

5. Principales hipótesis y teorías patogénicas del SMSL

E. Pérez González¹, M.C. Hernández Rodríguez²,
A.R. Marrero García³

¹Pediatra. Jefe de Sección de Neonatología. ²Pediatra. Médico Adjunto-F.E.A. Sección de Neonatología. ³Residente de Pediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) es el diagnóstico atribuido a la muerte repentina de un niño de menos de un año de edad que carece de explicación tras una investigación completa, que incluye la práctica de la autopsia, el estudio del entorno donde ha ocurrido el fallecimiento, la revisión de los síntomas o afecciones que padeció el niño antes de la muerte, así como cualquier otro dato del historial clínico⁽¹⁾.

Esta definición significa que el diagnóstico de SMSL se establece por exclusión, cuando no encontramos una causa que justifique el fallecimiento repentino de un lactante, por lo que es necesaria una profunda investigación de cada caso de muerte súbita del lactante a fin de esclarecer y orientar las causas de la misma⁽²⁾. Muchos de los estudios realizados durante las últimas décadas encaminados a intentar explicar la etiopatogenia del SMSL han servido para encontrar factores y situaciones de riesgo en relación con el SMSL, así como para demostrar procesos patológicos que explican algunas de las muertes repentinas de un lactante «aparentemente sano».

Estos estudios han permitido un descenso significativo de las muertes achacables al SMSL en base a:

- El reconocimiento de factores de riesgo para el SMSL y la adopción de medidas preventivas (el ejemplo más claro lo constituyen la efectividad demostrada de las campañas «*back to sleep*» de concienciación respecto al cambio de la postura de los lactantes al dormir).
- También porque el número de niños que mueren de causas naturales no explicadas ha disminuido gracias a:
 - Las mejoras sanitarias que han permitido un diagnóstico y tratamiento más precoz en la patología del lactante.
 - La mejor identificación y diagnóstico, incluidos los procedimientos y estudios *post-mortem*, de procesos patológicos que producen muertes repentinas en el lactante, anteriormente atribuidas al SMSL, lo que ha hecho aumentar la proporción de muertes súbitas del lactante de causa «explicable»⁽³⁾.

Dentro de estas causas explicables es necesario reseñar la importancia de la in-

investigación exhaustiva de la muerte del niño, incluidos los estudios *postmortem*, a fin de identificar causas «no naturales» del fallecimiento. Varios autores^(4,5) apoyan la idea de que es probable que muchos de los niños que aún se diagnostican de SMSL sean realmente asesinatos que quedan sin aclarar. Así Meadow⁽⁴⁾ estudia a 81 niños diagnosticados inicialmente de SMSL (42) o fallecimiento por otras causas naturales (29), en los que más tarde pudo demostrarse que la muerte había sido provocada, en la mayoría de los casos por asfixia, siendo habitualmente la madre la responsable de ello.

A lo largo de los años se han sugerido múltiples hipótesis sobre los posibles mecanismos que originan el SMSL y se han identificado diversos factores de riesgo^(6,7) (dormir boca abajo, colchones blandos en la cuna, sobrecalentamiento, madre fumadora, lecho compartido, recién nacido pretérmino o bajo peso, etc.).

Actualmente la mayoría de los autores reconocen para el SMSL una etiología multifactorial, pudiendo considerar que quizás no debiera entenderse como una entidad patológica independiente sino el resultado final de procesos diversos. También es posible que diferentes causas se combinen para llegar a una vía final común que conduce al lactante a la muerte.

Dentro de las múltiples hipótesis que se han enunciado para explicar el SMSL clásicamente han encontrado un mayor arraigo aquellas que aluden a un origen respiratorio, cardiovascular o nervioso por disfunción del tronco cerebral, y en general todas ellas interrelacionadas con los estados de sueño. Además exponemos algunas otras de las teorías patogénicas propuestas para el SMSL.

ALTERACIONES EN EL PATRÓN RESPIRATORIO

Durante mucho tiempo se consideró la apnea como la base de la causalidad del SMSL, debido a estudios que observaban mayor incidencia de apneas prolongadas, apneas de corta duración y respiración periódica en niños con mayor riesgo de SMSL, como los recién nacidos pretérmino.

