

ESPASMO DEL SOLLOZO

Dr. Ricardo Bernztein

INTRODUCCION

El espasmo del sollozo (ES) es un fenómeno común de la clínica pediátrica. Dramático y recurrente, ocurre en niños normales y sanos. Su incidencia difiere en las distintas publicaciones debido a su intensidad variable. En uno de los primeros estudios prospectivos realizados, se encontraron 225 casos con historia compatible con ES, sobre 4980 madres entrevistadas, mostrando una frecuencia del 4,6% de la población infantil, de las formas severas¹. Cuando se consideran las formas leves la prevalencia del ES llega al 27%^{2,3}. Desde Lombroso se reconocen 3 diferentes tipos de ES basados en la coloración del niño durante el evento, el pálido, el cianótico y el mixto¹. Ellos presentan distintos mecanismos fisiopatológicos.

En el ES pálido, el sollozo representa el componente menor del evento. Es un equivalente del síncope vasovagal en los lactantes y niños de primera infancia, debido a un trastorno del sistema nervioso autónomo⁴. Consiste en el síncope o pérdida de conocimiento que sigue a factores precipitantes como estrés emocional, temor, dolor, ayuno, posición de pie. En los lactantes suele existir el antecedente de un trauma o injuria (frecuentemente cefálico).

Los pródromos del síncope consisten en mareos, visión borrosa, palidez intensa, sudoración, náuseas, produciéndose una súbita e inesperada pérdida de conciencia. Existe un fenómeno de hipotensión sistémica (respuesta vasodepresora), y bradicardia o asistolia (respuesta cardioinhibidora). Representa un 19-22% de los ES.

En el ES cianótico (64-62% de los ES) la caracte-

terística fundamental es el rápido desarrollo de la cianosis que resulta de una compleja interrelación entre la hiperventilación seguida de una apnea espiratoria, el aumento de la presión intratorácica y mecanismos pulmonares intrínsecos. Está caracterizado por llanto enérgico desencadenado por frustraciones que llevan a una apnea espiratoria (grado 1) con rápida cianosis (grado 2), eventual pérdida del conocimiento (grado 3) y convulsiones de convulsiones presentación infrecuente (grado 4).

El 19-24% de los ES son mixtos o inclasificables.

Cuando sólo existe cambio de coloración se considera ES *simple*, mientras se considera *severo* cuando hay pérdida de conciencia con cambios en el tono postural⁵.

La edad de ocurrencia más frecuente es entre los 6 meses y los 4 años. El 90% de los casos ha tenido su primer ES antes de los 2 años, edad en que se da el pico de frecuencia. Prácticamente todos los casos han cesado a los 7 u 8 años⁵. La anemia y la fiebre son reconocidos factores que contribuyen al ES.

Es necesario diferenciar el ES de distintos cuadros. Las *convulsiones epilépticas* son el principal diagnóstico diferencial. En éstas, los cambios en el tono muscular y postura son previos a los cambios de coloración, y no se desencadenan por llanto o injuria. En algunas oportunidades en lactantes las convulsiones epilépticas se pueden manifestar como apneas o crisis de hipoxemia⁶. En éstas el EEG crítico es patológico y las crisis ceden con terapia anticonvulsivante. En casos dudosos el videoelectroencefalograma es de ayuda. Cuando en el ES se producen convulsiones, definidas por Stephenson como convulsiones anóxicas⁷, estas dependen de una depresión súbita de la función de

una población de neuronas debido a isquemia o asfíxia. En contraste las convulsiones epilépticas se deben a una descarga excesiva de una población de neuronas².

