

## 4.2 Patología infecciosa y muerte súbita infantil

Marta Brezmes Raposo

### SÍNTESIS CONCEPTUAL

Se expone la importancia que tienen las infecciones en la etiología de algunas muertes súbitas, y el papel que pueden desempeñar como factor coadyuvante en el síndrome de muerte súbita del lactante.

### 1. INTRODUCCIÓN

El término de muerte súbita (MS) incluye el conjunto de muertes que se producen de forma súbita e inesperada, más allá de la causa responsable<sup>(1)</sup>. Representa el motivo más frecuente de muerte en el primer año de vida, excluido el período neonatal<sup>(2,3)</sup>. La MS también ocurre pasado el primer año de vida pero es mucho menos frecuente<sup>(4)</sup>.

Durante el primer año de vida, definimos el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) cuando nos encontramos ante una muerte que aparentemente ocurre durante el sueño y permanece de causa inexplicada después de una revisión completa de la historia clínica, circunstancias y escenario que rodearon la muerte, así como una detallada autopsia<sup>(5)</sup>. Es, pues, un diagnóstico de exclusión al que, de forma ideal, deberíamos llegar una vez que hubiéramos descartado cualquier posible etiología capaz de ser diagnosticada con los últimos avances tecnológicos<sup>(4)</sup>.

Se calcula que, de todas las muertes súbitas del lactante, aproximadamente un tercio tienen una

explicación tras los estudios pertinentes, siendo la infección una de las causas más frecuentes, con aproximadamente la mitad de los casos<sup>(4,6,7)</sup>. Otras causas son las malformaciones congénitas (incluidas las cardíacas), las canalopatías cardíacas y los trastornos metabólicos que afectan, especialmente, a la oxidación de los ácidos grasos<sup>(1,4)</sup>.

### 2. MUERTE SÚBITA E INFECCIONES

Las infecciones constituyen una de las causas conocidas más frecuentes de muerte súbita<sup>(4,7)</sup>. Aunque la validez en cuanto a la presencia de agentes infecciosos en los estudios postmortem ha sido cuestionada en algunas ocasiones, parece ser que, si las muestras se recogen de forma adecuada y en los tiempos precisos, no sólo resulta injustificado poner en duda su utilidad sino que, además, hacer un completo estudio microbiológico y virológico es indispensable para tratar de aclarar las causas de la muerte<sup>(7-10)</sup>.

Para que una infección sea reconocida como la causa de la muerte, es necesario que en el estudio postmortem exista evidencia histológica de infección y/o inflamación, con una entidad suficiente como para que pueda ser considerada el motivo de la muerte<sup>(6,7,11)</sup>. La infección responsable no tiene por qué ser exclusivamente de origen bacteriano.

El crecimiento de microorganismos en las muestras postmortem puede deberse a verdadera infección

–cuando se produce el crecimiento de un único germen patógeno en el hemocultivo acompañado o no de crecimiento en otras localizaciones–, a translocación postmortem o a contaminación<sup>(10,12)</sup> –habitualmente se produce el crecimiento de varios microorganismos–, pero si la toma de muestras se realiza de modo estéril, en los tiempos adecuados –idealmente en las primeras 24 horas tras la muerte– y con la temperatura de conservación del cadáver idónea (4°C), la posibilidad de contaminación puede reducirse al máximo, como han puesto de manifiesto varios estudios<sup>(10,12)</sup>. No obstante, siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos y de falsos negativos<sup>(8,10)</sup> al igual que ocurre con las muestras *in vivo*.

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) también puede aportar información valiosa, pero para ello resulta fundamental hacer la toma bajo técnica estéril y enviarlo de forma urgente para estudio, como se haría en vida<sup>(10,13)</sup>. Tras la muerte, la composición del LCR cambia y aparecen células mononucleares, pero polimorfonucleares (PMN) generalmente no se observan en ausencia de inflamación. El problema con los PMN es que tienen una vida media muy corta y, a menos que el intervalo postmortem sea corto, es posible que no sean vistos. También puede ayudar a la interpretación de los resultados la medición de la cantidad de proteínas en LCR, ya que hay evidencia de que la integridad de la barrera hematoencefálica se mantiene hasta 24 horas tras la muerte<sup>(10)</sup>.

Microorganismos que casi siempre (>90%) representan verdadera bacteriemia o fungemia son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*. Además, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae*, algunos miembros del grupo *Bacteroides fragilis*, otras especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* y *Cryptococcus neoformans* casi siempre representan verdadera infección. Por el contrario, los estafilococos coagulasa negati-

vos generalmente son contaminantes así como los enterococos, los estreptococos del grupo viridans y las especies *bacillus* y *corynebacterium*<sup>(10)</sup>.

