

¿ES LA DEFICIENCIA DE HIERRO UN FACTOR DE RIESGO PARA CRISIS EPILÉPTICAS FEBRILES?

2DO PREMIO LII CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRÍA 2006

Magaly Bottaro (*), Norelis Rodríguez (**), Teresa Espinette (***)

RESUMEN:

Introducción: las crisis epilépticas febriles son un motivo de consulta frecuente en Neurología Infantil; su presentación coincide con el período de mayor prevalencia de deficiencia de hierro en la edad pediátrica.

Objetivo: Evaluar la relación entre crisis epilépticas febriles y el estado del hierro.

Métodos: Se realizó un estudio no experimental de casos y controles en pacientes de 6 meses a 5 años de edad, evaluados en los Servicios de Neurología, Triage, Emergencia, Niños Sanos y Consulta Externa del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" en Caracas, Venezuela, en el lapso comprendido entre Enero 2004 y Septiembre 2005. Se incluyeron 52 pacientes en cada grupo, a quienes se les determinó el estado del hierro utilizando como indicadores: Hemoglobina, Hematocrito, Índices Hematimétricos y Ferritina. Las variables cualitativas se expresaron en porcentaje y las cuantitativas a través de las medidas de tendencia central y dispersión, se aplicó la prueba de t de Student y la prueba de Wilcoxon, para un nivel del 5% como significancia estadística.

Resultados: No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito e Índices Hematimétricos entre los casos y los controles. La ferritina fue más baja en los pacientes con crisis febriles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0005$).

Conclusión: Los pacientes con deficiencia de hierro podrían tener mayor probabilidad de presentar crisis febriles. *Arch Venez Pueric Pediatr* 2007; 70 (1): 16 - 21

Palabras clave: Crisis epilépticas febriles, estado del hierro, índices hematimétricos, ferritina, deficiencia de hierro.

SUMMARY:

Introduction: Febrile seizures are a very common consultation cause in Pediatric Neurology; their appearance coincides with the period of greater prevalence of iron deficiency in the pediatric age.

Objective: to evaluate the relationship between febrile seizures and iron status.

Methods: a non experimental study of cases and controls in patients between 6 months and 5 years from the Services of Pediatric Neurology, Emergency, Healthy Children and External Consultation of the Hospital de Niños "J. M de los Ríos" in Caracas, Venezuela was performed from January 2004 to September 2005. Fifty two patients were included in each group. The iron status was determined in all the patients by using as indicators: hemoglobin, hematocrit, hematologic indices and serum ferritin. Qualitative variables were expressed in percentages and the quantitative ones by using their summary measures; Student t - test and Wilcoxon Test were applied, significance of 5% level.

Results: there was not a statistically significant difference among the values of hemoglobin, hematocrit and hematologic indices between cases and controls. Ferritin was lower in patients with febrile seizures and this difference was statistically significant ($p=0,0005$).

Conclusions: patients with iron deficiency could have a greater probability for presenting febrile seizures. *Arch Venez Pueric Pediatr* 2007; 70 (1): 16 - 21

Key words: febrile seizures, iron status, hematologic indices, ferritin, iron deficiency.

INTRODUCCIÓN:

Las crisis epilépticas febriles constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en Pediatría y se definen como aquellas que ocurren en niños entre los 6 meses y los 5 años de edad, en presencia de fiebre y en ausencia de una infección intracraneal o de una causa definida; se presentan en niños neurológicamente sanos y sin historia de crisis afebriles previas(1). La frecuencia de presentación es variable según la población estudiada, oscilando entre el 2-10%. Sin embargo en nuestro país se desconoce la prevalencia real de dicha patología(2-5). El 90% de las crisis febriles se presentan entre los 6 meses y los 3 años de edad y son más fre-

cuentes en la raza negra y en el sexo masculino(3-6).

A pesar de su carácter benigno son muchas las controversias que existen en relación con el mecanismo fisiopatológico que las desencadenan; se ha planteado que la fiebre altera el umbral epiléptico, originando un desequilibrio metabólico, vascular y electrolítico con el subsiguiente incremento del consumo de oxígeno, glucosa y acidosis secundaria; todo ello mediado por la inmadurez en la neurotransmisión a nivel central(7).