El espasmo pálido, en el que el síncope se produce después de un traumatismo craneano, se confunde frecuentemente con complicaciones intracraniales debidas al antecedente del traumatismo. El síncope ortostático, la apnea, los tumores ocultos del SNC, las malformaciones ocultas del SNC como el Arnold Chiari, la disautonomía familiar, el síndrome de Rett, el reflujo gastroesofágico, las arritmias cardíacas constituyen otros diagnósticos diferenciales. El síndrome del QT prolongado si bien infrecuente, es una causa potencialmente maligna de convulsiones anóxicas⁹. El síncope o las convulsiones son inducidos por taquicardia ventricular o asistolia secundarios al ejercicio, excitación, injuria o miedo. Se recomienda para descartar este cuadro realizar un ECG en todo paciente con ES. Sin embargo, la historia natural y secuencia típica caracterizan el ES y hacen rara vez necesarios exámenes complementarios como el EEG o imágenes cerebrales.

Es interesante que las primeras publicaciones sobre el ES son del siglo XIX como las de Rilliet et Barthez de 1843 o la de Meigs de 1848. Posteriormente se realizaron numerosos trabajos clínicos y poblacionales de gran jerarquía hasta 1970 (Bridge, 1943; Gastaut, 1958; Gauk, 1963; Lombroso, 1967; Laxdal, 1969). Desde entonces y hasta 1990 hubo una ausencia de publicaciones de igual jerarquía y también falta de controversias acerca del ES. En la presente década existe un resurgir del tema, con nuevas hipótesis y miradas que enriquecen su interpretación.

El objetivo de esta revisión es repasar estas nuevas perspectivas en un intento de actualizar el tema. Las *controversias* sobre el ES cianótico se producen en la caracterización de la hipoxemia, de su fisiopatología y pronóstico.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Desde las clasificaciones neurológicas el ES es considerado un trastorno paroxístico no epiléptico.

Lombroso y Lerman proponen una combinación de factores en el origen del ESC como: 1- llanto enérgico que origina hipocapnia e isquemia cerebral; 2- apnea e hipoxemia; 3- aumento de la presión intratorácica por espasmo espiratorio; 4- disminución del volumen minuto cardíaco; 5- hipoflujo cerebral secundario¹.

Stephenson explica la cianosis como resultado de bajos volúmenes pulmonares con un rápido consumo de oxígeno y reafirma el concepto clásico acerca de la benignidad de él, basándose en el accionar de un mecanismo de feedback que permite una recuperación automática del episodio^{7,10}.

Para este autor, tanto el ESC como las convulsiones anóxicas reflejas, son cuadros benignos, en los cuales la función principal del médico es transmitir tranquilidad a la familia comunicando que estos ataques, a pesar de parecer terribles, no presentan mayor riesgo de muerte o secuelas. Considera que es necesario diferenciar los cuadros antes nombrados de otros episodios sincopales que presentan gran riesgo de morbimortalidad como las taquiarritmias ventriculares, la enfermedad del nódulo sinusal o el ahogamiento.

Fejerman ubica el ESC entre los trastornos paroxísticos no epilépticos³. A éstos los define por su origen cerebral, pero con mecanismos distintos a los fenómenos epilépticos. De hecho los EEG realizados a los niños con ES son normales. Son síntomas episódicos, de aparición brusca y de breve duración. Reafirma el buen pronóstico y por ende la necesidad de transmitir tranquilidad a los padres. Entre otros factores condicionantes considera al ES dentro de la patología psicósomática.

El síncope y la asistolia

El síncope en niños y adolescentes se caracteriza por pérdida de conocimiento. Sus factores precipitantes son estrés emocional, temor, dolor, ayuno, posición de pie. Presenta pródromos como mareos, visión borrosa, palidez intensa, sudoración, náuseas. Su comienzo es abrupto, generalmente cuando el paciente se encuentra de pie. Se caracteriza por fenómenos de hipotensión sistémica (respuesta vasodepresora), y bradicardia o asistolia (respuesta cardioinhibidora)¹¹. El ES pálido es un equivalente del síncope vasovagal en los lactantes y niños de primera infancia⁴. A diferencia del ESC, no es la hipoxemia el mecanismo que origina la pérdida de conocimiento. La asistolia fue reproducida en estos niños comparando la respuesta a la compresión ocular con un grupo control¹. La compresión ocular provocó convulsiones en 176 pacientes, 24 de los cuales presentaron EEG normales y cuadro clínico compatible con ES¹². Con registros EEG, ECG y neumográficos simultáneos dividieron los pacientes en tres grupos. El primero tenía intensa cardioinhibición, poco efecto cardíaco y color "pálido". El segundo grupo con intensa inhibición respiratoria y pequeño efecto cardíaco fue el grupo "cianótico". Un tercer grupo fue mixto.

