

3.2 Principales hipótesis y teorías patogénicas del síndrome de la muerte súbita del lactante

M^ª Isabel Izquierdo Macián, Ester Zorio Grima, Pilar Molina Aguilar,
Purificación Marín Reina

SÍNTESIS CONCEPTUAL

- Las múltiples investigaciones epidemiológicas, observacionales, clínicas, anatomopatológicas y necrópsicas sobre el síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) han permitido avanzar notablemente en el conocimiento del mismo.
- Se da la definición del SMSL, la epidemiología y su evolución.
- Se describen las múltiples hipótesis etiopatogénicas.
- Se describen los factores de riesgo con predisposición genética, prenatales y postnatales y se comenta la necesidad de un abordaje multidisciplinar y multicéntrico.
- Por último, se realiza un análisis final y se opina sobre las direcciones de estudio futuras.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL), se define como “muerte súbita de un niño de menos de un año de edad, que ocurre aparentemente durante el sueño y que permanece sin explicación después de la realización de una minuciosa investigación *postmortem*, que incluye la práctica de la autopsia, examen del lugar del fallecimiento y revisión de la historia clínica”⁽¹⁾ constituye la situación más estresante y desgarradora que pueden enfrentar unos padres ante el hecho de perder a un hijo cuya

salud saltaba a la vista y lo encuentran muerto en su cuna.

Hoy en día, el SMSL sigue siendo una de las principales causas de muerte para los niños entre un mes y un año en los países desarrollados⁽²⁾, y los datos actuales sugieren que aproximadamente entre el 60-80% de estas muertes permanecen con autopsia negativa. Entre los países desarrollados, las tasas de SMSL varían ampliamente⁽²⁾; así, en los EE.UU., las tasas de SMSL son aproximadamente dos veces superiores entre los bebés de madres afroamericanas o de la India en comparación con las madres de origen caucásico⁽²⁾, y el aumento de riesgo de SMSL también se observa en los maoríes de Nueva Zelanda, los aborígenes australianos⁽²⁾ y los de ascendencia mixta en Cabo Town, Sudáfrica.

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas en torno a la patogenia del SMSL, los mecanismos fisiopatológicos que conducen a este cuadro siguen sin estar bien definidos. En la muerte súbita, el pediatra siempre llega tarde. Asistimos a una tragedia y a un fracaso, por lo tanto los esfuerzos deben dirigirse a la investigación de los mecanismos etiopatogénicos y al estudio de su epidemiología, para su posible prevención y para ello es primordial la identificación de los factores de riesgo.

Ninguna de las hipótesis planteadas proporcionan explicaciones concluyentes para todos los casos. La razón es que pueden existir factores que con-

ducen a desarrollar un SMSL todavía no identificados, o bien existen causas genéticas, infecciosas, ambientales y/o evolutivas cuya manifestación final es el cuadro clínico y anatomopatológico conocido como SMSL.

El SMSL, en las últimas décadas ha sido sustancialmente desmitificado debido a los grandes avances en la comprensión de su relación con el sueño y la homeostasis, con el sobrecalentamiento, el tabaquismo materno, antes y después del parto, factores de riesgo genéticos y las alteraciones bioquímicas y moleculares.

El avance más importante ha sido el descubrimiento de la relación del SMSL con la posición en prono para dormir⁽³⁾. El trabajo de Beal y Finch⁽⁴⁾, y sobre todo el trabajo de todo lo publicado hasta entonces sobre la postura en decúbito prono de Guntherroth y Spiers⁽⁵⁾ en 1992, terminó de clarificar la situación. La disminución de la prevalencia de dormir en decúbito prono se acompañaba de una disminución de la incidencia de muerte súbita que oscilaba entre el 20 y el 67%. Ante esta evidencia epidemiológica, a principios de los años 1990 se pusieron en marcha campañas de prevención nacionales e internacionales recomendando la posición supina para los lactantes durante el sueño. Desde entonces se estima que la incidencia ha descendido por debajo del 50% , de 1,2 por 1.000 nacidos en 1992 a 0,55 por cada 1.000 nacidos vivos en el 2006^(2,6,7).

La patogénesis del SMSL se ha entendido a través de una hipótesis del triple riesgo, según la cual el SMSL se produciría con la superposición de tres factores de riesgo: un niño vulnerable, un periodo crítico del desarrollo y un factor externo de estrés desencadenante^(8,9). El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo SIDS en el Plan Estratégico de 2001⁽¹⁰⁾ declaró inequívocamente que: “el conocimiento adquirido durante la última década apoya la hipótesis general de que los bebés que mueren de SMSL tienen anomalías al nacer que los hacen vulnerables o potencialmente mortales

durante la infancia”. En esencia, esto indicaría que el SMSL es un trastorno del desarrollo originado durante el desarrollo fetal. El interés en el tronco cerebral se inició con Naeye⁽¹¹⁾ en 1976; posteriormente, Kinney et al.⁽¹²⁾ encuentran signos de astrogliosis en el 20-30% de estos pequeños.

Otros enfoques van dirigidos a relacionar el SMSL con toxinas bacterianas, descrito por Morris⁽¹³⁾ (1999), seguido por el grupo de Goldwater⁽¹⁴⁾ que extendieron los estudios con la hipótesis de la existencia de un déficit congénito o adquirido en el reconocimiento de patógenos. También es bien conocida la evidencia de la infección viral en el SMSL⁽¹⁵⁾.

