

## Anemia por déficit de hierro como factor de riesgo para la aparición de la primera crisis febril simple

Iron deficiency anemia as a risk factor for the onset of the first simple febrile crisis

Oreste Basombrio Contreras<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2334-5979>

Nelly Maritza Lam Figueroa<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3747-8123>

<sup>1</sup>Universidad Nacional Mayor de San Marcos, grupo de investigación Neuron. Lima, Perú.

<sup>2</sup>Hospital Regional Huacho. Lima, Perú, Facultad de medicina. Lima, Perú.

\*Autor para correspondencia: [obasombrio@unab.edu.pe](mailto:obasombrio@unab.edu.pe)

### RESUMEN

**Introducción:** Entre los factores que pueden incrementar el riesgo de crisis febril se encuentra la anemia por déficit de hierro, aunque hay estudios con resultados contradictorios.

**Objetivo:** Determinar el rol de la anemia por déficit de hierro como un factor de riesgo para la primera crisis febril simple.

**Métodos:** Estudio de casos y controles prospectivo, realizado entre enero-diciembre de 2019, en el Hospital Regional Huacho-Lima, Perú, en 102 niños de 6 a 60 meses de edad. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: el grupo de casos con crisis febril simple y grupo control con fiebre sin crisis. La anemia por déficit de hierro fue definida con indicadores hematológicos como hemoglobina < 11 g/dl, volumen corpuscular medio < 70 fl y ancho de distribución eritrocitaria > 15 %. Definición de crisis febril fue según la Academia Americana de Pediatría.

**Resultados:** Se encontró 68,6 % de anemia por déficit de hierro en el grupo de casos contra 37,3 % en el grupo control ( $p=0,0029$ ). Hemoglobina y volumen corpuscular medio tuvieron valores medios más bajo en casos comparado con grupo control ( $p=0,002$ ). El ancho de distribución eritrocitaria fue más elevado en casos comparado con el grupo control ( $p=0,006$ ). El odds ratio crudo entre la anemia por déficit de hierro y la primera crisis febril fue 3,684 (IC95%: 1,622-8,363;

$p=0,002$ ) y un OR ajustado por regresión logística binaria simple de 1,699 (IC95%: 1,191-2,423;  $p=0,003$ ).

**Conclusiones:** la anemia por déficit de hierro es un factor de riesgo para la primera crisis febril simple.

**Palabras clave:** crisis febril simple; anemia por déficit de hierro; niños.

## ABSTRACT

**Introduction:** Among the factors that can increase the risk of febrile crisis is iron deficiency anemia, although there are studies with contradictory results.

**Objective:** Determine the role of iron deficiency anemia as a risk factor for the first simple febrile crisis.

**Methods:** Prospective case-control study, conducted from January to December 2019, at the Huacho-Lima Regional Hospital, Peru, in 102 children aged 6 to 60 months. Patients were divided into 2 groups: the group of cases with simple febrile crisis and the control group with fever without crisis. Iron deficiency anemia was defined with hematological indicators such as hemoglobin < 11 g/dl, mean corpuscular volume < 70 fl and erythrocyte distribution width > 15%. The definition of febrile crisis was according to the American Academy of Pediatrics.

**Results:** 68.6 % of iron deficiency anemia was found in the case group against 37.3 % in the control group ( $p = 0.0029$ ). Hemoglobin and mean corpuscular volume had lower mean values in cases compared to the control group ( $p=0.002$ ). The erythrocyte distribution width was higher in cases compared to the control group ( $p=0.006$ ). The crude odds ratio between iron deficiency anemia and the first febrile crisis was 3.684 (95% CI: 1.622-8.363;  $p=0.002$ ) and OR adjusted by simple binary logistic regression of 1.699 (95% CI: 1.191-2.423;  $p=0.003$ ).

**Conclusions:** Iron deficiency anemia is a risk factor for the first simple febrile crisis.

**Keywords:** Simple febrile crisis; iron deficiency anemia; children.

Recibido: 03/12/2020

Aceptado: 12/07/2021

## Introducción

La crisis febril, es el tipo más común de convulsión en niños (2 a 5 %), y es definida como una crisis epiléptica asociada con una enfermedad febril en ausencia de infección del sistema nervioso o anomalías metabólicas agudas en niños de 6 a 60 meses de edad sin previas crisis epilépticas

afebriles.<sup>(1,2)</sup> La crisis febril es clasificada como simple o compleja. Una crisis febril simple se caracteriza por una crisis única en un periodo de 24 horas, de menos de 15 minutos de duración, generalizada, sin infección intracraneal y sin anomalías neurológicas postictal,<sup>(3)</sup> este tipo de crisis representa 85 % de todas las crisis febriles.<sup>(3)</sup> La crisis febril compleja es definida si dura más de 15 minutos, focales, ocurre más de una vez dentro de 24 horas y asociada con anomalías neurológicas postictal.<sup>(1,3,4)</sup>