Un estudio reciente evalúa la arritmia respiratoria sinusal en niños con ES severo cianótico y pálido. Concluye que no hay diferencias significativas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca entre los niños con ES cianótico y los controles. En cambio los niños con ES pálido presentaban una marcada disminución de la variabilidad en la arritmia sinusal respiratoria que sería debida a una disregulación autonómica causada por una disfunción central parasimpática¹³.

Enfoque psicossomático

Las primeras investigaciones sobre el ES, lo atribuyeron a causas psicosociales prevaleciendo la opinión de que este tenía un componente voluntario. Si bien actualmente no se sigue considerando al ES como voluntario, existe la opinión de que los niños con espasmos son más desobedientes, caprichosos, agresivos y muchos padres consideran que los niños usan el ES para obtener mayor atención. De hecho el ES está desencadenado por llanto enérgico.

Fejerman refiere que la conformación psicológica y emocional del niño y su familia son los factores más significativos condicionantes del ES. Resalta también que el ES introduce nuevas variantes dentro de las relaciones intrafamiliares porque generan situaciones de ansiedad por temor a nuevos episodios y fantasías de muerte. Se establece así un círculo vicioso donde niños con rabieta tienen ES, generan mayor ansiedad en los padres, ellos establecen mal los límites, lo que genera un incremento en las rabieta³.

Kreisler, Soulé y Fain¹⁴ elaboran una serie de hipótesis acerca del ES desde perspectivas pediátricas y psicoanalíticas. Se basan en observaciones clínicas encaradas en el marco de la evolución psicológica de los niños y su caracterización por el narcisismo materno. Conciben cada trastorno funcional como producto del disfuncionamiento de la diada, estructurada progresivamente por la relación madre-hijo. Definen como el objeto de la clínica psicossomática a las enfermedades físicas en cuyo determinismo o evolución influyen factores psíquicos o conflictivos. Excluyen de esta manera a las consecuencias psíquicas de las enfermedades somáticas. Resaltan la situación relacional específica en que el ES sobreviene en cada niño, condicionando reacciones complejas en los adultos frente a los que se produce, generalmente la madre. El ES aparece como una ruptura brusca de un sentimiento displacentero, el origen de la rabieta es un obstáculo que se opone a la realización de un deseo. La pérdida de conciencia borra un estado afectivo doloroso y el ambiente que lo provocó. Describen a los niños con ES cianótico como enérgicos y activos, con tendencia a reaccionar de manera colérica y opositora. En cambio los niños con la forma pálida son más miedosos, emotivos, tímidos y pasivos. Asocian al ES con otros trastornos funcionales de la infancia como la anorexia y el insomnio. Soulé da al ES el valor de una manifestación autoerótica que culmina en una descarga orgásmica, que palia cierta insatisfacción en la relación madre-hijo. Relacionan a la forma pálida con las reacciones que presentan ciertas especies animales frente a una agresión, cuando simulan estar muertos.

En un trabajo prospectivo con 32 niños con ES y 42 casos control se realizó un cuestionario a pa-

dres y se aplicaron encuestas validadas (Child Behavior Checklist y Revised Child Behavior Profile). Ninguna característica conductual pudo identificar a los niños con ES. No se encontraron correlaciones entre la frecuencia de los espasmos en los niños con características de personalidad, perfiles conductuales y ningún score aplicado¹⁵. Si bien los berrinches preceden frecuentemente a los espasmos y los padres tienden a prestarle más atención por tal motivo a dichos berrinches, estos no fueron más frecuentes entre los niños con ES, que en la población control. Por lo tanto concluyen que los ES son fenómenos reflejos, no voluntarios, y que no se relacionan con ninguna dificultad emocional.