Uno de factores que se ha considerado clave en la apnea es la inmadurez del control respiratorio, tanto central como en la transmisión y ejecución, con mayor vulnerabilidad de las áreas respiratorias bulbopontinas a mecanismos inhibidores centrales o periféricos y una respuesta más lenta a los estímulos, con un tiempo de conducción cerebral mayor en los niños que presentan apneas que en aquellos que no las tienen.

Otro factor que se ha referido en la génesis de la apnea del lactante⁽⁸⁾ es el de los reflejos que se originan en las vías respiratorias superiores, que pueden alterar directamente el patrón respiratorio y desempeñar un papel fundamental tanto en el inicio como en la terminación de la apnea. Las paredes de las fosas nasales, naso y bucofaringe y laringe, contienen gran cantidad de terminaciones nerviosas sensoriales que pueden responder a diversos estímulos, ésta sería la explicación de las apneas producidas por estimulación de los quimiorreceptores situados en la laringe tras regurgitación de contenido gástrico en las vías respiratorias o de la pausa central, característica de la apnea mixta por inhibición refleja de la contracción diafragmática debida al incremento de la presión negativa en la luz de las vías respiratorias secundaria a una obstrucción de vías aéreas superiores⁽⁹⁾.

Otro modelo para explicar la patogenia de la apnea, inicialmente sugerido por Thach⁽⁸⁾ y modificado posteriormente por Miller⁽⁹⁾, postula que la presión luminal negativa que se genera durante la inspiración puede causar el colapso de una faringe adaptable. Se ha demostrado la importancia de los músculos de la vía aérea superior (geniogloso, genihioideo) para mantener la permeabilidad de la vía aérea, por lo que un menor tono de los mismos puede facilitar episodios de obstrucción.

La actividad diafragmática disminuida es un componente importante de la apnea espontánea asociada con la obstrucción de las vías respiratorias, y ni la actividad del diafragma ni la del geniogloso aumentan la resolución de la apnea. Esto sugiere que las formas obstructiva y mixta de apnea central son causadas por un mecanismo común, una reducción en el impulso central, que afecta al diafragma y relaja los músculos de las vías aéreas superiores.

Actualmente se considera que la apnea puede ser una manifestación final en el SMSL, pero no está claro que sea la causa que dispara los sucesos que llevan a la hipoxia y la muerte. Las alteraciones en el patrón respiratorio, como respiración periódica o apneas de corta duración, son casi universales en todos los lactantes y, sin embargo, la presencia previa de apneas prolongadas es muy baja en niños que fallecen víctimas de un SMSL⁽¹⁰⁾.

Tampoco existe evidencia de relación causal entre las apneas de la prematuridad y el SMSL⁽¹¹⁾ porque, aunque la incidencia de SMSL es mayor en recién nacidos pretérmino, se correlaciona con la edad gestacional y no con el antecedente de apneas. Barrington⁽¹²⁾ encuentra una ele-

vada incidencia de episodios de apnea (91%), en registros de monitorización previos al alta, en recién nacidos pretérmino (realizados en 187 niños con peso al nacimiento inferior a 1.251 g); en el seguimiento posterior de estos pacientes hasta los 6-8 meses de vida ninguno falleció. Varios de los niños de este estudio reingresaron por presentar patología infecciosa de vías respiratorias acompañada de apneas clínicas. Esto sugeriría que en el lactante pretérmino con apneas en el registro al alta existiría una inestabilidad del control respiratorio que puede ser puesta de manifiesto nuevamente por la acción de una infección respiratoria (por VRS u otros patógenos respiratorios).

CONTROL CARDIACO

Las anomalías en el control de la frecuencia cardíaca es uno de los factores que se ha sugerido como causa del SMSL⁽¹³⁾. En algunos niños que fallecieron mientras estaban monitorizados se observó bradicardia severa como inicio de la fase que llevaba al *exitus*.

Diversos autores han encontrado alteraciones cardíacas estructurales, congénitas, infecciones y arritmias en las muertes inesperadas en lactantes. Así Dancea⁽¹⁴⁾, en un análisis retrospectivo de las autopsias de niños con muerte súbita entre los 7 días a los 2 años en Quebec, observa en un 10% de ellas patología cardíaca, de las que un número significativo (46%) no presentaban malformación estructural y sólo el 64% de las malformaciones y un 13% de la patología sin alteraciones estructurales habían sido diagnosticados antes de la muerte.