La crisis febril raramente ocurre antes de los 6 meses y después de los 5 años de edad, con un pico de incidencia entre 14 y 18 meses, que se superpone con la de anemia por déficit de hierro.<sup>(1,5,6)</sup>

La deficiencia de hierro es el desorden nutricional más común en todo el mundo. Aproximadamente se estima que 30 % de la población global sufre de anemia por déficit de hierro y la mayoría se encuentra en países en vías de desarrollo.<sup>(2)</sup> El hierro es un cofactor para diversos sistemas enzimáticos del cuerpo y tiene un rol en la producción y función de neurotransmisores, función hormonal y duplicación DNA.<sup>(1,2,7)</sup> El hierro es esencial en reacciones neuroquímicas, formación de mielina, metabolismo de algunos neurotransmisores como norepinefrina, dopamina, serotonina y ácido gamma amino butírico y el metabolismo energético cerebral.<sup>(1,6,8)</sup> Se postula que el déficit de hierro podría disminuir el umbral convulsivo en el niño e incrementar el riesgo de crisis febril.<sup>(1)</sup>

Los resultados de diferentes estudios acerca de la relación entre anemia y la primera crisis febril son conflictivos. Algunos estudios muestran la anemia por déficit de hierro como un factor de riesgo para crisis febril, mientras otros no confirman esta relación.<sup>(1,2,7,9)</sup> Considerando estos resultados, se realiza el trabajo con el objetivo de determinar el rol de la anemia por déficit de hierro como un factor de riesgo para la primera crisis febril simple.

## Métodos

Estudio casos y controles prospectivos, transversal realizado en el servicio de emergencia del Hospital Regional Huacho del departamento de Lima, durante los meses de enero a diciembre de 2019. La población estudiada fueron niños de 6 a 60 meses de edad, que acudieron a emergencia del hospital. Se consideró como casos a los niños con crisis febril simple y los controles a niños que presentaron fiebre, pero sin crisis.

Las variables del estudio fueron crisis febril simple y anemia por déficit de hierro.

La crisis febril simple fue definida como una crisis epiléptica que ocurre en asociación con un proceso febril, de duración menor de 15 minutos, de naturaleza generalizada y única en un periodo de 24 horas, en ausencia de infecciones del sistema nervioso central o cualquier otra causa definida de crisis epiléptica. Fueron excluidos del estudio niños con historia de crisis

epilépticas afebriles, trastornos hematológicos, trastornos metabólicos, infección del sistema nervioso central, retardo del desarrollo y déficit neurológicos.<sup>(10)</sup>

La anemia por déficit de hierro fue definida con una hemoglobina(Hb)< 11 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM)< 70 fentolitro (fl) y ancho de distribución eritrocitaria (RDW)> 15 %.<sup>(11)</sup>

La muestra estaba constituida por 51 pacientes con crisis febril (casos) y 51 controles (niños febriles sin crisis), apareados por edad y sexo.

Previo consentimiento informado de los padres, se tomó muestra de sangre venosa de 1 ml a todos los participantes para la medición de marcadores hematológicos de hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), y distribución del ancho del eritrocito (RDW). Estos índices hematológicos se procesaron en el analizador hematológico automático marca Mindray modelo BC5300 de fabricación China.

El análisis estadístico para las variables categóricas expresadas como recuento (%) y se comparó usando la prueba de Ji-cuadrada ( $\chi^2$ ). Para las variables continuas expresadas como la media y su desviación estándar, se aplicó la prueba de t de student para grupos independientes.

Se utilizó como medida de riesgo el *odds ratio* (OR) o razón de momios, su intervalo de confianza al 95 % (IC95%) y la significancia estadística ( $p < 0,05$ ). Se calculó el OR ajustado con análisis de regresión logística binaria simple. Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 24.

Teniendo como marco referencial la declaración de Helsinki,<sup>(12)</sup> se obtuvo la aprobación del comité de ética institucional.