Trastorno del control cardiorrespiratorio

Kahn, en un estudio prospectivo con casos control, investigó la presencia de desórdenes respiratorios durante el sueño en 71 niños que presentaban ES, cianótico, pálido y mixto¹⁶. La fragmentación del sueño, la sudoración, el sueño no REM e indeterminado, el ronquido durante el sueño, el número y la duración de apneas obstructivas fue mayor en el grupo de niños con ES. La frecuencia de apneas centrales no presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños con ES y el grupo control. Las apneas obstructivas que presentaron los niños con ES fueron generalmente breves y no estuvieron acompañadas por bradicardia o desaturación de oxígeno significativas. Postula que un mecanismo común, que probablemente depende del sistema nervioso autónomo, determina en estos niños la obstrucción respiratoria, tanto del sueño como de la vigilia.

Hunt¹⁷, en una editorial en el J. of Pediatrics, muestra que al relacionar Kahn el ESC con las apneas obstructivas del sueño, sitúa el ES entre los trastornos del control cardiorrespiratorio. Éstos incluyen las apneas del prematuro, las apneas de la infancia o ALTE (*apparent life threatening events*), las apneas obstructivas del sueño y el síndrome de hipoventilación alveolar¹⁸. Todas estas entidades que estarían incluidas entre las disfunciones del sistema nervioso autónomo, se superponen unas con otras y requieren criterios diagnósticos más estrictos que los existentes. Al documentar una relación del ES con los trastornos del control respiratorio, realiza un profundo cambio con el enfoque tradicional que ubicaba el ESC entre los problemas eminentemente neurológicos.

Rol del shunt intrapulmonar

¿Por qué la rápida aparición de la cianosis en el ES cianótico? El desarrollo y la severidad de la hipoxemia se producen en los primeros 10 segundos del episodio, tres veces más rápido que cuando la hipoventilación alveolar es causada por un cuerpo extraño en las vías aéreas superiores. ¿Cuál

es el riesgo de la hipoxemia súbita? Si la intensidad de la hipoxemia puede producir pérdida del conocimiento y convulsiones, podría también ocasionar lesión cerebral.

Poets, Southal y Samuels consideraron en conjunto las apneas del prematuro, de la primera infancia y los ES severos dentro de los episodios hipoxémicos^{19,20}. La extrema rapidez del desarrollo de la cianosis en algunos episodios, la presencia de cianosis a pesar de continuar en ocasiones los movimientos respiratorios, las diferencias en la velocidad de desaturación en diferentes cuadros de apnea, la presencia de apneas obstructivas en niños con by-pass de la vía aérea superior y evidencias del comienzo simultáneo de la cianosis con la apnea hicieron postular otros mecanismos, como el *shunt sanguíneo intrapulmonar* derecha izquierda en la génesis de la hipoxemia. El shunt intrapulmonar podría deberse a trastornos en la relación ventilación perfusión, flujo pulmonar por apertura de canales no ventilados y dificultades en la difusión del oxígeno.

La cianosis del espasmo del sollozo se debería a una apnea espiratoria prolongada y shunt intrapulmonar, relacionándolo con el mecanismo fisiopatológico atribuido también por ellos a la muerte súbita^{21,22}. Históricos estudios, como el de Lomboso¹, presentaron un seguimiento del 50% de los niños, por lo que se pudo no haber detectado casos de secuelas o muerte. Un estudio poblacional prospectivo de Southall et al acerca de muerte súbita e inesperada en niños de 1 a 5 años de edad²³, sobre 9856 niños controlados, encuentra 276 casos de ES cianótico (2,8%) y tres casos de muerte relacionados con episodios de hipoxemias súbitas. Por ello los autores recomiendan no subestimar los casos de ES cianótico severo, casos de recurrente pérdida de conciencia o edad menor de 6 meses. Sin embargo estos casos han sido objeto de controversia y han sido discutidos individualmente en otras publicaciones^{10,22}.

