otra causa evidente, por lo que fueron excluidos del estudio. Se escogió como control un grupo de 40 niños a los que se administró tratamiento preventivo con hierro glicinato quelato. A todos los niños se les determinó los niveles de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM), HCM y el número de episodios convulsivos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 16. Se realizó Prueba de hipótesis por la t de student. El análisis de correlación utilizado fue el bivariado y univariado de Pearson y para variables cualitativas Chi cuadrado. Umbral de significancia  $p \leq 0,05$ . **Resultados:** El grupo estudio tenía  $18,6 \pm 13,6$  meses de edad, HB de  $10,6 \pm 1,1$  mg/dl, fiebre  $38,9 \pm 0,4^\circ\text{C}$ , el 89 % de este grupo no recibió tratamiento preventivo y presentó convulsiones febriles; 20% convulsionaron en dos oportunidades, mientras que en el grupo control la edad fue de  $18,0 \pm 7,8$  meses; HB de  $11,97 \pm 0,4$ , temperatura de  $37,9^\circ\text{C} \pm 0,4$ , ( $p < 0,01$ ). Este grupo recibió tratamiento preventivo con hierro, no presentaron convulsiones. El aporte de hierro en el GE fue de 1,4% ( $n=1$ ), recibió hierro antes de convulsión, el 10% ( $n=7$ ) recibía hierro en forma discontinua o parcial y no recibió hierro en ninguna forma 89% ( $n=61$ ) Cuando se compararon medias, las diferencias fueron significativas ( $p \leq 0,001$ ) para Hb, Hto, VCM, hemoglobina corpuscular media y temperatura entre grupos. Las correlaciones hematológicas en el grupo estudio fueron significativas entre convulsión, Hb, Hto ( $r=0,569$ ,  $p \leq 0,001$ ). Las infecciones frecuentes fueron las faringitis 54,4% ( $n=29$ ), que tuvieron a la vez niveles bajos de hemoglobina. **Conclusiones:** en niños anémicos no tratados preventivamente con hierro, la probabilidad de presentar eventos convulsivos por fiebre es mayor.

**Palabras claves:** convulsiones febriles; anemia ferropénica; fiebre; apoyo nutricional.

## Abstract

**Objectives:** this study aimed to evaluate the effect of preventive treatment with iron in anemic children on the probability of febrile seizures. **Methods:** a randomized study in the Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel from January 2010 to December 2012, which included 205 children with anemia. Of these, 68 convulsed by fever, and 98 had other obvious cause seizures, so they were excluded from the study. Was chosen as a control group of 40 children who received preventive treatment with iron glycinate chelate. All children were determined hemoglobin levels, hematocrit, MCV, MCHC, and the number of seizures. For statistical analysis we used SPSS version 16. Hypothesis testing was performed by the Student t. Correlation analysis was used bivariate and univariate Pearson chi-square for qualitative variables. Threshold of significance  $p \leq 0.05$ . **Results:** the study group was  $18.6 \pm 13.6$  months of age, HB of  $10.6 \pm 1.1$  mg / dl, fever  $38.9 \pm 0.4^\circ\text{C}$ , 89% of this group received no preventive treatment and presented febrile seizures, 20% convulsed twice, while in the control group age was  $18.0 \pm 7.8$  months; HB  $11.97 \pm 0.4$ , temperature of  $37.9^\circ\text{C} \pm 0.4$ , ( $p < 0.01$ ). This group received preventive treatment with iron, had no seizures. Iron uptake in EG was 1.4% ( $n = 1$ ) received before seizure iron, 10% ( $n = 7$ ) receiving iron in a batch or partial and iron in any form received 89% ( $n = 61$ ) When comparing averages, the differences were significant ( $p \leq 0.001$ ) for Hb, Hct, MCV, mean corpuscular hemoglobin and temperature between groups. Hematologic correlations in the study group were significant between seizure, Hb, hematocrit ( $r = 0.569$ ,  $p \leq 0.001$ ). Frequent infections pharyngitis were 54.4% ( $n = 29$ ) which had both low hemoglobin levels. **Conclusions:** in preventively untreated anemic children with iron, the probability of seizure events by fever is greater.