Las crisis epilépticas febriles suceden en una etapa en la que el niño presenta con mayor frecuencia deficiencia de algunos micronutrientes, entre ellos, el hierro. En el Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos realizado por Fundacredesa de 1981 a 1987, la prevalencia de déficit de hierro fue de 18 a 29% en niños de 1 a 3 años y de 6 a 10% de 4 a 7 años para ambos sexos(8), cifras similares a las reportadas por otros autores(9); en 1992 la Organización Panamericana de la Salud y posteriormente, Hernández y Rivas en 1999 reportan un porcentaje similar para la población venezolana menor de 3 años (36%)(10,11).

El hierro participa en los procesos biológicos de óxido-

(*) Neurólogo Pediatra. Maternidad "Concepción Palacios". Servicio de Detección de Alto Riesgo Neurológico. Caracas.

(**) Neurólogo Pediatra. Hospital "Dr. Victorino Santaella Ruiz". Servicio de Neurología. Los Teques, Edo. Miranda.

(***) Neurólogo Pediatra. Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". Adjunto del Servicio de Neurología. Caracas.

Correspondencia a: Dra. Magaly Bottaro. Maternidad "Concepción Palacios", antigua sede, Servicio de Detección de Alto Riesgo Neurológico. Teléfono: 0212-4620244 ext. 2133. e-mail: vbottaro@cantv.net.

reducción (transferencia de electrones) de gran importancia para el metabolismo celular(12); es un componente esencial de los citocromos a, b, c, citocromo oxidasa y complejo hierro-sulfuro de la cadena oxidativa, lo cual explica su importante rol en la producción del adenosín-trifosfato (ATP). A nivel cerebral, el hierro es un cofactor para las enzimas tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa, las cuales están involucradas en la síntesis de neurotransmisores(13) (particularmente de la dopamina), ribonucleósido reductasa, enzima limitante en la síntesis de ADN, y para el succinato deshidrogenasa y aconitasa del ciclo de Krebs(14). Además el hierro es esencial para la biosíntesis de lípidos y colesterol los cuales son sustrato importante en la síntesis de mielina, así como de enzimas metabólicas cuya concentración está elevada en los oligodendrocitos(15); el hierro también se ha involucrado en la actividad del sistema gabaérgico(16).

El estado "normal" del hierro, aunque es difícil definirlo, es aquel en que éste es suficiente para que se produzca la síntesis no restringida de hemoglobina, sin que pueda inducir lesiones hísticas(17). Para la evaluación bioquímica de dicho estado se han propuesto una serie de estudios, los cuales se agrupan en pruebas de detección (Hemoglobina – Hb -, Hematocrito – Hto -, Volumen Corpuscular Medio – VCM -, Hemoglobina Corpuscular Media – HCM -, Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media – CHCM – y morfología eritrocitaria) y pruebas de confirmación (hierro sérico, capacidad total de fijación del hierro, índice de saturación transferrina, ferritina sérica, protoporfirina libre eritrocitaria y receptor de transferrina). Es importante tener presente que un solo indicador no es suficiente para el diagnóstico del estado del hierro, es necesario que por lo menos estén alterados dos de ellos(18).

Conociendo el papel protagónico del hierro en el metabolismo celular, en particular en el tejido cerebral, y tomando en cuenta que las alteraciones en el estado del hierro y las crisis epilépticas febriles son condiciones frecuentes en niños de 6 meses a 5 años con una posible relación temporal, se han realizado algunos estudios que intentan determinar la existencia o no de un nexo causal entre ambas. En 1995, Kobrinsky y colaboradores realizaron un estudio en el que concluyeron que la deficiencia de hierro podría ser un factor protector contra el desarrollo de crisis epilépticas febriles(19). Por el contrario, en 1996 Pisacane y colaboradores observaron que la deficiencia de hierro era significativamente más frecuente en los niños con crisis febriles que en los controles sanos o con enfermedades febriles sin crisis epilépticas febriles(20).

Basado en estos antecedentes, Daoud y colaboradores en el año 2002 realizaron un trabajo de investigación en el que observaron que el nivel de ferritina plasmática era considerablemente más bajo en niños con crisis febriles en comparación con el grupo de referencia, por lo que sugirieron una posible relación entre la deficiencia de hierro y la génesis de

las mismas(21). Los niveles bajos de ferritina sérica parecen disminuir el umbral de las crisis(21), sin embargo el mecanismo exacto no se conoce; la fiebre podría empeorar los efectos negativos de los niveles bajos de ferritina sérica en el cerebro y por ende desencadenar la aparición de las crisis(20).