La anemia

En 1963, Holowach et al, demuestran en un estudio retrospectivo, que los niños con ES severo tenían niveles de hemoglobina significativamente más bajos que los niños de un grupo control²⁴. Consideraron que la anemia disminuía la tensión cerebral de oxígeno, lo que los tornaba más susceptibles a los eventos que llevan al síncope. A partir de allí otros estudios corroboraron²⁵ y mientras otros no confirman dichos resultados. En 1990 un trabajo de la India prospectivo demostró que los niños con ES tenían más bajos niveles de hemoglobina, hierro sérico y saturación de la transferrina que un grupo control²⁶. La irritabilidad de los niños con deficiencia de hierro está ampliamente demostrada, siendo este un factor que puede desencade-

nar los episodios de ES, al existir mayor número de circunstancias en las que el niño llora. Si bien la anemia puede ser un factor de riesgo adicional para ES en ciertos niños, podría no ser el factor significativo que causa el ES. Las anemias por causas diferentes que la carencia de hierro también tienen un efecto en los ES y su corrección disminuye la frecuencia de los espasmos²⁷.

Con el objetivo de investigar la efectividad de la terapia con hierro en el tratamiento de los ES, Daoud et al, realizaron un trabajo prospectivo en el que demostraron que el grupo de niños con ES tratados con hierro redujeron en forma significativa el número de espasmos (88%) en comparación al grupo placebo (6%)²⁸. Existió una correlación entre la mejoría del ES y la de los índices hematimétricos en el grupo tratado con hierro. Si bien los niños con deficiencia de hierro fueron los más beneficiados por la terapia, también lo fueron los niños con ES sin dicha deficiencia. Concluyen que la deficiencia de hierro es uno de los trastornos subyacentes principales en el ES. El mecanismo por el cual la deficiencia de hierro desencadena el ES todavía no es conocido. El hierro es importante en el metabolismo catecolaminérgico y en la función de varias enzimas y neurotransmisores del sistema nervioso central, de hecho la edad pico de los ES coincide con la edad de mayor frecuencia de la anemia ferropénica. El trabajo mencionado es útil para el pediatra, ya que él puede no sólo tranquilizar a los padres, sino también administrar un tratamiento para el ES²⁹. La corrección de la anemia con ferrotterapia fue más efectiva en los casos de ES cianótico que pálido³⁰.

La herencia

En la práctica clínica son conocidos los antecedentes familiares de síncope y de ES en los niños que los padecen. El ES fue observado en el 20 a 30% de las familias con niños con ES severos, contra un 11% de incidencia familiar de ES en una población control¹. DiMario y Sarfarazi evaluaron la predisposición genética subyacente en niños con ES a través del análisis prospectivo de la genealogía familiar³¹. Para calcular la frecuencia y el patrón de transmisión del ES en una muestra de 57 casos se estableció un método de estudio por análisis de cada caso y de su genealogía. Estos resultados sugieren que se trataría de una condición autosómica dominante con penetrancia o expresión incompleta. Debido a la existencia de familias sin historia compatible, también habría casos no hereditarios o que podrían expresar una penetrancia reducida de su condición genética. Algunos niños con ES cianótico predominante padecieron ES ocasionalmente pálido, y casos pálidos y cianóticos fueron hallados en una misma familia, por lo que ambos serían variantes fenotípicas de un mismo mecanis-

mo fisiopatológico subyacente (disregulación autonómica).

TRATAMIENTO

La explicación del fenómeno y tranquilización de los padres constituye el principal estadio del tratamiento^{7,10}. Esto es especialmente valedero para los casos leves y en edades típicas, pero para los ES severos o en edades atípicas se deberían establecer controles más rigurosos²². A pesar de que el ES no es voluntario sino reflejo, la ansiedad exagerada de los padres puede enseñar al niño a manejar con el llanto a los padres⁵. También es aconsejable intentar evitar en la medida de lo posible los desencadenantes en un niño que no puede manejar su llanto, ya que este puede derivar en síncope y convulsiones.