## Resultados

Se evaluaron 102 niños, entre los 6 meses y 60 meses de edad. 51 casos con crisis febril y otros 51 niños fueron controles. La media de edad en meses en el grupo con crisis febril fue 21,24 con una desviación estándar de  $\pm 12,35$ , frente al grupo control 21,86 meses con una desviación estándar de  $\pm 15,043$  con  $p$  valor= 0,82. En el grupo con crisis febril, el sexo masculino fue más frecuentemente afectado 36 (70,6 %) comparado con el femenino 15 (29,4 %). La proporción de sexo masculino en grupo con crisis febril fue 36 (70,6 %) comparado con el sexo femenino en el grupo control que fue de 27(52,9 %) con  $p= 0,10$ .

La media de temperatura en el grupo con crisis febril fue 38,88 °C con desviación estándar de  $\pm 0,58$ , frente al grupo control 38,52 °C con desviación estándar de  $\pm 0,55$  con  $p= 0,002$ .

Se muestra los resultados de la presencia de anemia por déficit de hierro entre los grupos de casos y controles (Tabla 1).

Se obtuvieron los resultados de los indicadores hematológicos en casos y controles (Tabla 2).

Los resultados que muestran la medida del factor de riesgo como el *odds ratio* crudo y ajustado se obtuvieron en la muestra del estudio (Tabla 3).

**Tabla 1 - Anemia por déficit de hierro en casos y controles (N= 51)**

Anemia	Casos N (%)	Controles N (%)	<i>p</i>
Presente	35 (68,6 %)	19 (37,3 %)	0,0029
Ausente	16 (31,4 %)	32 (62,71 %)	-

*p* < 0,05 nivel de significación.

**Tabla 2 - Comparación de indicadores hematológicos en casos y controles (N= 51)**

Indicador	Casos		Controles		<i>p</i>
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Hb < 11g/dl	10,41	1,25	11,15	1,11	0,0021
VCM(FL) < 70 fl	79,57	6,20	81,92	4,29	0,0287
RDW > 15 %	13,70	1,53	12,98	1,01	0,0064

*p* < 0,05 nivel de significación; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; fl: fentolitro.

**Tabla 3 - Análisis de *odds ratio* crudo y ajustado en ambos grupos (N= 51)**

Factor de riesgo	Casos	Controles	OR crudo (IC95%)	<i>p</i>	OR ajustado (IC95%)	<i>p</i>
Anemia	35	19	3,68 (1,62-8,36)	0,002	1,69 (1,19-2,42)	0,003
No anemia	16	32	-	-	-	-

*p* < 0,05 nivel de significación.

## Discusión

En este estudio la comparación entre la media de la edad en el grupo con crisis febril comparado con el grupo control, no aportó diferencias importantes ( $p= 0,82$ ). Hallazgo también encontrado por *Sharawat* y otros<sup>(5)</sup> con un valor  $p= 0,60$  y por *Ashour*<sup>(13)</sup> con  $p= 0,77$ .

El número de niños y de niñas, sin diferencia ( $p=0,1031$ ), aunque hubo más niños en el grupo con crisis febril. Hallazgo que fue también encontrado por *Sharawat*,<sup>(5)</sup> *Ashour*<sup>(13)</sup>, con  $p= 0,71$  y  $p= 0,84$ , respectivamente; otros investigadores<sup>(14,15,16)</sup> obtienen en sus muestras resultados similares en cuanto al número de niñas y niños.

Se observó en este estudio que la temperatura corporal media fue diferente entre el grupo con crisis febril y el grupo control ( $p= 0,002$ ), hallazgo similar al encontrado por otros autores.<sup>(15)</sup>

En contradicción y con respecto a la temperatura corporal y con el mismo nivel de significación, se plantean valores de  $p= 0,13$  y de  $p= 0,61$ ,<sup>(13,17)</sup> que indican ausencia de diferencias en la temperatura en los grupos estudiados. Investigadores sugieren<sup>(17,18)</sup> que el aumento de temperatura causa taquipnea, que resulta en alcalosis respiratoria en el cerebro inmaduro. Este aumento en el pH cerebral incrementa la excitabilidad neuronal y provoca la crisis febril. Adicionalmente, la fiebre puede agravar los efectos negativos de la anemia o el déficit de hierro en el cerebro.<sup>(19)</sup>

En este estudio la comparación del valor promedio de la hemoglobina (Hb) entre el grupo con crisis febril y el grupo control, dio una diferencia estadísticamente significativa con  $p= 0,002$ , que coincide con los hallazgos encontrados por diferentes autores,<sup>(2,5,9,13,20,21,22)</sup> y difiere de los obtenidos por otros,<sup>(15,23)</sup> que explican que sus resultados probablemente se deban a la deshidratación encontrada en su estudio en niños con crisis febril.