**Keywords:** seizures, febrile; anemia, iron-deficiency; fever; nutritional support.

La convulsión febril es el tipo de convulsión más común en los niños, al igual que la anemia ferropénica es una patología frecuente en todas partes del mundo. El riesgo de padecer convulsión febril está asociado a muchos factores, incluyendo la historia familiar, una historia materna de convulsiones, ta-

baquismo prenatal y el consumo de alcohol durante el embarazo. Pero el principal factor de riesgo no se conoce, el modelo exacto de herencia es incierto. Muchos autores están a favor de un modelo multifactorial. Recientes estudios han identificado el loci del gen asociado con la convulsión febril en los cromosomas 5, 8 y 19.

El hierro actúa como cofactor en un alto número de reacciones enzimáticas y afecta la producción y función de los neurotransmisores así como la replicación del ADN. Las funciones más afectadas son las relacionadas con el sistema dopaminérgico de neurotransmisión, posiblemente porque la deficiencia de hierro conduce a una disminución del receptor D2 de la dopamina<sup>1</sup>. Su deficiencia afecta también a la mielinización, dendrocitogénesis y sinapsis. Esto a su vez se asocia con una alteración del catabolismo de aminas biógenas como serotonina y opiopéptidos endógenos. La sintomatología es

<sup>1</sup>Centro de Rehabilitación Integral Nutricional (CRIN), Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel, Cochabamba, Bolivia.

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBIMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

<sup>3</sup>Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

<sup>4</sup>Laboratorios de Investigación Médica (LABIMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

<sup>5</sup>Universidad Privada del Valle, Cochabamba, Bolivia.

<sup>a</sup>Médico pediatra-nutriólogo; <sup>b</sup>Residente de pediatría; <sup>c</sup>Bioquímica; <sup>d</sup>Auxiliar de investigación; <sup>e</sup>Médico fisiólogo.

\*Correspondencia a: Ricardo Sevilla Paz Soldán.

Correo electrónico: rsevillap55@hotmail.com

Recibido el 3 de mayo de 2013. Aceptado el 28 de mayo de 2013

**Tabla 1.** Características generales del grupo estudio y grupo control (n=108).

Parámetros	Grupo estudio (n=68)	Grupo control (n=40)
<b>Sexo (%)</b>		
Masculino	64,7	70
Femenino	35,3	30
Edad (meses)	18,5 ± 13,5 DE	18,0 ± 7,8 DE
<b>Procedencia (%)</b>		
Urbana	67,6	80
Periurbana	27,9	20
Rural	4,4	-
Hemoglobina (g/dl)	10,65 ± 1,17DE	11,97 ± 0,44 DE
VCM (μ3)	74,45 ± 5,16DE	82,72 ± 3,25 DE
Hematocrito	31,6 ± 3,2DE	36,46 ± 5,0 DE
HCM (pg)	23,36 ± 1,19DE	29,07 ± 1,51 DE
<b>Episodios de convulsión (%) (n)</b>		
Un episodio	79,4% (54)	-
Dos episodios	20,5% (14)	-
<b>Episodios de infecciones (%) (n)</b>		
Un episodio	75,4% (54)	-
Dos episodios	20,5% (14)	-
<b>Faringitis (%) (n)</b>		
	54,4 (29)	
<b>Diarrea Aguda (%) (n)</b>		
	11,7 (8)	
<b>Parasitosis (%) (n)</b>		
	11,7 (8)	
<b>Infección urinaria (%) (n)</b>		
	13,2 (9)	
<b>Aporte de hierro (%)</b>		
Si	1,4	100
Parcial	10	
No	89	

VCM: Volumen corpuscular medio; HCM: Hemoglobina corpuscular media.

variada además que provoca la falta de atención, memoria y aprendizaje<sup>1</sup>. La concentración del hierro al nacimiento solo es el 10% con comparación con la del adulto y aumenta hasta el 50% a los 10 años. En experimentos en ratas, los niveles de concentración de Fe previamente afectados no se pueden conseguir a pesar de un suministro de hierro, lo que entraña un riesgo de afectación neuronal<sup>2</sup>.

Por otra parte, las infecciones virales han sido implicadas como causa de convulsiones febriles. En un estudio de 73 niños hospitalizados por convulsión febril, la etiología viral representó el 86% de los casos. Azhar Daoud, encontró que los niveles de ferritina plasmática eran significativamente bajos en los niños que representaban una primera convulsión febril<sup>3</sup>.