Otras hipótesis incluyen causas cardiogénicas⁽¹⁶⁾, shock, incluyendo anafilaxia⁽¹⁷⁾ y estrés térmico⁽¹⁸⁾, que podría explicar algunos de los factores de riesgo de reinhalación de CO₂⁽¹⁹⁾, la asfixia intencionada o no⁽¹⁸⁾ y la obstrucción de las vías respiratorias⁽²¹⁾.

La mayoría de los autores reconocen para el SMSL una etiología multifactorial, pudiendo considerarse como el resultado final de diversos procesos, o también es posible que diferentes causas se combinen para llegar a una vía final común que conduce al lactante a la muerte.

Para el abordaje del SMSL es necesario un esfuerzo multidisciplinar y multicéntrico. Para ello se precisa la creación de Grupos de Trabajo Multidisciplinares^(22,23).

El desarrollo e implementación de protocolos de autopsia y del escenario de la muerte, han llevado a normalizar el estudio de estas muertes, con diagnóstico cada vez más frecuente de asfixia accidental. Es imposible, por ejemplo, detectar algunas anomalías congénitas, lesiones, infecciones o defectos metabólicos sin una autopsia; igualmente la investigación del escenario de la muerte es esencial para excluir mecanismos accidentales, ambientales y no naturales de las muertes (Tabla 1).

TABLA 1. Trastornos que pueden simular un SMSL.

General	Sepsis/ meningitis	Asfisia: accidental/ provocada	Anafilaxia	Descompensación metabólica	Hipertermia	Anemia falciforme
Cardíaco	Fibroelastosis subendocárdica	Cardiopatías congénitas	Miocarditis	Canalopatías		
Pulmonar	Neumonía	Bronquiolitis	Hipertensión pulmonar idiopática	Traqueobronquitis severa		
Renal	Intoxicación	Pielonefritis				
Digestivo	Enterocolitis bacteriana					
Hepático	Intoxicación	Hepatitis	Depósitos grasos: meta- bolopatías			
Páncreas	Pancreatitis	Intoxicación por ácido bórico	Fibrosis quística			
Adrenal	Hiperplasia adrenal congénita					
Cerebral	Encefalitis	Traumatismo: fracturas, hemorragias	Malformación AV con hemorragia			
Óseo	Fracturas					

TEORÍAS ETIOPATOGENICAS

1. Hipótesis del triple riesgo

Una de las teorías más ampliamente difundidas para explicar el SMSL es la hipótesis del triple riesgo propuesta por Filiano y Kidney⁽⁹⁾, según la cual la muerte se produciría cuando en un lactante de forma simultánea inciden tres circunstancias con interacción de factores genéticos y ambientales⁽²⁴⁾. Según esta hipótesis deberán coincidir:

- **Lactante vulnerable.** Defecto o anomalía subyacente que lo torna vulnerable.
- **Periodo crítico del desarrollo** (de 0 a 12 meses; históricamente el SMSL acontece con mayor frecuencia entre los 2 y 4 meses), rápido crecimiento y cambios en el control del

equilibrio fisiológico, que pueden ser evidentes como el patrón del sueño o despertar y sutiles como la respiración, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la temperatura.

- **Un factor externo de estrés**, que en un lactante vulnerable actúa como desencadenante.

Los factores de riesgo se dividieron en dos categorías: factores intrínsecos, definidos como factores genéticos, polimorfismos, o ambientales que afectan la susceptibilidad, como son la raza afroamericana, sexo masculino, la prematuridad y la exposición materna prenatal al tabaco o al alcohol. Los factores de riesgo extrínsecos se definen como un factor de estrés físico próximo a la muerte que puede aumentar el riesgo de SMSL en un niño vulnerable. Estos factores incluyen: la posición para dormir boca abajo/lateral, cara boca abajo,

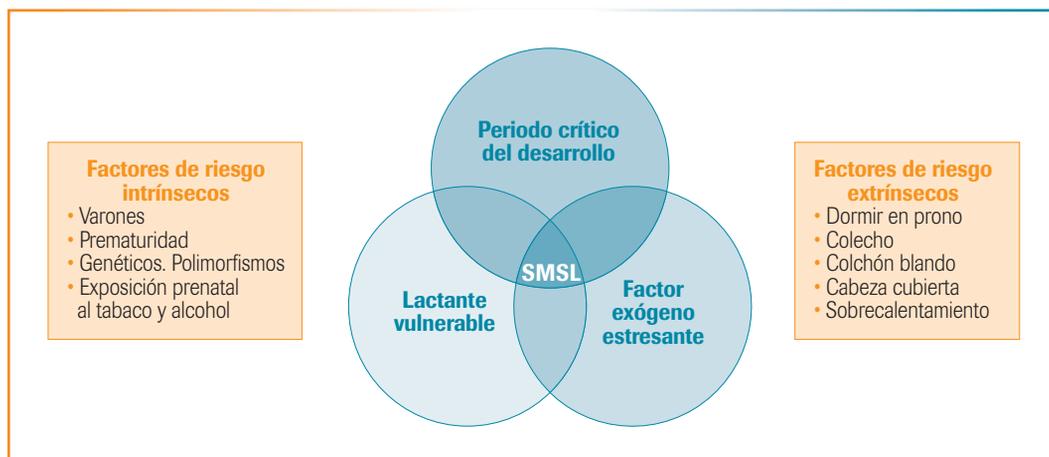


Figura 1. Hipótesis del triple riesgo.

cabeza cubierta, dormir en un colchón de adultos, sofá o parque infantil, ropa de cama blanda, colecho y signos de infección del tracto respiratorio superior. El tabaquismo materno también puede considerarse como un factor de riesgo externo, sobre todo si se acompaña de colecho⁽²⁵⁾.