El valor promedio del volumen corpuscular medio (VCM) del grupo crisis febril comparado con el grupo control reveló una diferencia importante ( $p= 0,029$ ). Este hallazgo está en concordancia con los encontrados por varios autores,<sup>(2,5,13,23,24)</sup> pero también en otros estudios,<sup>(17,23)</sup> estos resultados no fueron trascendentes.

Estas diferencias entre los estudios podrían deberse a los diferentes valores de puntos de cortes del valor del VCM y además este volumen disminuye a medida que la hemoglobina desciende, es decir, cuando el niño presenta anemia moderada y severa, y esto ocurre cuando la hemoglobina está por debajo de 10 g/dl.<sup>(25)</sup>

Con respecto al ancho de distribución eritrocitaria (RDW) hubo diferencias significativas entre el grupo crisis febril y el grupo control, con un valor más alto en el grupo crisis febril ( $p= 0,006$ ). Estos resultados también se encontraron en otros estudios,<sup>(2,5,9)</sup> y no concordaron con los resultados de otras investigaciones.<sup>(23)</sup>

El valor de la asociación OR crudo entre la anemia por déficit de hierro y la primera crisis febril del estudio fue 3,684 (IC95%, 1,622-8,363), con  $p=0,002$  y un OR ajustado por regresión logística binaria simple de 1,699 (IC95%: 1,191-2,433) con un valor  $p=0,003$ . Estos resultados fueron también encontrados por otros autores,<sup>(20,26,27,28,29,30,31,32)</sup> todos con valores de OR crudo y ajustado superiores a la unidad entre factor de riesgo anemia y la primera crisis febril simple.

Contrario a estos hallazgos otros autores no han encontrado a la anemia por déficit de hierro como un factor de riesgo para el desarrollo de la primera crisis febril.<sup>(33,34)</sup>

Entre las limitaciones del estudio esta no haber medido los depósitos de hierro en los niños. Estos análisis bioquímicos (ferritina, hierro sérico) son muy costosos de realizar para un país con escasos recursos económicos como el nuestro, pero también hay que tener en consideración, que el ancho de distribución del eritrocito (RDW) no se ve afectado al igual que el volumen corpuscular medio (VCM) en procesos infecciosos agudos, como si se ve afectado la ferritina, que es un reactante de fase aguda.

Por otro lado, el RDW es el primer indicador en ser afectado en la deficiencia de hierro, aún previos a los cambios en las concentraciones de ferritina, hierro sérico, hemoglobina y protoporfirina eritrocitaria libre; la capacidad de ligación de hierro total y el tamaño celular. Varios estudios han encontrado que el RDW solo o en combinación con VCM es una herramienta diagnóstica para el déficit de hierro en niños y muchas veces superior a otros indicadores.<sup>(25,35,36)</sup>

En conclusión, la anemia por déficit de hierro es un factor de riesgo para desarrollar una crisis febril simple por primera vez.

## Referencias bibliográficas

1. Köksal AO, Özdemir O, Büyükkaragöz B, Karaömerlioglu M, Bulus AD. The Association between Plasma Ferritin Level and Simple Febrile Seizures in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(7):512-6.
2. Kuppusamy D, Narayan S, Dalal S, Vandana D. The role of iron deficiency as a risk factor for febrile seizures. *J Med Sci Clin Res*. 2019;7(9):86-92.
3. Chacko N, Kumar A, Raj R, Manuja V, Neethu J. A prospective study on assessment of risk factors and effect of counselling in parents of children with febrile seizure. 2018;5(4):536-9.
4. Graves RC, Oehler K, Tingle L. Febrile seizures: risk, evaluation, and prognosis. *Am Acad Fam Physicians*. 2012;85(2):149-53.
5. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(5):10-3.
6. Momen AA, Asnafi AA, Nikkhah A, Khalilian MR, Mahmudi M, Davoodzadeh H. Comparing prevalence and characteristic of anemia in children with simple versus complex febrile seizures. *Fam Med Prim Care Rev*. 2018;20(1):25-8.