Varios investigadores han postulado que la arritmia ventricular y el síndrome

de QT largo pueden ser responsables de algunos casos de SMSL^(15,16) Schwartz⁽¹⁶⁾, en un amplio estudio prospectivo en recién nacidos, a los que se realizó ECG durante la primera semana de vida y a los que se siguió hasta el año de edad, encontró que los niños que posteriormente fallecieron de SMSL tenían un intervalo QT mayor que los supervivientes o los que fallecieron de otras causas.

La prolongación del intervalo QT actuaría como un sustrato arritmogénico, por alteraciones en la repolarización ventricular, que requiere un «trigger» para el desarrollo de arritmias amenazantes para la vida. Este «disparador» puede ser cualquier situación de estrés con aumento de la actividad simpática y elevación de catecolaminas.

La prolongación del intervalo QT puede originarse por dos mecanismos:

- Alteraciones en el desarrollo de la inervación simpática cardíaca en los primeros meses de vida que produce un desbalance en el control simpático entre zonas del corazón.
- Por una anomalía genética: el síndrome de alargamiento del intervalo QT (SQTL). Este síndrome es originado por un defecto en los canales iónicos del corazón que produce alteraciones en el control de la repolarización ventricular. Se trata de una enfermedad familiar unida a mutaciones genéticas, aunque Schwartz⁽¹⁷⁾ describe un caso de SMSL en cuyo estudio molecular *post-mortem* se identificó la mutación KVLQT1, asociada al SQTL, de aparición «*de novo*» sin afectación del resto de la familia. Se han encontrado también otros defectos genéticos como el SCN5A que se encuentran en el 5-10% de los casos de

SQTL. En los portadores de esta mutación se ha observado aumento de la frecuencia de trastornos cardíacos durante el sueño y otro tipo de arritmia denominada síndrome de Brugada que ha sido asociada, al igual que el SQTL, como causa potencial del SMSL. Se estima⁽¹⁸⁾ que aproximadamente el 2% de los casos de SMSL son portadores de la mutación SCN5A.

Además se ha postulado en la patogenia del SMSL la respuesta anormal del sistema nervioso autónomo en el control circulatorio ante diversos estímulos. Entre éstos estaría la posición al dormir en prono; así Chong⁽¹⁹⁾ encuentra en un estudio de niños a término, con una media de edad de 7.9 semanas, que el dormir en posición de prono produce diversas alteraciones en el control circulatorio: disminución del tono vasomotor con vasodilatación periférica, aumento de la temperatura de la piel, menor tensión arterial y bradicardia. Si este efecto se asocia con una falta de respuesta de los barorreceptores podría llevar a un niño vulnerable a un inadecuado retorno venoso, pobre perfusión pulmonar e hipoxia.

DISFUNCIÓN DEL TRONCO CEREBRAL

La disfunción del tronco-encéfalo como origen del SMSL se ha venido barajando desde que en 1976 Naeye encuentra astrogliosis en el 50% de las víctimas de SMSL. Posteriormente, Kinney y Filiano describen alteraciones de los sistemas neurotransmisores: nicotínico-colinérgico, catecolaminérgico y de opiáceos endógenos, y deficiencias en el acoplamiento a los receptores muscarínicos de ciertas células del núcleo arcuato y en regiones relacionadas del tronco, una zona

que se considera involucrada en la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, los quimiorreceptores y en el control cardiovascular⁽²⁰⁾.

Como consecuencia de anomalías en el desarrollo o retraso madurativo de las estructuras del tronco cerebral que afectan al control cardiorrespiratorio, respuestas del despertar asfíctico o sensibilidad de los quimiorreceptores, se puede producir alteración en los mecanismos de control homeostático, con el consiguiente compromiso de funciones vitales⁽⁶⁾. Esto se traduciría en un aumento de apneas o respiración periódica durante el sueño y en disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores ante situaciones de hipoxia o hipercapnia, con escasa capacidad para despertarse ante ellas.

Dentro de las teorías que señalan a alteraciones del tronco cerebral como causa del SMSL podemos encuadrar a las hipótesis de triple riesgo⁽²⁰⁾.