Aún así, hoy por hoy, en ausencia de reacción inflamatoria en los tejidos –reconocible con las técnicas de examinación histológica actuales– no se puede atribuir la causa de la muerte exclusivamente a una infección, a pesar de que en los cultivos microbiológicos crezcan organismos potencialmente patógenos<sup>(7)</sup>. Las nuevas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aplicadas al estudio de las muestras postmortem, podrán contribuir a detectar agentes patógenos con mayor fiabilidad<sup>(14,15)</sup>.

### 3. SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE E INFECCIONES

Actualmente siguen siendo de causa desconocida alrededor de dos tercios de los casos de muerte súbita. La hipótesis de las toxinas de bacterias comunes trata de arrojar algo de luz y abrir nuevas líneas de investigación en la fisiopatología del SMSL.

En síntesis, en la hipótesis de las toxinas de bacterias comunes, la muerte se produce como consecuencia de que una infección vírica y otra serie de factores predisponen a la colonización de la mucosa nasofaríngea por bacterias productoras de toxinas que pueden resultar letales en determinadas etapas de la vida y en individuos susceptibles<sup>(16)</sup>. Dicha hipótesis no es algo nuevo<sup>(16,17)</sup> y además va cobrando fuerza<sup>(12,13,18-22)</sup> ya que integra muchos de los aspectos que conocemos del SMSL.

Nuevos estudios encuentran en los análisis de las muestras postmortem presencia de agentes bacterianos, como *S. aureus* y *E. coli* en porcentaje significativamente mayor en los casos de muerte súbita que permanecen de causa inexplicada tras los estudios de rigor, comparados con aquellos en los que se encuentra una causa conocida no

infecciosa como responsable de la muerte<sup>(6,7,23)</sup>. Ambas bacterias son capaces de producir toxinas letales<sup>(14)</sup>, por lo que estos autores postulan que estas bacterias podrían tener un papel en la fisiopatología de la muerte súbita y estos hallazgos no se deberían simplemente a la posibilidad de contaminación o colonización<sup>(7)</sup>. Estas toxinas no pueden tomarse por contaminación postmortem ya que se producen a una temperatura de 37-40°C y el cadáver se mantiene a 4°C antes de la autopsia<sup>(9)</sup>.

El interés de esta hipótesis radica en que es concordante con muchas de los conocimientos que hasta ahora tenemos del SMSL. Es decir, para que se produzca el fatal desenlace, no sólo es necesaria la presencia de las bacterias y toxinas sino que, además, deben estar presentes una serie de circunstancias que han sido identificadas como factores de riesgo o factores asociados al SMSL:

- La edad de máxima incidencia del SMSL coincide con el descenso de IgG materna y, por tanto, con un periodo vulnerable a la infección<sup>(16)</sup>.
- Encontrar cambios inflamatorios en el epitelio respiratorio es algo común en los casos de SMSL. Aproximadamente en el 50% de los casos de SMSL se ha encontrado que, en las horas o días previos, existía un antecedente de cuadro vírico banal<sup>(8,14,16,24)</sup>. La infección vírica puede afectar al aclaramiento mucociliar y así favorecer la colonización bacteriana<sup>(16)</sup>.
- Existe un predominio de casos de SMSL en invierno<sup>(24)</sup>.
- Existe un ligero predominio de SMSL en varones así como de infecciones en los primeros meses de vida<sup>(24)</sup>.
- Dormir en prono facilita la colonización de la vía aérea por bacterias<sup>(16,26)</sup> –al dificultar el drenaje de secreciones hacia el esófago–, y aún más cuando existe la posibilidad de que los colchones o superficies estén contaminados o colonizados por gérmenes<sup>(18)</sup>. Además, en esta posición la temperatura de la muco-

sa nasofaríngea aumenta, pudiendo alcanzar 37-41°C, temperatura a la cual se producen ciertas toxinas<sup>(3,27)</sup>.