En el mismo orden de ideas, Auvichayapat y colaboradores en el 2004 reportaron que la incidencia de crisis febriles en un grupo de pacientes talasémicos, era mucho menor que en la población general, sugiriendo que la sobrecarga de hierro (propio de las anemias hemolíticas) podía ser un factor importante involucrado en el metabolismo cerebral que previene las crisis febriles(22). En reciente investigación, Naveed-ur-Rehman y Billoo observaron que los niveles de ferritina sérica fueron significativamente más bajos en los pacientes con crisis febriles en comparación con sus controles, planteando también la posibilidad que los niños con deficiencia de hierro tengan más posibilidad de presentar crisis epilépticas febriles(23).

Objetivo General:

Evaluar la relación entre las crisis epilépticas febriles y el estado del hierro en pacientes de 6 meses a 5 años de edad, que acudieron a los Servicios de Neurología, Triage, Emergencia, Niños Sanos y Consulta Externa del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" desde Enero 2004 hasta Septiembre 2005.

Objetivos Específicos:

- Determinar el estado del hierro en pacientes con crisis epilépticas febriles de 6 meses a 5 años de edad, que acudieron a la Consulta de Neurología y a los Servicios de Triage y Emergencia del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos".
- Conocer el estado del hierro en pacientes de 6 meses a 5 años de edad sin crisis epilépticas febriles que acudieron a los Servicios de Consulta Externa y Niños Sanos del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos".
- Comparar el estado del hierro en los pacientes con y sin crisis epilépticas febriles.

MÉTODOS:

Se trata de una investigación no experimental, ya que no se manipularon las variables y las relaciones entre ellas se observaron tal y como se sucedieron en su contexto natural. Es un estudio de casos y controles en donde los datos se recolectaron en un tiempo único (Enero 2004-Septiembre 2005).

Se incluyeron en el estudio 104 pacientes (52 casos y 52 controles) con edades comprendidas entre 6 meses y 5 años, que cumplieron con los siguientes criterios:

Casos:

- Pacientes que presentaron crisis epilépticas febriles simples, complejas o estado epiléptico febril, de primera aparición o recurrente, que acudieron a los

Servicios de Triage, Emergencia y a la Consulta de Neurología del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”.

- Pacientes que cumplieron con la realización de los estudios paraclínicos solicitados (hematología completa con índices hematimétricos y niveles séricos de ferritina).
- Pacientes que no habían recibido terapia con hierro en los últimos 3 meses.

Controles:

- Pacientes sin evidencia de enfermedad infecciosa activa ni crisis epilépticas (febriles o no) que acudieron a los Servicios de Niños Sanos y Consulta Externa del Hospital de Niños “J. M de los Ríos”.
- Pacientes sin déficit neurológico ni alteraciones en el neurodesarrollo.
- Pacientes que no habían recibido terapia con hierro en los últimos 3 meses.

Instrumentos Utilizados:

- Ficha de Registro para Casos.
- Ficha de Registro para Controles.
- Equipo Coulter Counter T890 para procesamiento de hematología completa que se encuentra en la Sección de Hematología del Laboratorio Central del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”.
- Equipo ACS 180 y su respectivo kit para procesamiento de ferritina por quimioluminiscencia que se encuentra en la Sección de Marcadores Tumorales y Drogas Terapéuticas del Laboratorio Central del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”.

Procedimiento de Recolección de Datos:

Una vez obtenida la aprobación del Comité de Bioética del Hospital de Niños “J. M de los Ríos” y posterior a la firma del consentimiento informado por los padres o representantes del niño considerado a ser incluido en el estudio, se inicio la recolección de los datos. Para determinar el estado de hierro en los casos y controles se tomaron los siguientes indicadores: Hemoglobina (Hb), Hematocrito (Hto), Volumen Corpuscular Medio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Media (HCM), Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM)) y niveles séricos de Ferritina.

Se procedió de la siguiente manera:

Casos:

En el lapso de tiempo establecido para el estudio acudieron a la Consulta de Neurología y a los Servicios de Triage y Emergencia del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” un total de 244 pacientes con crisis epilépticas febriles a quienes se les realizó la historia clínica según el formato preestablecido (la cual se incluyó en la historia general del Hospital) y se les solicitó, a través de una muestra obtenida por punción venosa los indicadores previamente citados; para la solicitud de estos paraclínicos debía haber transcurrido al menos un mes del evento febril. Se seleccionaron 52 casos que cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados.

Para la recolección final de los datos se procedió a la revisión de las historias clínicas, previamente elaboradas, en el Archivo General del Hospital.