De acuerdo con esta hipótesis el SMSL se produce cuando inciden en un lactante simultáneamente tres circunstancias:

- Una vulnerabilidad subyacente en el control homeostático.
- Un periodo crítico del desarrollo en relación con el control homeostático, y
- Un factor externo que aumenta la vulnerabilidad subyacente del niño y actúa como desencadenante.

Varios autores como Wedgwood (1972), Rogmun y Saugstad (1993) han propuesto este esquema del triple riesgo con ligeras variaciones. Kinney y Filiano, en 1994, añaden el origen prenatal del proceso, hecho que ha sido recogido por el National Institute of Child Health and Development (NICHD) en su Plan Estratégico 2000, en

el que se establece el SMSL como una patología del desarrollo con origen en alteraciones durante el desarrollo fetal⁽²⁰⁾.

Filiano y Kinney basan su evidencia sobre el origen prenatal en: 1) la existencia de sutiles anomalías del SNC y/o sistémicas detectadas en las víctimas del SMSL por métodos de estudio rigurosos o cuantitativos en la autopsia; 2) anomalías neonatales en la función neurológica o autonómica en al menos algunas futuras víctimas de SMSL, 3) anomalías postnatales en el llanto, patrones cardíacos o ventilatorios, en algunas futuras víctimas del SMSL y 4) factores maternos y relacionados con el embarazo asociados con aumento del riesgo de SMSL. Juntos, estos factores de riesgo apuntarían a un inadecuado ambiente intrauterino, y sugerirían que los mecanismos de riesgo de SMSL se desarrollan en la vida fetal.

Un trabajo reciente de Guntherton⁽²¹⁾ refuta todas estas evidencias sobre el origen prenatal del SMSL en base a que no existe ningún método conocido para poder determinar si las anomalías de los neurotransmisores tienen ese origen prenatal; sólo sabemos que ocurren al menos 4 días antes de la muerte, y que no tienen significación más específica que la astrogliosis. La evidencia es contraria a una injuria prenatal como factor frecuente de SMSL, porque estudios neonatales de control ventilatorio en pacientes que más tarde fallecieron por SMSL han sido normales.

También es difícil aceptar la explicación de Filiano y Kinney respecto a la distribución de la edad de la muerte en el SMSL. Ellos postulan que el periodo entre 1 y 6 meses, la época de la mayoría de los fallecimientos por SMSL, representa un momento de inestabilidad para virtualmente todos los sistemas fisiológicos

y de una mayor reorganización del sistema nervioso autónomo. Realmente en este intervalo se demuestra mucha menos inestabilidad que en el periodo neonatal, momento en el que se producen la mayoría de las muertes por defectos congénitos y anemia materna severa, y no por SMSL.

ALTERACIONES DEL SUEÑO Y DE LA CAPACIDAD DE DESPERTAR

La idea de una íntima relación entre el SMSL y el sueño ha sido un punto de vista prevalente durante muchos años, derivada del hecho de que la gran mayoría de los niños que fallecen por SMSL lo hacen durante el sueño⁽²²⁾. La deficiente capacidad de despertar podría ser un importante escalón en los mecanismos que llevan al SMSL, ya que el despertar puede ser una respuesta protectora frente a condiciones peligrosas o efectos nocivos que puedan ocurrir durante el sueño.

El centro de control del sueño está íntimamente relacionado anatómicamente y funcionalmente con otros centros determinantes en la regulación de las funciones corporales como el centro respiratorio, el del control cardiovascular, o de la temperatura. Es fácil, por tanto, entender la influencia del estado de sueño en estos centros, observándose que las apneas ocurren más frecuentemente durante el sueño activo (sueño REM) e indeterminado (transicional)⁽⁹⁾, momentos en que se presenta variabilidad de la ritmicidad respiratoria con patrones respiratorios irregulares. Además, otros factores pueden aumentar la vulnerabilidad de los lactantes a la apnea durante el sueño activo: los movimientos asincrónicos de la pared torácica que reducen el volumen pulmonar, pu-

diendo deteriorar la oxigenación, y el aumento compensador de la actividad del diafragma que puede predisponer a fatiga diafragmática y colapso de las estructuras de las vías respiratorias superiores.