7. Jang HN, Yoon HS, Lee EH. Prospective case control study of iron deficiency and the risk of febrile seizures in children in South Korea. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-8.
8. Papageorgiou V, Vargiami E, Kontopoulos E, Kardaras P, Economou M, Athanassiou-Mataxa M, *et al.* Association between iron deficiency and febrile seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(5):591-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.05.009>
9. Subbarao P, Apoorva PS, Ramanan PV. To evaluate the relationship between iron deficiency and febrile seizures. *J Evol Med Dent Sci.* 2019;8(14):1117-9.
10. Graves RC, Oehler K, Tingle LE, Family B, Residency M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician.* 2012;85(2):149-53.
11. World Health Organization. Iron deficiency assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: OMS; 2001.
12. World Medical Association (WMA). World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191-4.
13. Ashour WR. Febrile convulsions and iron deficiency anemia: a case-control study in Zagazig University Hospitals, Egypt. *Int J Adv Res.* 2017;5(2):1781-6.
14. Yigit Y, Yilmaz S, Akdogan A, Halhalli H, Ozbek AE, Gencer EG. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:554-9.
15. Gontko-Romanowska K, Żaba Z, Panieński P, Steinborn B, Szemień M, Łukasik-Głębocka M, *et al.* The assessment of laboratory parameters in children with fever and febrile seizures. *Brain Behav.* 2017;7(7):1-5.
16. Goksugur SB, Kabalkus N, Bekdas M, Demircioglu F. Neutrophil-Lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile seizure types. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:3380-5.
17. Sreenivasa BN, Kumar GV, Manjunatha BN. Study of role of iron deficiency anaemia in febrile seizures in children in a tertiary care centre. *J Nepal Paediatr Soc.* 2015;35(2):148-51.
18. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Mackie K, *et al.* Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med.* 2006;12(7):817-23.
19. Prasad A, Seshia S. Susceptibility to febrile seizures: More than just a faulty thermostat! *Can J Neurol Sci.* 2009;36(3):277-9.
20. Nalbantoglu, A; Nalbantoglu B. The relationship between iron deficiency and febrile convulsion in children. *Cukurova Med J.* 2019;44(3):1033-9.
21. Fallah R, Tirandazi B, Ferdosian F, Fadavi N. Iron deficiency and iron deficiency anemia in children with first attack of seizure and on healthy control group: a comparative study. *Iran J Child Neurology.* 2014;8(3):18-23.
22. Raju M, Prakash Kumar M. Study of association between iron deficiency anemia and febrile seizures. *J Evol Med Dent Sci.* 2015;4(39):6818-23.
23. Gencer H, Kafadar I, Kose G, Yildirmak Y. Relationship of febrile convulsion with iron deficiency anemia and zinc deficiency. *J Acad Res Med.* 2016;6(2):94-7.



24. Ali M, EL-Sayed S, El-Nour A, Mahmud A, El-Hawy, Zeinab M, *et al.* study of iron deficiency anemia in children with febrile seizures. *Menoufya Med J.* 2017;30(1):209-12.
25. Viswanath D, Hegde R, Murthy V, Nagashree S, Shah R. Red cell distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Indian J Pediatr.* 2001;68(12):1117-9.
26. Kumari P, Nair M, Nair S, Kailas L, Geetha S. Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures - A case control study. *Indian Pediatr.* 2012;49(1):17-9.
27. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Haines C, *et al.* The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(4):420-6.
28. Mudher N. The relationship between febrile seizure and iron deficiency anemia in babylon children, Babylon Province. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2018;9(10):914-6.
29. Kwak BO, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2017;52:27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.009>
30. Singh P, Mehta V. Is iron deficiency anaemia a risk factor for febrile seizure? A case control study. *Int J Contemp Pediatr.* 2016;3(4):1307-11.
31. Ghasemi F, Valizadeh F, Taei N. Iron-deficiency anemia in children with febrile seizure: a case-control study. *Iran J Child Nerology.* 2014;8(2):38-44.
32. Habibian N, Alipour A, Rezaianzadeh A. Association between Iron Deficiency Anemia and Febrile Convulsion in 3- to 60-Month-Old Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci.* 2014;39(6):496-505.
33. Karimi P, Sayehmiri K, Azami M, Tardeh Z. The association between iron deficiency anemia and febrile seizure. *Int J Adolesc Med Health.* 2019;1-5. doi:<https://doi.org/10.1515/ijamh-2019-0083>
34. Shah G, Parmar R. A study of febrile seizures in children in relation to iron deficiency anemia. *Int J Contemp Pediatr.* 2017;4(5):1599.
35. Delgado J, Morado M, Jimenez C, Garcia-Grande A, Hernandez-Navarro F. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol.* 2002;69(1):31-3.
36. Kalairajan S. A study of red cell distribution width and RBC indices in iron deficiency anemia. *Asian J Med Res.* 2019;8(2):11-4.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Declaración de contribución autoral

*Oreste Basombrío Contreras*: conceptualización; curación de datos; análisis formal; desarrollo de la metodología; redacción del borrador original; redacción-revisión y edición.

*Nelly Maritza Lam Figueroa*: conceptualización; redacción de borrador original.