Las campañas de prevención del SMSL se orientan hacia intervenciones de los factores que actúan de “trigger” o gatillo sobre el lactante vulnerable⁽²⁶⁾ (Figura 1).

2. Factores genéticos

Muchos estudios de cohortes, con una amplia gama de tamaños muestrales y etnias, han examinado los factores genéticos que pueden hacer vulnerable a un niño al SMSL. Si bien los factores genéticos de riesgo están claramente presentes, se necesita más trabajo para examinar sus mecanismos de actuación y para determinar cómo estos factores pueden combinarse para crear la “huella genómica” que predispondría a sufrir el SMSL.

a. Disfunción del Sistema Nervioso Central

Diversos estudios recientes han relacionado el SMSL con disfunción del sistema nervioso central y particularmente del sistema nervioso autóno-

mo^(27,28). Esta disfunción puede dar lugar a la falta de respuesta, a la asfixia con hipoxia progresiva a coma y muerte⁽²⁹⁾.

Los patólogos H. Kinney y D. Paterson analizaron el cerebro de 31 lactantes fallecidos por SMSL y de 10 fallecidos por otras causas. Su análisis se centró en el bulbo raquídeo, donde descubrieron anomalías en las células nerviosas que producen y utilizan la serotonina.

El sistema serotoninérgico juega un papel en la coordinación de la respiración, la sensibilidad al dióxido de carbono (CO₂), así como la temperatura corporal, el manejo de la tensión arterial y función autonómica. Cuando los niños duermen boca abajo o tienen el rostro tapado por la ropa de cama vuelven a respirar el dióxido de carbono que han exhalado. El aumento del dióxido de carbono estimula los centros de respiración y despertar en el cerebro.

“Un bebé normal se despertará, se dará vuelta, y comenzará a respirar más rápido cuando los niveles de dióxido de carbono aumenten”. En los lactantes que sufren anomalías en el sistema de producción y utilización de la serotonina, sus reflejos respiratorios para despertarse podrían verse afectados (Figura 2).

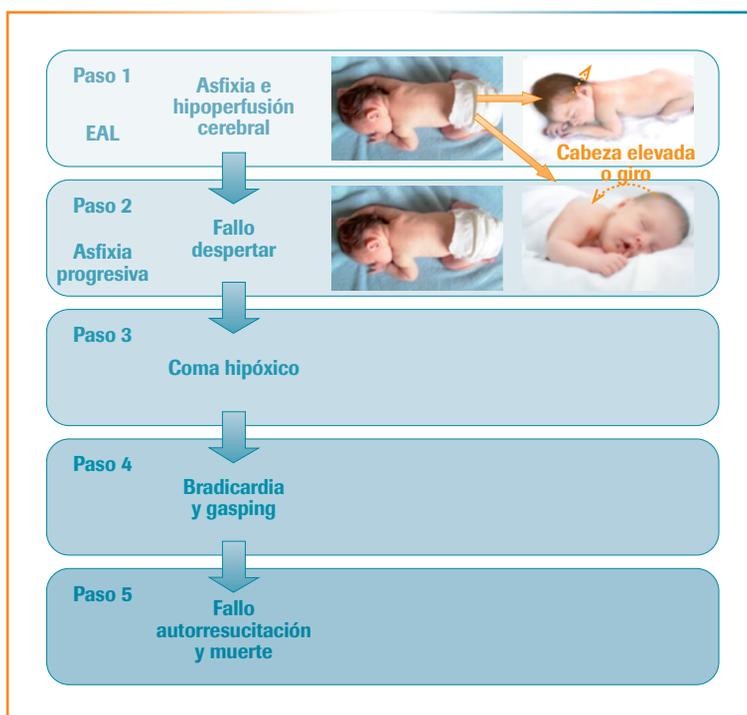


Figura 2. Cinco pasos de fallo respiratorio que conducen al SMSL. (Modificado de la cita 24).

Existe un gran número de factores genéticos que afectan al sistema serotoninérgico y que se han relacionado con el SMSL. En la correlación más alta estudiada está involucrado el gen 5-HTT, que codifica el transportador de la serotonina. Se han publicado casos de SMSL en diversas etnias, objetivando una reducción de la concentración de 5-HTT en las terminaciones nerviosas⁽³⁰⁻³²⁾. Otros estudios han investigado la asociación de polimorfismos de repetición en tandem de número variable (VNTR) en el intrón 2 del gen de 5-HTT que contienen 10-12 copias de una secuencia de repetición de 16-17 pares de bases relacionadas con el SMSL. Weese-Mayer y cols. encontraron en 90 casos de SMSL un aumento del L-12 intron-promotor, en los casos de SMSL de afroamericanos ($p= 0,002$) y no en caucasianos ($p= 0,117$) en comparación con los subgrupos de controles emparejados por etnia y género. Estos resultados sugieren posibles diferencias étnicas en la variación genética en el gen 5-HTT^(33,34).

Filonzi y cols.⁽³⁵⁾ publicaron 20 casos de SMSL relacionada con la interacción entre el alelo L5-HTT y polimorfismos en el gen que codifica el neurotransmisor inactivador de la monoamino oxidasa A (MAOA), lo que sugiere que los dos genotipos actuarían de manera sinérgica en la modulación de riesgo de SMSL.