Controles:

Se incluyeron 52 pacientes que acudieron a los Servicios de Niños Sanos y Consulta Externa del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” y que cumplieron con los criterios para ser considerados como controles. Se les elaboró la ficha de registro correspondiente y se les solicitaron los mismos exámenes de laboratorio que al grupo de casos; de igual forma para la solicitud de estos paraclínicos debía haber transcurrido al menos un mes del último episodio infeccioso.

Análisis Estadístico:

Los datos fueron procesados y luego analizados estadísticamente expresando las variables cualitativas en porcentajes y las variables cuantitativas en medidas de tendencia central (media aritmética, mediana y modo) y medidas de dispersión (desviación estándar y coeficiente de variación). Se aplicó la prueba t de Student para el análisis de variables cuantitativas con distribución normal y coeficientes de variación bajos; para el análisis de variables cuantitativas con distribución sesgada o asimétrica y coeficientes de variación altos se utilizó la prueba de Wilcoxon (no paramétrica). Se consideró un valor de $p < 0.05$ como nivel de significancia estadística.

RESULTADOS:

De los 52 pacientes que constituyeron el grupo de los casos, 34 (65,4%) fueron del sexo masculino y 18 (34,6%) del sexo femenino. En el grupo de los controles, la distribución de los pacientes fue igual para cada sexo (26 varones y 26 hembras).

En relación a la distribución por edad, en el grupo de casos se obtuvo un mayor número de pacientes menores de dos años, 34 (65,4%), 18 casos (34,6%) preescolares, la edad promedio fue de 19,8 meses (1,6 años). En el grupo de los controles, 17 (32,6%) fueron lactantes y 35 (67,4%) preescolares, con una edad promedio de 33,9 meses (2,8 años).

Todos los valores obtenidos en las pruebas de laboratorio realizadas, con excepción de la ferritina mostraron poca variabilidad en las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana y modo) tanto entre los pacientes del grupo de casos como en los del grupo control, siguiendo así una distribución normal. En consecuencia, se aplicó la prueba de t de Student para muestras independientes, obteniéndose que para un nivel de significancia de 0,05 las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cuadros N° 1, 2, 3, 4 y 5.

Al analizar los resultados de ferritina obtenidos para los grupos de casos y de controles, se observó una gran variabilidad entre los valores de ambos con un coeficiente de variación amplio (distribución asimétrica), por lo que se aplicó una prueba no paramétrica (prueba de Wilcoxon). Se evidenciaron valores de ferritina más bajos en el grupo de los

**Cuadro 1. Estadísticos básicos de los valores de Hemoglobina según grupos.
Hospital de Niños "J. M de los Ríos". (Enero 2004 – Septiembre 2005)**

Grupo	Media aritmética	mediana	Moda	Desviación estándar	Error estándar	Mínimo	Máximo	Sesgo	Coefficiente de variación
Casos	11,49	11,55	11,7	0,96	0,13	8,5	13,7	-0,22	8,36
Controles	11,35	11,5	11,5	1,16	0,16	7,9	13,9	-0,61	10,21

**Cuadro 2. Estadísticos básicos de los valores de Hematocrito según grupos.
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". (Enero 2004 – Septiembre 2005)**

Grupo	Media aritmética	Mediana	Modo	Desviación estándar	Error estándar	Mínimo	Máximo	Sesgo	Coefficiente de variación
Casos	36,18	36,10	33,10	2,70	0,37	30,80	43,00	0,10	7,48
Controles	36,47	36,75	34,50	3,23	0,44	27,20	44,20	-0,44	8,88

**Cuadro 3. Estadísticos básicos de los valores de Volumen Corpuscular Medio según grupos.
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". (Enero 2004 – Septiembre 2005)**

Grupo	Media aritmética	mediana	Moda	Desviación estándar	Error estándar	Mínimo	Máximo	Sesgo	Coefficiente de variación
Casos	77,75	77,25	74,80	7,11	0,98	62,00	93,00	0,09	9,14
Controles	77,39	77,50	75,50	5,34	0,74	64,90	90,90	-0,12	6,91

Cuadro 4. Estadísticos básicos de los valores de Hemoglobina Corpuscular Media según grupos. Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". (Enero 2004 – Septiembre 2005)

Grupo	Media aritmética	mediana	Moda	Desviación estándar	Error estándar	Mínimo	Máximo	Sesgo	Coefficiente de variación
Casos	24,69	24,55	28,00	2,80	0,38	17,10	32,00	-0,05	11,34
Controles	24,14	24,40	24,50	1,99	0,27	19,40	29,70	-0,04	8,26