Diversos estudios afirman sobre de la influencia de la anemia en la convulsión febril<sup>4</sup>, aunque algunos todavía son contradictorios<sup>5</sup>, más aún, existen estudios que mencionan la banalidad de las convulsiones cuando se presentan solas<sup>6</sup>. En el mismo sentido, el uso de leches enriquecidas, no representan, hasta el momento, ninguna garantía para el manejo de la anemia por deficiencia de hierro<sup>7-9</sup>. Igualmente, algunos estudios sobre el manejo de la anemia ferropénica promocionada por la OMS muestran buenos resultados, pero otros no lo confirman<sup>10,11</sup>.

En Bolivia, la prevalencia de anemia en niños menores de cinco años llega hasta 40%, y en estos las convulsiones febriles son relativamente frecuentes, pero no existen estudios sobre la prevención del uso del hierro en las convulsiones febriles. En el presente trabajo planteamos valorar el efecto del tratamiento preventivo con hierro a niños anémicos sobre la probabilidad de presentar convulsiones febriles.

**Tabla 2.** Comparación de medias entre grupos (n=108).

Parámetros	Grupo estudio (n=68)	Grupo control (n=40)	t student
Hemoglobina (g/dl)	10,65 ± 1,17 DE	11,97 ± 0,44 DE	-1,86 a -1,18*
VCM (μ3)	74,45 ± 5,16 DE	82,72 ± 3,25 DE	-10,0) a -10,4*
Hematocrito	31,6 ± 3,2 DE	36,46 ± 5,0 DE	-6,4 a -3,2*
HCM (pg)	23,36 ± 1,19 DE	29,07 ± 1,51 DE	-5,9 a -4,8*
Temperatura (°C)	38,9 ± 0,44 DE	37,9 ± 0,42 DE	0,78 a -1,1*

VCM: Volumen corpuscular medio; HCM: Hemoglobina corpuscular media

\*Valor p < 0,001

## Materiales y métodos

De 3339 niños atendidos por emergencia y consulta externa del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarreal (HNMAV), de enero del 2011 a diciembre del 2012, ingresaron al estudio 205 niños con anemia, de los cuales 68 conformaron el grupo estudio (GE) y 40 el grupo control (GC). El GE estuvo conformado por niños eutróficos entre 4 meses y 5 años que presentaron convulsiones y fiebre. Se excluyeron a los niños que no tenían fiebre, o tenían presencia de infección del sistema nervioso, examen de líquido cefalorraquídeo por punción lumbar positivo a infección, epilepsia y convulsión post-trauma. Los niños del GC también fueron eutróficos, y recibieron hierro glicinato quelato entre 3 a 5 mg/kg de peso como tratamiento preventivo de anemia los últimos tres meses. Parámetros como la edad, el sexo, procedencia, primer episodio o segundo se tomaron en cuenta para ambos grupos. A todos los niños se les determinó hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y el número de episodios convulsivos.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 16 para Windows. Se realizó la prueba de hipótesis por la t de student. El análisis de correlación utilizado fue el bivariado y univariado de Pearson y para variables cualitativas Chi cuadrado. Umbral de significancia p ≤ 0,05.

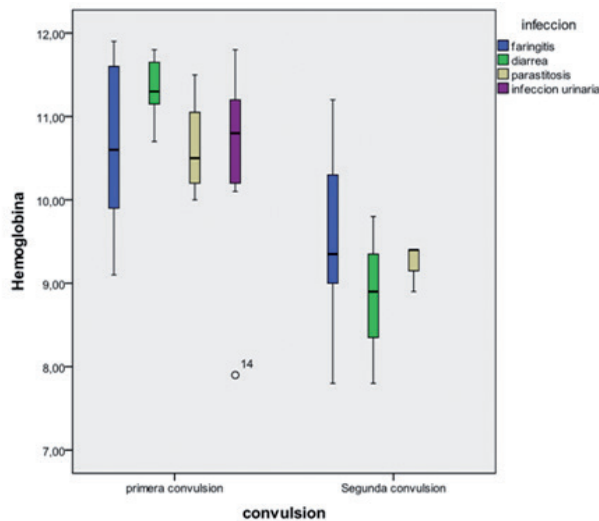
## Resultados

En los niños del GE la edad promedio fue de 18,5 meses ± 13,5 DE, en tanto en el GC fue de 18,0 meses (± 7,8 DE). Los niños del GE que convulsionaron fueron principalmente del sexo masculino (64,7%) y del sexo femenino 35,3%. Los del GC fueron del sexo masculino el 70% y del femenino el 30%.