Weese-Mayer y cols.⁽³⁶⁾ examinaron 8 genes implicados en el desarrollo temprano del sistema nervioso autónomo: BMP2, Mash1, PHOX2a, RET, ECE1, EDN1, TLX3 y EN1. Curiosamente, encontraron 11 mutaciones raras de proteínas en 14 de los 92 casos de SMSL en los genes PHOX2a, RET, ECE1, TLX3 y EN1; sólo la mutación TLX3 estaba presente en los 92 controles emparejados.

b. Canalopatías cardiacas

Existe abundante evidencia científica que relaciona las canalopatías con el SMSL; éstas surgen de mutaciones en los genes que codifican los

canales iónicos que conducen a la formación de arritmias potencialmente letales causando trastornos como el síndrome de QT largo, QT corto, síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimorfa, causantes de muerte súbita y que no dejan indicios detectables en la autopsia⁽³⁷⁾.

Desde el prisma de la hipótesis del triple riesgo, las canalopatías podrían justificar un aumento del riesgo en cada una de esas vertientes:

1. Niño vulnerable: el hecho de ser portador de un defecto genético en los genes que codifican proteínas clave en la generación de corrientes eléctricas del corazón hace que los lactantes afectados se encuentren en riesgo de desarrollar taquiarritmias malignas.
2. Trigger: el sueño, circunstancia clave en la definición del SMSL, es el trigger más importante para la aparición de taquiarritmias malignas en el caso del síndrome de QT largo tipo 3 y del síndrome de Brugada fundamentalmente, pero también en el caso del síndrome de QT largo tipo 2. La hipertermia, el dolor o el hambre, así como episodios menores de obstrucción de las vías aéreas altas, pueden actuar de triggers de arritmias malignas en el síndrome de QT largo tipo 1, el síndrome de QT largo tipo 2 y, probablemente, en la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica⁽³⁸⁾.
3. Periodo vulnerable de su desarrollo: la repolarización ventricular no es un elemento estacionario, sino flexible y sujeto a cambios constantes en el lactante. Hasta los 3 meses el intervalo QTc mantiene valores más elevados de los que tendrá posteriormente (por inmadurez del sistema nervioso vegetativo), también en aquellos lactantes portadores de un SQTl congénito, más susceptibles por tanto a eventos letales en este periodo.

En el momento actual, el conocimiento científico acumulado permite establecer que aproximadamente un 10-15% de los casos catalogados como

SMSL corresponden a canalopatías, en particular síndrome de QT largo y síndrome de Brugada, en menor grado, síndrome de QT corto y taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica. El gen más sólidamente relacionado con el SMSL es el SCN5A y el sueño el trigger más importante. Las evidencias a favor del papel de las canalopatías en el SMSL pueden resumirse en la siguiente cadena de acontecimientos consecutivos:

- 1) En las décadas de los 70s, 80s y 90s se constataron intervalos QTc alargados en las víctimas de SMSL o sus familiares con mayor frecuencia que en lactantes controles⁽³⁹⁾.
- 2) A partir del año 2000 se publicaron casos aislados de víctimas de SMSL o episodios aparentemente letales con mutaciones en los genes codificantes para los canales iónicos, fundamentalmente SCN5A y KCNQ1, pero también en KCNH2, RyR2 o caveolina3. En algunos de estos casos se documentaron taquiarritmias malignas durante el evento de SMSL, en otros se documentaron QTc largos y ocasionalmente se completó el estudio con valoración cardiológica y molecular en los padres⁽⁴⁰⁾. En paralelo se publicaron las primeras series de casos de SMSL con un porcentaje significativo de identificación de variaciones genéticas en los genes relacionados con los canales iónicos, algunas con estudios funcionales *in vitro*, la mayoría procedentes de autopsias y sin correlato clínico asociado, por lo que no se pudo estimar la prevalencia de afectación parental ni discernir si se trataba de mutaciones *de novo* o heredadas de los progenitores⁽⁴¹⁾.

c. Errores innatos del metabolismo

Las metabolopatías representan aproximadamente entre el 1 y el 2% de los casos de SMSL⁽⁴²⁾. Actualmente el conocimiento científico ha permitido determinar los genes que codifican las proteínas implicadas en las vías metabólicas y producción de energía en casos de SMSL; 12 estudios

han examinado el papel del déficit de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y su relación con el SMSL. La presentación fenotípica varía, pero un 20-25% de los pacientes homocigotos para mutaciones en el gen MCAD pueden presentar el SMSL⁽⁴³⁾.

Estudios de cohortes de mutaciones y polimorfismos en la aldolasa B, la glucoquinasa y genes de la glucosa-6-fosfatasa no encontraron ninguna asociación con el SMSL^(44,45).

Varios estudios han investigado diferentes partes del genoma mitocondrial y su relación con el SMSL; dos de ellos han identificado variación dentro de la región más polimórfica, en el denominado “bucle de desplazamiento”, donde se han encontrado haplotipos específicos y mutaciones de significado incierto pero que no aparecen en los controles^(46,47).

d. Respuesta a la nicotina

La asociación entre la exposición exógena a la nicotina y el SMSL está clara^(28,48).

Rand y cols. estudiaron la potencial asociación entre el SMSL y los defectos en los enzimas que metabolizan la nicotina en los genes GSTT1 y CYP1A1, en 106 casos de SMSL de Noruega, y no relacionaron ninguna asociación⁽⁴⁹⁾. Por otro lado, Poetsch y cols. investigaron los polimorfismos del gen FMO3 de la enzima que metaboliza la nicotina, que codifica la flavin-monooxigenasa 3. Este estudio demuestra la posible interacción entre la vulnerabilidad genética (polimorfismo que puede afectar al metabolismo de la nicotina) y un medio ambiente insulto (exposición al tabaco) en la patogénesis del SMSL⁽⁴⁹⁾.