Cuadro 5. Estadísticos básicos de los valores de Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media según grupos. Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". (Enero 2004 – Septiembre 2005)

Grupo	Media aritmética	mediana	Moda	Desviación estándar	Error estándar	Mínimo	Máximo	Sesgo	Coefficiente de variación
Casos	31,38	31,45	31,00	1,75	0,24	25,80	34,30	-0,65	5,58
Controles	31,27	31,25	31,60	1,36	0,18	28,90	34,80	0,46	4,37

**Cuadro 6. Estadísticos básicos de los valores de ferritina según grupos.
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". (Enero 2004 – Septiembre 2005)**

Grupo	Media aritmética	mediana	Moda	Desviación estándar	Error estándar	Mínimo	Máximo	Sesgo	Coefficiente de variación
Casos	23,31	20,75	10,10	15,42	2,13	3,70	78,00	1,35	66,17
Controles	54,25	30,00	13,00	79,30	10,99	6,90	395,30	3,39	146,15

casos siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0005$). (Cuadro 6).

De igual manera se aplicó la prueba de Wilcoxon para comparar los valores de ferritina entre varones y hembras del grupo de casos, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa ($p=0,28$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó en el grupo de los casos, que dos tercios de los pacientes fueron varones, esto guarda relación con lo reportado en la literatura internacional donde se describe mayor proporción de crisis epilépticas febriles en el sexo masculino, no conociéndose la causa precisa de ello. De igual manera, esta investigación demostró en el grupo de casos la mayor ocurrencia de crisis febriles en niños menores de 2 años, que coincide con la edad de mayor incidencia de las crisis febriles en la infancia.

En la presente investigación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de Hb, Hto e índices hematimétricos entre los pacientes del grupo de casos y controles. No obstante, los niveles séricos de ferritina fueron significativamente más bajos en el grupo de los casos. Esto guarda gran similitud con los resultados obtenidos por Daoud y colaboradores(21) quienes publicaron un estudio en el cual evaluaron 75 niños admitidos al departamento de Pediatría de los Hospitales Princesa Rania y Rey Hussein de Jordania que consultaron por una primera crisis febril; como grupo de referencia evaluaron 75 niños que fueron hospitalizados por enfermedad febril sin crisis. Se les determinó hemoglobina, VCM, HCM y ferritina sérica, encontrando que el valor de ferritina fue significativamente más bajo en los casos con primera crisis febril que en los controles, hallazgo similar al observado en el presente estudio; los niveles medios de hemoglobina, VCM y HCM fueron más bajos en los casos pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

De igual forma, en los estudios de Naveed-ur-Rehman y Billoo (23), publicados más recientemente, se incluyeron 60 pacientes con enfermedad febril con o sin crisis epilépticas y se dividieron en dos grupos: niños con crisis febriles (casos) y niños sin crisis febriles (controles). A estos pacientes se les determinó hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM y ferritina sérica demostrando diferencias estadísticamente significativas en los valores de Hb, Hto, VCM y HCM entre los casos y controles siendo la anemia por deficiencia de hierro más frecuente en los casos; esto difiere de lo observado en nuestro estudio donde sólo se demostró alteración en los depósitos de hierro (ferritina) sin alteración de los índices hematimétricos ni anemia.

Por otra parte, considerando la mayor proporción de pacientes del sexo masculino en el grupo de los casos, se procedió a analizar estadísticamente si el sexo se relacionaba con los valores de ferritina sérica más bajos hallados en

ese grupo; sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de ferritina de hembras y varones, por lo cual se infirió que el sexo no guardó relación con el nivel de ferritina sérica.

CONCLUSIONES

- Las crisis epilépticas febriles constituyen un motivo importante de consulta en la edad pediátrica.
- En el presente estudio hubo predominio de las crisis epilépticas febriles en el sexo masculino.
- Las crisis epilépticas febriles resultaron mas frecuentes en niños y niñas menores de dos años de edad.
- No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito e Índices Hematimétricos entre los pacientes con crisis epilépticas febriles y los controles.
- Los niveles de Ferritina sérica fueron significativamente más bajos en el grupo de los casos que en el grupo control, lo cual sugiere que la depleción de las reservas de hierro podría relacionarse con una mayor probabilidad de presentar crisis epilépticas febriles en la infancia.