**Tabla 3.** Correlaciones entre diferentes variables del estudio.

Variable	Valor r	Valor p	Variable
<b>Bilateral</b>			
Convulsión	0,569	<0,001	Hemoglobina
	0,586	<0,001	Hematocrito
Hematocrito	0,967	<0,001	Hemoglobina
	0,302	0,01	Hemoglobina
VCM	0,331	0,006	Hematocrito
	0,289	0,08	Hemoglobina
HCM	0,253	0,019	Hematocrito
	<b>Unilateral</b>		
Fiebre	0,228	0,031	Hemoglobina
	0,260	0,037	Hematocrito
	0,234	0,027	VCM
	0,230	0,030	Convulsión
	0,331	0,003	Hematocrito

VCM: Volumen corpuscular medio; HCM: Hemoglobina corpuscular media.



**Figura 1.** Correlación entre niveles de hemoglobina, convulsiones e infecciones del grupo estudio. Correlación entre hemoglobina, convulsión e infecciones (Pearson,  $p \leq 0,001$ ).

La procedencia más frecuente del GE fue de la región urbana con un porcentaje de 67,6%, seguido de la población periurbana 27,9% y de la población rural de 4,4%. Por el contrario en el GC no hubo niños del área rural. En el GE los niveles de hemoglobina de los niños que convulsionaron fue de  $10,65\% \pm 1,17$  DE y del GC que no convulsionaron de  $11,97\% \pm 0,44$  DE. En el GE hubo una segunda convulsión febril en 14 niños (20,5%). Sin embargo, en el GC ningún niño tuvo convulsiones. Los cuadros infecciosos fueron más frecuentes en el GE durante los últimos tres meses, mientras que en el GC no hubo episodios infecciosos. En la tabla 1, se muestran las características generales de ambos grupos.

El aporte de hierro en el GE fue de 1,4%, que recibió hierro antes de convulsión, el 10% recibía hierro en forma discontinua o parcial y no recibió hierro en ninguna forma el 89%. Todos los niños del GC recibieron hierro entre 3 a 5 mg/kg de peso en forma continua los últimos tres meses.

Cuando se compararon las medias con la prueba de la t de student, las diferencias entre grupos fueron significativas para Hb, Hto, VCM, HCM y temperatura (tabla 2). La correlación del GE para los diferentes valores hematológicos presentó diferentes grados de significación, siendo más importantes entre convulsión, Hb y Hto, lo que sugiere que cuanto más convulsiones se presentan, más baja es la hemoglobina, con índice de correlación alto de ( $r=0,569$ ,  $p < 0,001$ ) (ver tabla 3). Dentro de las infecciones más frecuentes se hallan las faringitis, que fueron asumidas como virales, ya que no necesitaron como tratamiento el uso de antibióticos. Un porcentaje alto (54,4%), tuvieron niveles de hemoglobina bajos (ver figura 1).

## Discusión

En el estudio se aprecia una prevalencia de convulsiones febriles total del 5% (165 de 3339), la mayoría asociada a la

anemia, patología frecuente encontrada también por otros autores<sup>12</sup>. Sin embargo, la mayoría de los niños que convulsionaron no tuvieron aporte preventivo de hierro, estando en la edad de hacerlo. Esto podría explicarse por cuadros infecciosos en los que el pediatra descontinúa frecuentemente la administración de éste, o por descuido de padres que no vuelven a control, o porque el sistema de salud descuida el seguimiento, o la estrategia de tratamiento no es adecuada. La alimentación complementaria con fórmulas lácteas que recibe el niño, al parecer no compensa sus necesidades, pues la mayoría de los niños del grupo estudio recibía leche de fórmula enriquecida con hierro, sin embargo convulsionaron. Por el contrario, el grupo control logró mantener niveles adecuados de hemoglobina, y ningún niño presentó convulsiones. Esto está relacionado, como muestran las correlaciones a que estos niños recibieron hierro glicinato preventivamente durante tres meses con buen seguimiento, por tanto recibieron un adecuado aporte de hierro. A pesar que en el trabajo no se mide la ferritina ni el hierro sérico, lo que podía ser un sesgo en el trabajo, la ferritina no es muy fiable cuando existe infección, ni el el hierro sérico lo es puesto que está en relación con la concentración de proteínas. Además vimos que la valoración de la hemoglobina, no puede ser el único parámetro para valorar la anemia, por lo que se debe medir otros parámetros más sensibles como los receptores de transferrina<sup>13</sup>. Asumimos en el trabajo que el resto de exámenes corroboran una anemia ferropénica.