Se debe colocar al niño en posición supina y lateral y limpiar la cavidad oral, con el objetivo de evitar la aspiración y proteger la cabeza, además de mejorar la circulación cerebral, como enseña la mesa del Tilt-Test en los cuadros sincopales de los niños mayores. Hay que evitar las maniobras de resucitación, ya que han sido responsabilizadas por la muerte por aspiración en algunos casos^{5,23}.

Se justifica realizar un dosaje de hemoglobina a todos los niños con ES²⁷, aunque también se demostró que la ferroterapia es útil aún sin deficiencia de hierro²⁸.

La medicación anticonvulsivante, como prevención del ES no ha sido útil. En un trabajo que documenta casos de status epiléptico secundario al ES, la medicación anticonvulsivante no sirvió para prevenir el ES ni las convulsiones³², mientras otras publicaciones refieren que los anticonvulsivantes podrían atenuar las convulsiones prolongadas, aunque los ES continuarían produciéndose⁸.

Ha sido positivo el tratamiento oral con sulfato de atropina en ciertos casos de ES pálido^{5,8,10}. También se ha ensayado con escopolamina transdérmica, teofilina oral y colocación de marcapasos⁵. Todas estas medicaciones fueron cuidadosamente administradas a pacientes muy seleccionados.

En un estudio prospectivo controlado con placebo se demuestra la eficacia y seguridad del piracetam a 40 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante un período de 2 meses³³.

A niños que escapan a la historia habitual esperable del ES, ya sea por ser menores de 6 meses, presentar hipoxemias muy severas o convulsiones frecuentes habría que monitorearlos y se puede colocar presión positiva continua de la vía aérea²².

Los pacientes que concurren al Hospital Garrahan son evaluados en orientación médica. Desde allí son derivados Servicio de Mediano Riesgo, donde se atienden en un promedio de 180 casos anuales de ES que consultan por primera vez.

En Mediano Riesgo los pacientes son atendidos

por un clínico pediatra. En caso de requerir una consulta especializada, lo que sucede en un 20% de los casos, ya sea con un neurólogo o con un cardiólogo, ésta es solicitada desde dicho consultorio.

CONCLUSIONES

La fisiopatología del ES es multifactorial y heterogénea. Involucra una disfunción difusa del sistema nervioso autónomo. En algunos niños predomina la cardioinhibición central mediada a través del vago (ES pálido), mientras en otros predomina la inhibición respiratoria (ES cianótico). La hipoxemia extrema y precoz se explica en ciertos casos por shunt intrapulmonar. La anemia juega un rol facilitador del ES. Todos estos mecanismos se desarrollan bajo influencia genética, sin que se hayan detectado factores emocionales que los desencadenaran. La pregunta que titula el editorial del Journal of Pediatrics "Espasmo del sollozo: ¿esperando la inhalación, esperando la sístole, o esperando la ferroterapia?" señala que aún se deben esperar las respuestas que mejoren su abordaje²⁹.