3. Disfunción del tronco cerebral y de la función cardiorrespiratoria

El hecho de que la mayoría de los casos de SMSL ocurran predominantemente durante el sueño,

llevó a la hipótesis de que éste se debía a una anomalía en el tronco cerebral relacionada con la neuroregulación de las funciones autonómicas cardiorrespiratorias con alteración del control respiratorio y de la función cardíaca. Estas hipótesis se basan en estudios *postmortem*, por hallazgos de autopsia sugestivos de hipoxemia crónica e hipoventilación tales como:

1. Persistencia de grasa marrón suprarrenal, eritropoyesis hepática, gliosis del tronco cerebral y otras anomalías estructurales⁽⁵⁰⁾.
2. Evidencia de hipodesarrollo de las estructuras del tronco cerebral y anomalías de los neurotransmisores en múltiples regiones del tronco encefálico relacionadas con la regulación neuronal cardiorrespiratoria^(51,52). Identificando una reducción en la unión en los receptores colinérgicos muscarínicos, en el núcleo arcuato, región del tronco cerebral involucrada en la quimiosensibilidad al CO₂. También se han observado en víctimas del SMSL una disminución en la unión de la serotonina en el núcleo de rafe obscurus, estructura relacionada con el núcleo arqueado, y en otras cuatro regiones del cerebro^(51,53). Alternativamente, las anomalías de los neurotransmisores pueden presentar interacciones entre los factores de riesgo ambientales y la susceptibilidad genética asociados con la desregulación autonómica; por ejemplo, podría ser la exposición al tabaco y/o infección en el embarazo, que ocasionara cambios epigenéticos a través de la metilación del ADN con el consiguiente impacto sobre la expresión genética⁽⁵⁴⁾ (Tabla 2).

La teoría de la apnea se relacionó con el SMSL debido a que los episodios de apnea se acompañan de bradicardia y desaturación de O₂; se creía que reflejan inmadurez del control cardiorrespiratorio debido a que dichos episodios tienden a resolverse a medida que el niño madura. Sin embargo, varios estudios han demostrado que los niños con apneas en el periodo de recién nacido

TABLA 2. Núcleos del sistema serotoninérgico.

ARC	Núcleo arcuato
DMX	Núcleo motor dorsal del vago
CG/PGCL	Células ganglionares y paraganglionares
HG	Núcleo hipogloso
NA	Noradrenalina
NTS	Núcleo tracto solitario
PreBot	Complejo Pre-Bötzinger
ROB	Rafe obscuro

no tienen un mayor riesgo de SMSL⁽⁵⁵⁾. Algunos autores afirman que la hipoxia y/o hipercapnia secundaria a la apnea desencadenaría respuestas fisiológicas anormales como resultado de las alteraciones patológicas del tronco cerebral⁽²⁹⁾.

La revisión de Poets resume la evidencia en contra de la asociación entre la apnea y los episodios de SMSL, basándose en datos objetivos sobre los mecanismos fisiopatológicos que preceden inmediatamente a la muerte súbita obtenida a partir de grabaciones fisiológicas en la memoria del monitor, no evidenciando la aparición de apnea prolongada central como causa principal de muerte⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. No hay estudios que demuestren que el SMSL y los episodios aparentemente letales (EAL) son el resultado del mismo mecanismo o que un EAL de lugar a la muerte⁽⁵⁹⁾. El estudio CHIME, de colaboración multicéntrica, realizado en Estados Unidos para seguimiento y evaluación de los niños monitorizados en domicilio, demostró que tanto la apnea convencional como la bradicardia y las apneas con bradicardias extremas son eventos relativamente comunes, incluso entre los recién nacidos a término sanos. El único grupo que tenía un mayor riesgo de este tipo de eventos en comparación con los recién nacidos a término sanos, fue el de prematuros, y solo hasta la edad de 43 semanas postconcepcionales. Sugieren, pues, que la apnea y la bradicardia prolongadas no son

precursores inmediatos del SMSL⁽⁶⁰⁾. Otros estudios no han podido documentar el impacto de la monitorización domiciliar sobre la incidencia del SMSL.

4. Obstrucción respiratoria

Esta teoría fue promulgada por Tonin y Krous^(61,62) basándose en supuestos cambios anatómicos que se producen cuando el bebé duerme en posición de prono. Mucho se ha descrito acerca de los mecanismos que se encuentran bajo la bandera de la asfixia. Estos incluyen la superposición entre asfixia y colecho, obstrucción de la respiración por ropa de cama, colchón blando y apnea central. Estos mecanismos siguen siendo populares como resultado del importante factor de riesgo que supone el dormir boca abajo. En general, en comparación con la posición supina, el dormir en decúbito prono eleva la excitación y los umbrales del despertar, favorece el sueño y reduce la actividad autonómica debido a un desequilibrio entre la actividad parasimpática y simpática. En los lactantes mayores de un mes la posición de prono se asocia con una peor ventilación (en la fase activa del sueño) por una reducción del control respiratorio, cardiovascular y autonómico.

Siren postula la hipótesis del SMSL en relación con la insuficiencia respiratoria causada por la rotura del diafragma debido a una infección no letal en el contexto de falta de desarrollo de los músculos respiratorios, la posición de prono y el sueño REM⁽⁶¹⁾. Se basa en que la infección puede reducir la función mitocondrial del diafragma y la generación de radicales libres. La melatonina es un eliminador de radicales libres y por lo tanto, protege contra el estrés oxidativo. Los bebés tienen un déficit transitorio de melatonina en los primeros meses de vida. Se ha demostrado una asociación entre la disfunción del metabolismo de la melatonina y el SMSL. Por lo tanto, la suma de fatiga diafragmática y la inactivación de los músculos intercostales en la fase REM del sueño y el decúbito prono aumentan el trabajo diafragmático.

co, una infección asociada, hipotéticamente podría llevar al SMSL.