El trabajo muestra el buen funcionamiento neuronal que debe existir en un niño en pleno crecimiento y desarrollo tomando en cuenta que el cerebro es un importante reservorio de hierro. En niños con anemia las alteraciones en desarrollo psicomotor son conocidas<sup>14,15</sup>. Tener un marcador de posible daño neuronal o medir el nivel del receptor D2<sup>16,17</sup>, apoyaría en el diagnóstico o mejora del tratamiento y prevención de las convulsiones. Por el momento es necesario reconocer, como indirectamente muestra el estudio, el casi abandono de los niños con anemia por parte de los padres y personal de salud. El diagnosticar y tratar oportunamente la anemia ferropénica, efectuar controles periódicos clínicos y laboratoriales rutinarios, debe ser una tarea bien realizada, ya que las secuelas potenciales son controlables en esta edad. Proponemos, como otros autores<sup>2</sup>, incluir a la anemia como un factor de riesgo en las convulsiones febriles. La administración de hierro al niño en crecimiento supervisada y monitorizada tiene mayor probabilidad de controlar la anemia y evitar convulsiones.

De acuerdo al hallazgo del presente trabajo, efectuar acciones enérgicas de tratamiento, prevención y seguimiento son trascendentes para el buen funcionamiento cerebral desde edad temprana.

**Conflictos de interés:** Carlos Eróstegui, pertenece al comité editorial de la Gaceta Médica Boliviana. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados a este artículo.

## Referencias bibliográficas

1. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 41-58.
2. Sherjil A, us Saeed Z, Shehzad S, Amjad R. Iron deficiency anaemia--a risk factor for febrile seizures in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22(3): 71-3.
3. Daoud A. Febrile convulsions: review and update. *J Pediatric Neuro* 2004; 2: 9-14.
4. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Haines C, Craig WR. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48(4): 420-6.
5. Bidabadi E, Mashouf M. Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: A case-control study. *Seizure* 2009;18(5): 347-51.
6. Warden CR, Zibulewsky J, Mace S, Gold C, Gausche-Hill M. Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med*. 2003; 41(2): 215-22.
7. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD009085.
8. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, Wallester S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD008959.
9. Eichler K, Wieser S, Rütthemann I, Brügger U. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review. *BMC Public Health* 2012 ; 12: 506.
10. Zlotkin S, Arthur P, KojoAntwiYeboah, Claudia Schauer, George A. YeungPiekarz. Ensayo controlado aleatorio de la suplementación múltiple versus simple de micronutrientes para el tratamiento de los niños anémicos. *J Nutr* 2003; 133: 1075-1080
11. Sevilla Paz Soldán R, Zalles Cueto L, Foronda Rios O, Arce Ardaya K. Estudio comparativo del efecto del hierro glicinato quelato, sulfato ferroso y Sprinkles en la recuperación de niños con anemia ferropénica. *Revista Cochabambina de Pediatría* 2012; 22 (1): 4-8.
12. Urquidi BC, Vera AC, Trujillo BN, Mejia SH. Prevalencia de Anemia en niños de 6 a 24 meses de edad de tres Centros de Salud de la ciudad de La Paz. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (3): 327-331 .
13. Zalles L, Sevilla L, et al. Efecto del hierro sobre la diferenciación de poblaciones linfocitarias en niños con malnutrición proteico energética grave. *Gac Med Bol* 2001; 25 (1-2): 23-30.
14. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron Deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7-17.
15. Lozoff B, Kaciroti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: Applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1412-14
16. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 158-165.
17. Yehuda S, Youdim MBH. Brain iron: a lesson from animal models. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:618-629.