REFERENCIAS

1. Knudsen, FU. Febrile seizure: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000;41(1):1-15.
2. Jiménez L, Mata M, Ravelo M, Vélez P, Ramírez E. Valor del EEG en niños con convulsiones febriles. Riesgo de recurrencia y de epilepsia. Estudio prospectivo 1985-1995. Trabajo libre presentado en las X Jornadas Científicas del Hospital Vargas y III Jornadas Científicas de la Escuela de Medicina "J. M. Vargas". Caracas, abril 1995.
3. Jiménez L, Aguilera M, Sánchez A, Mata G, Ravelo M. Predictores de recurrencia en niños con convulsiones febriles: edad, antecedentes familiares de convulsiones y crisis atípicas. Estudio prospectivo 1985-1995. Trabajo libre presentado en las X Jornadas Científicas del Hospital Vargas y III Jornadas Científicas de la Escuela de Medicina de la Escuela de Medicina "J. M. Vargas". Caracas, abril 1995.
4. Jiménez L, Ordóñez A, Mata G, Ravelo M, Vidal M. Predictores de epilepsia en niños con convulsiones febriles: crisis complejas, antecedentes familiares de epilepsia y crisis recurrentes. Estudio prospectivo 1985-1995. Trabajo libre presentado en las X Jornadas Científicas del Hospital Vargas y III Jornadas Científicas de la Escuela de Medicina de la Escuela de Medicina "J. M. Vargas". Caracas, abril 1995.
5. Bautista N, Chacón E, Díaz I. Convulsiones febriles en el Hospital "Dr. Leopoldo Manrique Terrero". Caracas, Enero 1993-Abril 1998. *Arch Venez Puer Ped* 1999;62:62-67.
6. Hirtz D. Febrile seizure. *Pediatr Rev* 1997;18(1):5-9.
7. Ripio A, Borbujo S. Convulsiones febriles. Protocolo diagnóstico-terapéutico. *Bol Pediatr* 2000; 40:68-71.
8. Bosch V, Layrisse M, Méndez Castellano H. Bioquímica. En. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. H. Méndez Castellano (editor). Ministerio de la Secretaria. Fundacredesa. Editorial Técnica Salesiana. Caracas, 1996. Tomo III.p. 1277.
9. Taylor PG, Martínez-Torres C, Méndez Castellano H, Bosch

- V, Leets I, Tropper E, Layrisse M. The relationship between iron deficiency and anemia in Venezuelan children. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:215-218.
10. Panamerican Health Organization. Improving the health of the people of the Americas. Venezuela. Basic Country Health Profiles. Washington, 1992. Comentado en: *Bol Hosp Niños* 2005;41:19-26.
 11. Hernández Y, Rivas S. Perfil Nutricional de Venezuela. Instituto Nacional de Nutrición. Caracas 1999. Comentado en: *Bol Hosp Niños* 2005;41:19-26.
 12. Soyano A, Gómez M. Participación del hierro en la inmunidad y su relación con las infecciones. *Arch Lat Nutr* 1999;49(2S): 40S-45S.
 13. Chen Q, Beard JL, Jones BC. Abnormal brain monoamine metabolism in iron deficiency anemia. *J Nutr Biochem* 1995;6:486-493.
 14. Pinero DJ, Connor JR. Iron in the brain: An important contributor in normal and disease states. *Neuroscientist* 2000;6:435-453.
 15. Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia* 1996;17:83-93.
 16. Taneja V, Mishra KP, Agarwal KN. Effect of maternal iron deficiency on GABA shunt pathway of developing rat brain. *Indian J Exp Biol* 1990; 28:466-469.
 17. Worwood M. Regulación del metabolismo del hierro. *Anales Nestlé* 1995; 53:1-10.
 18. Aliendres O, Bustamante C. Anemias nutricionales. En: G. Henríquez G, M. Landaeta, E. Dini (editores). *Nutrición en Pediatría*. CANIA., Calygraphy, C.A, Caracas;1999:297-312.
 19. Kobrinsky N, Yager JY, Cheang MS, Yatscoff RW, Tenenbein M. Does iron deficiency raise the seizure threshold? *J Child Neurol* 1995; 10(2):105-109.
 20. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D'Apuzzo A et al. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case control study in children under 2 years. *BMJ* 1996; 313:343-345.
 21. Daoud A, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S. Iron status: A possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43(7):740-743.
 22. Auvichayapat P, Auyichayapat N, Jedsrisuparp A, Thinkhamrop B, Sriroj S. Incidence of febrile seizures in the thalassemic patients. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:970-973.
 23. Naveed-ur-Rehman, Billoo AG. Association between iron deficiency anemia and febrile seizures. *J Coll Physic Surg Pak* 2005;15:338-340.