- Algunos estudios encuentran mayor número de portadores de *S. aureus* en lactantes durante los tres primeros meses de vida comparado con niños más mayores<sup>(26)</sup>, y mayor incidencia de SMSL en niños de edad menor o igual a tres meses comparado con controles sanos<sup>(28)</sup>.
- La nicotina del tabaco potencia los efectos letales de ciertas toxinas<sup>(29,30)</sup>.
- La letalidad de las toxinas bacterianas se puede potenciar por la coexistencia con una infección viral<sup>(19,31)</sup>.
- Las toxinas bacterianas pueden tener una capacidad patógena sinérgica<sup>(32)</sup>.
- Las toxinas bacterianas pueden funcionar como superantígenos que ponen en marcha respuestas incontroladas del sistema inmune<sup>(9,14)</sup>.
- La vulnerabilidad a las infecciones de las víctimas de SMSL puede estar en relación con la presencia de polimorfismos en los genes que regulan la respuesta inmune<sup>(14,21,25,33)</sup>. La predisposición genética al SMSL parece ser más bien de tipo poligénico<sup>(33)</sup>, y se necesita la presencia de ciertos factores de riesgo ambientales para explicar el SMSL<sup>(20)</sup>. Las variaciones en la distribución de los polimorfismos específicos entre los diferentes grupos étnicos explicarían en parte la diferente incidencia de SMSL en los grupos<sup>(34)</sup> poblacionales.

Por otro lado, también apoya la hipótesis infecciosa el hecho conocido de que la lactancia materna y las vacunaciones se presenten como factores protectores del SMSL<sup>(3,24,35)</sup>.

Continuar las líneas de investigación abiertas en cuanto a la detección de bacterias y toxinas en los estudios postmortem, y la susceptibilidad y respuesta del huésped a ellas, es fundamental para tratar de aclarar el papel que juegan las infecciones en el SMSL<sup>(9)</sup>.

#### 4. OBJETIVO PRÁCTICO

En relación con el estudio de los agentes infecciosos como posibles causas directas de la muerte súbita, o bien agentes coadyuvantes en el SMSL, resulta imprescindible:

- Realizar un buen interrogatorio a los padres o cuidadores<sup>(3,6)</sup>, donde incluiremos:
  - Estado del niño en las horas o días previos con relación a infecciones, aunque sean banales (posibilidad de un virus que actúa como desencadenante de otras respuestas).
  - Antecedente de infecciones severas, tanto en el caso actual como en otros miembros de la familia (posibilidad de susceptibilidad genética, posible inmunodeficiencia).
  - Vacunaciones.
- En cuanto al estudio postmortem, ante un caso de muerte súbita que llega a Urgencias hay que proceder con una investigación como si se tratara de un enfermo grave, encaminada a esclarecer las causas de la muerte<sup>(4,36,37)</sup>:
  - Analítica de sangre completa con bioquímica y electrolitos.
  - Muestras de sangre y LCR para cultivo –se tomarán bajo técnica estéril–. Si es posible obtener muestra de orina, también se enviará a cultivo.
  - Bioquímica de LCR.
  - Lavado nasofaríngeo para virus y bacterias.
  - Si existe alguna lesión visible, se tomará cultivo.
  - Se realizará una radiografía de tórax y otra de abdomen.

Ante todo, las muestras deben extraerse bajo técnica estéril, enviarse en los soportes adecuados y conservarse en las condiciones y temperatura óptima, al igual que haríamos con un paciente<sup>(4,10,13)</sup>. Posteriormente, durante la autopsia, el patólogo completará el estudio histológico y microbiológico –con muestras de tejidos de órganos–, pero es necesario recordar la importancia de tomar las muestras cuanto antes tras la defunción y de

forma adecuada, para evitar posibles errores de interpretación.

Si se confirma un agente infeccioso como causa de la muerte, una inmunodeficiencia podría estar presente, por lo que se recomienda estudiar a los hermanos<sup>(4)</sup>.

#### 5. RESUMEN

El SMSL cada vez reduce más su incidencia a medida que más causas de MS se van conociendo. Para ello resulta fundamental la colaboración de equipos multidisciplinares que estudien y analicen los hallazgos encontrados. En relación con las infecciones –como causa directa de la muerte o como factor coadyuvante– resulta imprescindible la toma de diferentes muestras biológicas en condiciones de asepsia y lo más próximas al momento de la defunción. La aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico, como la PCR y el mayor conocimiento de los polimorfismos que afectan a los genes que regulan las citoquinas y otros elementos del sistema inmune, aportarán nuevos conocimientos que ayuden a esclarecer la etiología del SMSL.

#### 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 795-805.
2. Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics*. 2008; 122: 660-6.
3. Blackwell CC, Weir DM. The role of infection in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 1-6.
4. Côté A. Investigating sudden unexpected death in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11(4): 219-25.
5. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004; 114: 234-8.

6. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Hartley JC, Malone M, Sebire NJ. The role of post-mortem investigations in determining the cause of sudden unexpected death in infancy. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 1048-53.
7. Weber MA, Klein NJ, Hartley JC, Lock PE, Malone M, Sebire NJ. Infection and sudden unexpected death in infancy: a systematic retrospective case review. *Lancet*. 2008; 371: 1848-53.
8. Rambaud C, Guibert M, Briand E, Grangeot-Keros L, Coulomb-L'Herminé A, Dehan M. Microbiology in sudden infant death syndrome (SIDS) and other childhood deaths. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 59-66.
9. Blackwell C. Bacterial toxins and sudden unexpected death in infancy. *Lancet*. 2008; 372: 714.
10. Morris JA, Harrison LM, Partridge SM. Postmortem bacteriology: a re-evaluation. *J Clin Pathol*. 2006; 59: 1-9.
11. Sadler DW. The value of a thorough protocol in the investigation of sudden infant deaths. *J Clin Pathol*. 1998; 51: 689-94.
12. Goldwater PN. Sterile site infection at autopsy in sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 303-7.
13. Morris JA, Harrison LM, Telford DR. Postmortem cerebrospinal fluid pleocytosis: a marker of inflammation or postmortem artifact? *Int J Pediatr*. 2012; 2012: 1-6.
14. Highet AR. An infectious aetiology of sudden infant death syndrome. *J Appl Microbiol*. 2008; 105: 625-35.
15. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 751-60.
16. Morris JA. The common bacterial toxins hypothesis of sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 11-7.
17. Morris JA, Haran D, Smith A. Hypothesis: common bacterial toxins are a possible cause of the sudden infant death syndrome. *Med Hypotheses*. 1987; 22: 211-22.
18. Goldwater PN. A perspective on SIDS pathogenesis. the hypotheses: plausibility and evidence. *BMC Med*. 2011; 9: 64.
19. Goldwater PN. SIDS pathogenesis: pathological findings indicate infection and inflammatory responses are involved. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 42: 11-20.
20. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M et al. Ethnicity, infection and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 42: 53-65.
21. Highet AR, Berry AM, Goldwater PN. Novel hypothesis for unexplained sudden unexpected death in infancy (SUDI). *Arch Dis Child*. 2009; 94: 841-3.
22. Blood-Siegfried J. The role of infection and inflammation in sudden infant death syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009; 31: 516-23.
23. Morris JA, Harrison LM. Sudden unexpected death in infancy: evidence of infection. *Lancet*. 2008; 371: 1815-16.
24. Mitchell EA. SIDS: past, present and future. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1712-9.
25. Ferrante L, Opdal SH, Vege A, Rognum T. Cytokine gene polymorphisms and sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr*. 2010; 99: 384-8.
26. Harrison LM, Morris JA, Telford DR, Brown SM, Jones K. The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season, viral upper respiratory tract infection and sleeping position. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 19-28.
27. Moloney N, Blackwell C, Busuttill A. The effect of prone posture on nasal temperature in children in relation to induction of staphylococcal toxins implicated in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 109-13.
28. Blackwell CC, MacKenzie DA, James VS, Elton RA, Zorgani AA, Weir DM, et al. Toxigenic bacteria and sudden infant death syndrome (SIDS): nasopharyngeal flora during the first year of life. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 51-8.
29. Sayers N, Drucker DB, Telford DR, Morris JA. Effects of nicotine on bacterial toxins associated with cot death. *Arch Dis Child*. 1995; 73: 549-51.
30. Sayers N, Drucker DB. Animal models used to test the interactions between infectious agents and products of cigarette smoked implicated in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 115-23.
31. Jakeman KJ, Rushton DI, Smith H, Sweet C. Exacerbation of bacterial toxicity to infant ferrets by influenza virus: possible role in sudden infant death syndrome. *J Infect Dis*. 1991; 163(1): 35-40.
32. Drucker DB, Aluyi HS, Morris JA, Telford DR, Gibbs A. Lethal synergistic action of toxins of bacteria isolated from sudden infant death syndrome. *J Clin Pathol*. 1992; 45: 799-801.

33. Opdal SH, Rognum TO. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol.* 2011; 7: 26-36.
34. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol.* 2005; 78: 1242-54.
35. Hauck F, Thompson J, Tanabe K, Moon R, Venne-mann M. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2011; 128: 103-10.
36. Kennedy H. Sudden unexpected death in infancy. A multi-agency protocol for care and investigation. The report of a working group convened by The Royal College of Pathologists and The Royal College of Paediatrics and Child Health. London: The Royal College of Pathologists/The Royal College of Paediatrics and Child Health; 2004.
37. Bajanowski T, Vege A, Byard RW, Krous HF, Arnes-tad M, Bachs L, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS) - Standardised investigations and classification: Recommendations. *Forensic Sci Int.* 2007; 165: 129-43.