Durante la fase de sueño REM también se ha observado disminución del tono muscular y menor respuesta a los receptores de estiramiento y a la hipercapnia, así como⁽²³⁾ anomalías en el control autonómico cardiovascular con alteración en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, y aumento del umbral de despertar.

El mayor tiempo de sueño REM en los primeros meses de vida sería una circunstancia que explicaría la mayor susceptibilidad al SMSL en esta etapa.

En niños con alto riesgo de SMSL⁽²⁴⁾ se observa menor respuesta al despertar frente a la hipoxemia e hipercapnia y menos frecuencia de despertares espontáneos.

Uno de los factores que pueden influir en la mayor incidencia de SMSL en los niños que duermen en decúbito prono es que esta postura se asocia con una menor reactividad a los estímulos ambientales⁽²⁵⁾ durante el sueño REM y un aumento del umbral de despertar⁽²⁶⁾ en todas las fases del sueño. La máxima diferencia de dicho umbral entre los niños colocados en posición de prono o supino se presenta a la edad de 2-3 meses, el periodo de mayor riesgo de SMSL. De otra parte, la posición de supino se asocia con mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca, mayor número de episodios de despertar⁽²⁷⁾, aumento del tiempo de vigilia, menos periodos de sueño y mayor gasto metabólico.

Simpson⁽²⁸⁾ relaciona el riesgo de SMSL con la falta de sueño por el estrés. La privación o fragmentación del sueño requiere un periodo de recuperación o «fase de rebote», durante el cual se observa un sueño más profundo, con menos

«despertares» y disminución del tono muscular en las vías aéreas superiores con la consiguiente posibilidad de obstrucción de las mismas. Cuando circunstancias de estrés producen una importante alteración del sueño y subsiguiente fatiga, el fallo en los mecanismos de despertar para restaurar el tono muscular y vencer la obstrucción puede conducir al SMSL.

REINSPIRACIÓN DEL AIRE EXHALADO

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la patología del SMSL, mientras el niño duerme en prono, es la reinspiración del CO₂ exhalado. Cuando el lactante se encuentra con la cara apoyada sobre una superficie semipermeable al gas, el CO₂ expirado se va acumulando en el lecho y, en las inspiraciones sucesivas el aire presentará un mayor contenido en dióxido de carbono y una disminución gradual del oxígeno, hechos que de mantenerse pueden llevar al lactante a la muerte. Bolton et al.⁽²⁹⁾ desarrollaron un modelo mecánico simulando el sistema respiratorio de un niño para medir este fenómeno, observando que cuando el modelo se coloca con la cabeza boca abajo sobre distintos materiales utilizados habitualmente en las camas, se produce una considerable reinspiración de aire con acumulación de CO₂. La respuesta fisiológica normal a la reinhalación de dióxido de carbono sería la estimulación, en respuesta a la hipoxia y la hipercapnia, del aumento de la ventilación, el movimiento y el despertar. Pero en estudios realizados por Bolton se observa que el 2% de la población infantil puede tener una respuesta inadecuada al incremento de las concentraciones de CO₂ inspirado e hipoventilación paradójica en respuesta a la hipoxia. Si al-

guno de estos niños duerme en decúbito prono con materiales en la cama que dificulten una dispersión adecuada del gas expirado, esta falta de respuesta puede llevarle a la muerte. Esto podría ocurrir igualmente en otros niños en los que se han observado deficiencias en la ventilación y en las respuestas de despertar.

SOBRECALENTAMIENTO

Tras un estudio de publicaciones anteriores sobre la relación entre el estrés térmico y el SMSL, Guntheroth⁽³⁰⁾ encuentra una fuerte asociación entre la regulación térmica y el control ventilatorio, específicamente con apnea prolongada. Se ha propuesto a las interleuquinas como los mediadores humorales, liberados por infección o estrés térmico, que provocarían vasoconstricción periférica, aumento del metabolismo y alteraciones en la termorregulación y en el control respiratorio que pueden llevar a apnea prolongada. Algunos autores han incluido el estrés térmico dentro de la hipótesis de la reinspiración de CO₂, pero existen diversos factores de riesgo para el SMSL asociados con el estrés térmico no explicables con dicha teoría, lo que haría suponer dos mecanismos diferentes, aunque posiblemente relacionados en un proceso que lleva al *exitus* a través de un fallo en el despertar o una alteración respiratoria.