REFERENCIAS

1. Lombroso C; Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-81.
2. Bridge EM, Livingston S, Tietze C. Breath holding spells: their relationship to syncope, convulsions, and other phenomena. *J Pediatr* 1943;23:539-61.
3. Fejerman N, Fernandez Alvarez F. Neurología Pediátrica. Editorial Médica Panamericana, Argentina. 2da edición 1997.
4. Di Mario FJ; Claire M; Chee RN; Berman PH. Pallid breath-holding spells. Evaluation of the autonomic nervous system. *Clinical Pediatrics* 1990;29(1):17-24.
5. DiMario FJ. Breath holding spells in childhood. *Am J Dis Child.* 1992;146:125-31.
6. Hewerton J; Poets CF; Samuels MP; y col. Epileptic Seizure-Induced Hypoxemia in Infants with Apparent Life-Threatening Events. *Pediatrics* 1994;94:148-156.
7. Stephenson JBP. Fits and faints. London. Mac Keith Press/Blackwell Scientific Publication 1990.
8. Brenningstall GN. Breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 1996;14:91-7.
9. Franklin WH, Hickley RW. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:355.
10. Stephenson JBP. Blue breath holding is benign. *Arch Dis Child* 1991;66:255-58.
11. Hannon DW; Knilians TK. Syncope in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr* 1993;23:358-84
12. Gastaut H, Gastaut Y. Electroencephalographic and clinical study of anoxic convulsions in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:607-20.
13. DiMario FJ Jr, Bauer L, Baxter D. Respiratory sinus arrhythmia in children with severe cyanotic and pallid breath-holding spells. *J Child Neurol* 1998;13(9):440-2.
14. Kreisler L, Fain M, Soulé M. El niño y su cuerpo. Estudios sobre la clínica psicósomática en la infancia. Amorrortu editores. Argentina, 1977.
15. DiMario FJ, Burleson JA. Behavior profile of children with severe breath holding spells. *J Pediatr* 1993;122:488-91.
16. Kahn A; Rebuffat E. Brief airway obstructions during sleep in infants with breath-holding spells. *J Pediatr* 1990;117:188-93
17. Hunt CE. Relationship between breath-holding spells and cardiorespiratory control: A new perspective. *J Pediatr* 1990;117:245-47.
18. Carrol J, Marcus C, Loughlin G. Trastornos del control respiratorio en lactantes y niños. *Pediatrics* in review 1993;14 (2):51-69.
19. Poets CF; Samuels MP; Southall DP. Potential role of intrapulmonary shunting in the genesis of hypoxaemic episodes in infants and young children. *Pediatrics* 1992;90:385-91.
20. Southall DP; Samuels MP; Poets CF. Prolonged expiratory apnea and intrapulmonary shunting. En: Beckerman B, Brouillette B, Hunt CE, eds. *Respiratory Control Disorders In Infants and Children.* Baltimore MD: Williams & Wilkins; 1992:242-251.

21. Southall DP; Samuels MP; Talbert DG. Recurrent cyanotic episodes with severe arterial hypoxaemia and intrapulmonary shunting: a mechanism for sudden death. *Arch Dis Child* 1990;65:953-61.
22. Samuels MP; Talbert DG; Southall DP. Cyanotic breath holding and sudden death. *Arch Dis Child* 1991;66:257-9.
23. Southall DP, Stebbens B, Shinebourne EA. Sudden and unexpected death between 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 1987;62:700-5.
24. Holowach J, Thurston DL. Breath holding spells and anemia. *N Engl J Med* 1963;268:21-3.
25. Poets CF; Samuels MP; Wardrop CAJ; Picton-Jones E; Southall DP. Reduced haemoglobin levels in infants presenting with apparent life-threatening events-a retrospective investigation. *Acta Paediatr* 1992;81:319-21.
26. Bhatia MS, Singhal PK, Dhar NK, Nigam VR, Malik SC, Mullick DN. Breath holding spells: an analysis of 50 cases. *Indian Pediatr* 1990;27:1073-9.
27. Colina KF, Abelson HT. Resolution of breath holding spells with treatment of concomitant anemia. *J Pediatr* 1995;126:395-7.
28. Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath holding spells. *J Pediatr* 1997;130:547-50.
29. Hannon DW. Breath holding spells: Waiting to inhale, waiting for systole, or waiting for iron therapy? *J Pediatr* 1997;130:510-2.
30. Mocan H, Yildiran A, Orhan F, Erduran E. Breath-holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child* 1999;81:261-2.
31. DiMario FJ, Sarfarazi M. Family pedigree analysis of children with severe breath holding spells. *J Pediatr* 1997;130:647-51.
32. Emery ES. Status epilepticus secondary to breath holding and pallid syncopal spells. *Neurology* 1990;40:859.
33. Donma MM. Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 1998;18:41-5.