5. Infección

Varios factores sugieren un papel de la infección y el SMSL:

1. Su mayor incidencia en invierno y primavera, cuando aumentan las infecciones respiratorias y gastrointestinales.
2. El pico de incidencia 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.
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⁽⁶⁴⁾.

El mecanismo propuesto para explicar el papel de la infección incluye: teorías que implican a la obstrucción parcial de la vía aérea por obstrucción respiratoria que puede llevar a alteraciones del despertar, estrés por privación del sueño o apneas; 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⁽²³⁾.

6. Compresión de las arterias vertebrales

La compresión de las arterias vertebrales por movimientos del cuello que podría producir isquemia

del troncoencéfalo, se ha implicado también como uno de los mecanismos causantes del SMSL.

En niños, estudios angiográficos y del flujo vascular *postmortem* o histopatológicos han encontrado evidencias de que tanto la extensión como la rotación del cuello pueden comprimir las arterias vertebrales⁽⁶⁵⁾.

En lactantes que presenten anomalías estructurales de las arterias en la base del cráneo, con inadecuado flujo cerebral compensatorio, la compresión de las arterias vertebrales puede causar isquemia aguda del troncoencéfalo y muerte. Esta hipótesis explicaría el mayor riesgo del lactante cuando duerme en decúbito prono por la tendencia a rotar o a extender el cuello para mantener libre la vía aérea.

7. Estrés térmico

Tras estudios de publicaciones anteriores, Guntheroth⁽⁶⁶⁾ encuentra una fuerte asociación entre la regulación térmica y el control respiratorio, específicamente con la 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 control respiratorio. Algunos autores han incluido el estrés térmico dentro de la hipótesis de la reinspiración del 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 éxitus a través de un fallo en el despertar o una alteración respiratoria.

8. Epidemiología. Factores de riesgo

Factores de riesgo que pueden desencadenar un suceso grave en un bebé con susceptibilidad hereditaria o adquirida:

a. Factores de riesgo con predisposición genética

- Etnia.
- Nivel socioeconómico bajo.
- Género masculino (posiblemente ligado a mutaciones en el cromosoma X).
- Control genético:
 - Respuesta inflamatoria
 - Control genético NOS1.
 - Control genético de la función del troncoencefalo.
 - Control genético de las vías metabólicas como la flavin-monooxigenasa3 (FMO3) del metabolismo de la nicotina.
 - Control genético de la función cardiaca.

b. Factores de riesgo con influencia prenatal

- Madre fumadora durante el embarazo.
- Control prenatal inadecuado.
- Abuso de heroína, cocaína y otras drogas.
- Madre múltipara con intervalo de embarazos menor a un año.
- Abuso de alcohol durante la gestación.
- Obesidad materna.
- Madre adolescente.
- Anemia materna.

c. Factores de riesgo postnatales

- Estacionalidad (meses más fríos).
- Sintomatología de infección viral respiratoria o gastrointestinal unos días antes de la muerte.
- Bajo peso al nacimiento.
- Exposición al humo del tabaco.
- Dormir en decúbito prono.
- Alimentación con fórmula adaptada/no lactancia materna.
- Temperatura de la habitación elevada o baja.
- Ropa de cama en exceso, colchón blando y juguetes de peluche en la cuna.
- Colecho con los padres o con hermanos incrementa el riesgo, especialmente si se acompaña

de tabaquismo, ingesta de alcohol, drogas y/o fármacos sedantes o tranquilizantes.

- Dormir en un sofá.
- Edad del fallecimiento. La incidencia es más elevada de los dos a los cuatro meses.
- Prematuridad. Incrementa el riesgo cuatro veces.
- Posible anemia.

DIRECCIONES FUTURAS

Muchas de las hipótesis no se relacionan con los hallazgos patológicos, factores epidemiológicos de riesgo y sí el enlace hipótesis patología y epidemiología (Tabla 3).

Las investigaciones futuras de la patogénesis del SMSL deben tomar medidas formales para abordar simultáneamente ambos hallazgos patológicos y epidemiológicos.

El futuro es muy prometedor en cuanto a descubrir los principales elementos genéticos predisponentes y los contribuyentes prenatales subyacentes al SMSL. El modelo de Salomonis⁽⁶⁷⁾ proporciona una visión integrada: patología del tejido, predisposición genética en términos de señalización neuronal, la función cardiaca y las respuestas inflamatorias a los antígenos virales y bacterianos. El objetivo de este modelo además de dar una visión general, recomienda nuevas vías de análisis genómico específicos. Si bien no hay marcadores diagnósticos claros, se han identificado polimorfismos altamente representativos de SMSL en distintas poblaciones étnicas.

Courts, Madea, Opdal y Rognum^(68,69) también han revisado extensamente la genética relacionada con el SMSL.

Tanto la genética como la proteómica (la introducción de nuevas tecnologías de espectrometría de masas como SELDI-TOF MS) ofrecen enor-

TABLA 3. Análisis final.