INFECCIÓN Y SMSL

Varios factores sugieren un papel de la infección en la patogénesis del SMSL: 1) su mayor incidencia en invierno y primavera, cuando aumentan las infecciones respiratorias y enfermedades gastrointestinales; 2) el pico de incidencia del SMSL se

produce en el momento de la caída de la inmunidad transmitida por la madre y la primera exposición a la mayoría de los patógenos, y 3) la asociación del SMSL con infección reciente de las vías respiratorias altas y gastrointestinales. Este papel de la infección en la génesis del SMSL también parece sugerido por el hallazgo de cambios inflamatorios a diferentes niveles del tracto respiratorio y elevación de citoquinas inflamatorias y/o anticuerpos frente a patógenos en diversos tejidos o líquidos corporales de pacientes fallecidos por SMSL⁽²⁰⁾.

El mecanismo propuesto para explicar el papel de la infección en el SMSL incluye: teorías que implican a la obstrucción parcial de la vía aérea por infección respiratoria que puede llevar a alteraciones del despertar del sueño, estrés por privación de sueño, o apnea; y teorías que buscan la causa en una respuesta inflamatoria generalizada con cambios en el sistema nervioso central inducidos por citoquinas. Los estudios a menudo muestran implicación de agentes infecciosos en conjunción con otros cofactores (madre fumadora, posición al dormir). Actualmente no existen evidencias directas que justifiquen estas teorías.

COMPRESIÓN DE LAS ARTERIAS VERTEBRALES

Se ha implicado también como uno de los mecanismos causantes del SMSL la compresión de las arterias vertebrales por los movimientos del cuello, que podría producir isquemia del troncoencéfalo.

Mediante angiografía, se ha demostrado en adultos sanos que los movimientos de rotación de la cabeza pueden comprimir las arterias vertebrales. En niños, estudios angiográficos y del flujo vascular

post-mortem, o histopatológicos⁽³¹⁾ han encontrado evidencias de que tanto la extensión como la rotación del cuello pueden comprimir las arterias vertebrales.

En lactantes que presenten anomalías estructurales de las arterias en la base del cráneo con inadecuado flujo cerebral compensatorio, o con factores de riesgo que condicionen una reducción significativa en el flujo vertebrobasilar o en la vasodilatación compensadora, la compresión de las arterias vertebrales puede causar isquemia aguda del tronco-encéfalo y muerte.

Esta hipótesis explicaría el mayor riesgo del lactante cuando duerme en decúbito prono por la tendencia a rotar o extender el cuello para mantener libre la vía aérea, movimientos que pueden producir compresión de las arterias vertebrales. Dado que los lactantes menores de un mes no tienen aún capacidad de rotar o extender la cabeza en grado suficiente para producir compresión de las arterias vertebrales y los mayores de 6 meses tienen desarrollada una protección anatómica del cuello que en general les impide la compresión de las arterias ante dichos movimientos, sería explicable la escasa incidencia del SMSL entre los niños menores de 1 mes o mayores de 6 meses.

DEFECTOS DEL METABOLISMO

El SMSL se ha relacionado con diversos defectos del metabolismo, en particular con trastornos de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos, además de con enfermedades del ciclo de la urea, acidurias orgánicas (acidemia metilmalónica, propiónica, isovalérica), trastornos del metabolismo del piruvato y de la cadena respiratoria y trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono.

Estos trastornos pueden ser causa de muerte repentina en el lactante, y durante muchos años los niños fallecidos por esta causa han podido ser erróneamente diagnosticados de SMSL. Hoy en día, gracias a las mejoras en el conocimiento y posibilidades diagnósticas de estas entidades podemos «explicar» el fallecimiento de estos niños por una enfermedad concreta, con lo que a la luz de la definición de SMSL no pueden ser considerados como tal, al dejar de existir una de las premisas de la misma: muerte que «carece de explicación».

EPILEPSIA Y SMSL

En los primeros meses de vida las crisis epilépticas pueden presentarse con una sintomatología no habitual, como pausas de apnea con atonía y subsiguiente hipoxemia, sin movimientos de extremidades⁽³²⁾. El registro electroencefalográfico aislado puede no mostrar actividad paroxística intercrítica, siendo necesario practicar un registro continuado para evidenciarla. Cuando estos episodios coexisten con otro tipo de crisis el diagnóstico es sencillo pero si, aunque de forma infrecuente, la crisis de apnea se presenta de forma aislada como única manifestación epiléptica o como inicio de una epilepsia, el diagnóstico puede pasar inadvertido y el lactante fallecer de forma súbita e inexplicada.