Hipótesis	Congruencia hipótesis y hallazgos patológicos (1) clave	Congruencia hipótesis y factores de riesgo epidemiológicos (2) clave	Se vincula la hipótesis con 1 y 2
Control frec. respiratoria por troncoencéfalo	No	No	No
Control frec. cardíaca por troncoencéfalo	En parte	Sí	En parte
Obstrucción respiratoria Asfixia involuntaria	No	En parte	No
Abuso	No	No	No
Toxinas bacterianas	Sí	Sí	Sí
Shock/Anafilaxia	Sí	Sí	En parte
Estrés térmico	En parte	Sí	No
Fallo diafragmático	En parte	Sí	En parte
Reinhalaación CO ₂	No	No	No
Emisión de gases tóxicos en colchones colonizados por hongos	No	No	No

mes oportunidades para resolver el enigma de la patogénesis del síndrome. Debido a que los varones tienen mayor riesgo tanto de SMSL como enfermedades infecciosas que las mujeres, el cromosoma X sería idóneo para estudiar las posibles asociaciones entre el SMSL y los polimorfismos de un solo nucleótido ligados al mismo e involucrados en la respuesta inmune innata.

Otro campo de investigación sería el vínculo entre el tabaquismo durante el embarazo, la exposición del feto al monóxido de carbono y el desarrollo cardíaco anormal⁽⁷⁰⁾.

Los viejos problemas persisten; cuando obtengamos respuestas a los defectos genéticos, conozcamos los patógenos causales y podamos tomar estrategias de prevención activa o pasiva inmunizando a los niños y/o a las madres embarazadas, cuando se aúnen esfuerzos para erradicar el consumo del tabaco durante el embarazo y éste

se considere legislativamente como una forma de maltrato infantil, se beneficiarán las vidas de muchos bebés, sus madres y la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2007; 370: 1578-87.
3. Willinger M, Hoffman HJ, Hartford RB. Infant sleep position and risk for sudden infant death syndrome: report of meeting held January 13 and 14, 1994, National Institutes of Health, Bethesda, MD. *Pediatrics*. 1994; 93: 814-9.
4. Beal JM, Finen CF. An overview of retrospective case-control study investigating the relationship between prone sleeping position and SIDS. *J Paediatr Child Health*. 1991; 27: 334-9.

5. Guntheroth WG, Spiers PS. Sleeping prone and the risk of sudden infant death syndrome. *JAMA*. 1992; 267: 2359-62.
6. Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *CMAJ*. 2006; 174: 1861-9.
7. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2007; 55: 1-32.
8. Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2002. 110: e64.
9. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: The triple-risk model. *Biol Neonate*. 1994; 65: 194-7.
10. NICHD. Targeting Sudden Infant Death Syndrome (SIDS): A Strategic Plan. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/upload/SIDS_Syndrome.pdf. 2001.
11. Naeye RL. Brain-stem and adrenal abnormalities in the SIDS. *Am J Clin Pathol*. 1976; 66: 526-30.
12. Kinney HC, Burger PC, Harrell FE, Hudson RP. "Reactive gliosis" in the medulla oblongata of victims of the SIDS. *Pediatrics*. 1983; 72: 181-7.
13. Morris JA. The common bacterial toxins hypothesis of sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 25: 11-7.
14. Highet AR, Berry AM, Bettelheim KA, Goldwater PN. The frequency of molecular detection of virulence genes encoding cytotoxin A, high-pathogenicity island and cytolethal distending toxin of *Escherichia coli* in cases of sudden infant death syndrome does not differ from that in other infant deaths and healthy infants. *J Med Microbiol*. 2009; 58: 285-9.
15. Rognum TO, Saugstad OD. Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understanding the death mechanism. *Acta Paediatr Suppl*. 1993; 82(Suppl 389): 82-5.
16. Matthews T. Sudden infant death syndrome – a defect in circulatory control? *Child Care Health Dev*. 2002; 28(Suppl 1): 41-3.
17. Buckley MG, Variend S, Walls AF. Elevated serum concentrations of beta-tryptase, but not alpha-tryptase, in sudden infant death syndrome (SIDS). An investigation of anaphylactic mechanisms. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1696-704.
18. Guntheroth WG, Spiers PS. Thermal stress in sudden infant death: Is there an ambiguity with the rebreathing hypothesis? *Pediatrics*. 2001; 107: 693-8.
19. Kemp JS. Rebreathing of exhaled gases: importance as a mechanism for the causal association between prone sleep and sudden infant death syndrome. *Sleep*. 1996; 19: S263-6.
20. Hunt CE. Impaired arousal from sleep: relationship to sudden infant death syndrome. *J Perinatol*. 1989; 9: 184-7.
21. Tonkin SL, Gunn TR, Bennet L, Vogel SA, Gunn AJ. A review of the anatomy of the upper airway in early infancy and its possible relevance to SIDS. *Early Hum Dev*. 2002; 66: 107-21.
22. Camarasa Piquer F. Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría. Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante (SMSL). Libro blanco. 1ª Edición. 1996.
23. Camarasa Piquer F. Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría. Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante (SMSL). Libro blanco. 2ª Edición. 2003.
24. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N England Med*. 2009; 361: 795-805.
25. Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, Stanley C, Krous HF. Risk factors changes for Sudden Infant Death Syndrome after initiation of back-to-sleep campaign. *Pediatrics*. 2012; 129: 630.
26. Edwind A Mitchell EA. SIDS: past, present and future. *Acta Paediatrica*. 2009; 98: 1712-9.
27. Kinney HC, Richerson GB, Dymecki SM, Darnall RA, Nattie EE. The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. *Annu Rev Pathol*. 2009. 4: 517-50.
28. Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM. Sudden infant death syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A: 771-88.
29. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361: 795-805.
30. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2006; 296: 2124-32.
31. Ozawa Y, Okado N. Alteration of serotonergic receptors in the brain stems of human patients with respiratory disorders. *Neuropediatrics*. 2002; 33: 142-9.
32. Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. En: Kliegmann RM, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*.