RELACIÓN CON EL *HELICOBACTER PYLORI*

Una relación etiológica propuesta recientemente ha sido la asociación del SMSL con el *Helicobacter pylori*. Kerr y cols.⁽³³⁾ en el examen retrospectivo de las autopsias de 32 casos de SMSL y 8 controles, estudian con técnicas de PCR la

existencia del *H. pylori* en estómago, tráquea y pulmón, constatándola mediante la presencia de las secuencias genéticas ureC y cagA del *H. pylori* en las muestras de DNA obtenidas de estos tejidos. Se encuentra una asociación altamente significativa entre el SMSL y la presencia de alguno de estos genes del *H. pylori* (28 de los 32 casos de lactantes fallecidos de SMSL fueron positivos para uno o los dos genes en uno o más tejidos, frente a un único caso en los controles). La teoría patogénica, propuesta por los autores, que pretende explicar cómo la infección por *H. pylori* lleva al lactante a la muerte se basa: de un lado, la aspiración de contenido gástrico con elevadas cantidades de ureasa que subsiguientemente se deposita en el alvéolo y puede llevar a la producción de amonio por hidrólisis de la urea plasmática; y, por otra parte, en la producción de interleukina 1 en la mucosa gástrica puede producir fiebre y aumento del sueño profundo, lo que en combinación con el aumento de amonio en sangre y otros factores como el sobrecalentamiento o la posición de prono puede ser letal.

Este trabajo ha sido muy cuestionado por diversos autores⁽³⁴⁻³⁸⁾ tanto desde el punto de vista metodológico: grupo control muy pequeño y que había recibido antibioterapia intravenosa a altas dosis en los días previos al *exitus*, mientras que el grupo de SMSL no recibió antibioterapia; posible contaminación por *H. pylori* durante la reanimación o la autopsia, sospechado por la elevada incidencia de *H. pylori* en estos niños respecto a las cifras de incidencia entre niños menores de un año; utilización de métodos no específicos para la identificación del *H. pylori*. Igualmente cuestionado en base a la hipótesis patogénica que plantea, y además por es-

tablecer una relación de causalidad en lo que puede ser sólo una simple asociación, por otro lado no encontrada por otros autores⁽³⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. «Grupo de Trabajo» para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante de la Asociación Española de Pediatría. *An Esp Pediatr* 2001;57(02):191-192.
2. Camarasa Piquer F. Atención a la muerte súbita infantil (MSI) en los países desarrollados y su situación en España. En: Libro Blanco: Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. 1ª Ed. Madrid: Ergon; 1996. p. 3-11.
3. Platt MW, Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ and CESDI SUDI Research Group. A clinical comparison of SIDS and explained sudden infant deaths: healthy and how normal?. *Arch Dis Child* 2000;82:98-106.
4. Meadow R. Unnatural sudden infant death. *Arch Dis Child* 1999; 80:7-14.
5. Stanton J, Simpson A. Murder misdiagnosed as SIDS: a perpetrator's perspective. *Arch Dis Child* 2001;85:454-45924.
6. Task Force on infant sleep position and sudden infant death syndrome. Changing concepts of sudden infant death syndrome: Implications for infant sleeping environment and sleep position. *Pediatrics* 2000;105:650-56.
7. Zurita Molina A. Principales hipótesis y teorías patogénicas de la MSI. En Libro Blanco: Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. Madrid. Ergon S.A. 1996. 5:43-55.
8. Thach BT. Control neuromuscular de la permeabilidad de las vías respiratorias superiores. *Clin Perinatol (ed esp)* 1992;4:781-797.
9. Miller MJ, Martin RJ. Apnea de la premadurez. *Clin Perinatol (ed esp)* 1992;4:799-820.
10. Ruza Tarrío F, Zafra Anta MA. Síndrome de muerte súbita del lactante. *Rev Esp Pediatr* 1998; 54(3): 183-193.
11. Hodgman JE. Apnea of prematurity and risk for SIDS. *Pediatrics* 1998; 102:969-971.
12. Barrington KJ, Finer N, Li D. Predischarge respiratory recordings in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996;129: 934-940.
13. Hunt CE. The cardiorespiratory control hypothesis for sudden infant death syndrome. *Clin Perinatol* 1992:763-778.
14. Dancea A, Côté A, Roblicek Ch, et al. Cardiac pathology in sudden unexpected infant death. *J Pediatr* 2002;141:336-342.
15. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channel: basic science and clinical disease. *N Eng J Med* 1997;336:1575-1586.
16. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338:1709-1714.
17. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001; 358:1342-1343.
18. Ackerman MJ, Siu BL, Sturmer WQ, Tester DJ, Valdivia CB, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001;286:2264-2269.
19. Chong A, Murphy N, Matthews T. Effect of prone sleeping on circulatory control in infants. *Arch Dis Child* 2000;82:253-256.
20. Targeting sudden infant death syndrome (SIDS): a strategic plan. En http://www/nichd.nih.gov/strategicplan/cells/SIDS_syndrome.pdf
21. Guntheroth WG, Spiers PS. The triple hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2002;110:e64.
22. Bradley T, Thach MD. Sleep, sleep position, and sudden infant death syndrome: To sleep or not to sleep? That is the question. *J Pediatr* 2001;138:793-795.
23. Harrington C, Kirjavainen T, Teng A, Sullivan CE. Altered autonomic function and reduced arousability in apparent life-threatening event infants with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(8):1048-1054.
24. Mosko S, Richard Ch, McKenna J. Infant arousal during mother-infant bed sharing: implications for infant sleep and sudden infant death

- syndrome research. *Pediatrics* 1997;100: 841-849.
25. Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Broad Field E, Kahn A. Decreased cardiac responses to auditory stimulation during prone sleep. *Pediatrics* 1996;97:174-8.
 26. Horne RS, Ferens BD, Watts AM, Vitkovik J, Lacey B, Andrew S, et al. The prone sleeping position impairs arousability in term infants. *J Pediatr* 2001;138:811-816.
 27. Goto K, Mirmiran M, Adams MM, Longford RV, Baldwin RB, et al. Awakenings and Heart Rate Variability During Supine Sleep in Pre-term Infants. *Pediatrics* 1999; 103: 603-609.
 28. Simpson JM. Infant stress and sleep deprivation as an aetiological basis for the sudden infant death syndrome. *Early Hum Dev* 2001 ;61:1-43.
 29. Bolton DP, Taylor BJ, Campbell AJ, Galland BC, Cresswell Ch. Rebreathing expired gases from bedding: a cause of cot death? *Arch Dis Child* 1993; 69:187-190.
 30. Guntheroth WG, Spiers PS. Thermal stress in sudden infant death: Is there an ambiguity with the rebreathing hypothesis? *Pediatrics* 2001; 107:693-698.
 31. Pamphlett R, Raisanen J, Kum-Jew S. Vertebral artery compression resulting from head movement: a possible cause of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1999;103: 460-67.
 32. Martínez-Bermejo A, Roche C, López-Martín V, et al. Significado clínico de los episodios de apnea en el lactante.
 33. Kerr JR, Al-Khattaf A, Barson AJ, Burnie JP. An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* infection. *Arc Dis Child* 2000;83:429-434.
 34. Koletzko S, Konstantopoulos N, Lehn N, Forman D. Control your control and conclusions. (letter). *Arch Dis Child* 2001;84:525-526.
 35. Richardson M. Association is not the same as causation (letter) *Arch Dis Child* 2001;84: 526.
 36. Vieth M, Stolte M, De Groote D, Deeg KH, Seitz G. Death kisses for newborn? (letter). *Arch Dis Child* 2001;84: 526.
 37. Blackwell CC, Weir DM, Busuttill A. The need for further evidence for the propose role of *Helicobacter pylori* in SIDS (letter). *Arch Dis Child* 2001;84: 528-529.
 38. Doherty CP, Mackay WG, Weaver LT, Shepherd AJ, Williams CL. H Pylori DNA may not imply infection (letter). *Arch Dis Child* 2001;84: 526-527.
 39. Leun WK, Yu J, To KF. No association in Chinese population. (letter) *Arch Dis Child* 2001; 84: 529.