- trics. 18th edition. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1736-41.
33. Opdal SH, Vege Å, Rognum TO. Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 861-5.
 34. Weese-Mayer DE, Zhou L, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, Marazita ML. Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome: a haplotype analysis. *Am J Med Genet A.* 2003; 122A: 238-45.
 35. Filonzi L, Magnani C, Lavezzi A, Rindi G, Parmigiani S, Bevilacqua G, et al. Association of dopamine transporter and monoamine oxidase molecular polymorphisms with sudden infant death syndrome and stillbirth: new insights into the serotonin hypothesis. *Neurogenetics.* 2009; 10: 65-72.
 36. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Curran ME, Silvestri JM, et al. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatr Res.* 2004; 56: 391-5.
 37. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: do ion channels play a role? *Heart Rhythm.* 2009; 6: 272-8.
 38. Skinner JR. Is there a relation between SIDS and long QT syndrome? *Arch Dis Child.* 2005; 90: 445-9.
 39. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 343: 262-7.
 40. Kiehne N, Kaufenstein S. Mutations in the SCN5A gene: evidence for a link between long QT syndrome and sudden death? *Forensic Sci Int Genet.* 2007; 1: 170-4.
 41. Plant LD, Bowers PN, Liu Q, et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. *J Clin Invest.* 2006; 116: 430-5.
 42. Cote A, Russo P, Michaud J. Sudden unexpected deaths in infancy: what are the causes? *J Pediatr.* 1999; 135: 437-43.
 43. Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of β -oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2009; 63: 266-77.
 44. Aarskog NK, Ogreid D. Aldolase B A149P mutation and hereditary fructose intolerance are not associated with sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 947-8.
 45. Forsyth L, Hume R, Howatson A, Busuttill A, Burchell A. Identification of novel polymorphisms in the glucokinase and glucose-6-phosphatase genes in infants who died suddenly and unexpectedly. *J Mol Med.* 2005; 83: 610-8.
 46. Hofmann S, Jaksch M, Bezold R, Mertens S, Aholt S, Paprotta A, et al. Population genetics and disease susceptibility: characterization of central European haplogroups by mtDNA gene mutations, correlation with D loop variants and association with disease. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1835-46.
 47. Opdal S, Rognum T, Torgersen H, Vege Å. Mitochondrial DNA point mutations detected in four cases of sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 957-60.
 48. Adgent MA. Environmental tobacco smoke and sudden infant death syndrome: a review. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006; 77: 69-85.
 49. Poetsch M, Czerwinski M, Wingenfeld L, Venneemann M, Bajanowski T. A common FMO3 polymorphism may amplify the effect of nicotine exposure in sudden infant death syndrome (SIDS). *Int J Legal Med.* 2010; 124: 301-6.
 50. Valdes-Dapena M. The sudden infant death syndrome: pathologic findings. *Clin Perinatol.* 1992; 19: 701-16.
 51. Panigrahy A, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Depena M, Krous HF, et al. Decreased kainate receptor binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. *J Neurophysiol Exp Neurol.* 1997; 56: 1253-61.
 52. Harper RM, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic functions: implications for sudden infant death syndrome. *Respir Physiol.* 2000; 119: 123-32.
 53. Kinney HC, Panigrahy A, Filiano JJ, Sleeper LA, White WF. Brain stem serotonergic receptor binding in the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59: 377-84.
 54. Goldwater PN. A perspective on SIDS pathogenesis. The hypotheses: Plausibility and evidence. *BMC Medicine.* 2011; 9: 64.
 55. Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnea. *Semin in Neonatal Med.* 2004; 9: 205-11.
 56. Poets CF. Status thymico-lymphaticus, apnea, and sudden infant death –lessons learned from the past? *Eur J Pediatr.* 1996; 155: 165-7.
 57. Poets CF, Samuels MP, Noyes JP, Hewertson J, Hartmann H, Holder A, et al. Home event recordings of oxygenation, breathing movements and

- electrocardiogram in infants and young children with recurrent apparent life-threatening events. *J Pediatr*. 1993; 123: 693-701.
58. Bentele KHP, Albani M. Are there tests predictive for prolonged apnea and SIDS? A review of epidemiological and functional studies. *Acta Paediatrica*. 2008, 77: 1-21.
59. Farrell PA, Weiner GM, Lemons JA. SIDS, ALTE, apnea, and the use of home monitors. *Pediatr Rev*. 2002; 23: 3-9.
60. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al; Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 2001; 285: 2199-207.
61. Krous HF. Sudden infant death syndrome: pathology and pathophysiology. *Pathol Annu*. 1984; 19: 1-14.
62. Tonkin SL, Gunn TR, Bennet L, Vogel SA, Gunn AJ. A review of the anatomy of the upper airway in early infancy and its possible relevance to SIDS. *Early Hum Dev*. 2002; 66: 107-21.
63. Siren PMA, Siren MJ. Critical diaphragm failure in sudden infant death syndrome. *Ups J Med Sci*. 2011; 116: 115-23.
64. Targeting sudden infant death syndrome (SIDS): a strategic plan. Disponible en: http://WWW/nichd.nih.gov/strategicplan/cells/SIDS_syndrome.pdf
65. Pamphlett R, Raisnen J, Kum-Jew S. Vertebral artery compression resulting from head movement: a possible cause of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1999; 103: 460-7.
66. Guntheroth WG, Spiers PS. Thermal stress in sudden infant death syndrome: is there an ambiguity with the rebreathing hypothesis? *Pediatrics*. 2001; 107: 693-8.
67. Salomonis N, Pico A, Hanspers K. SIDS Susceptibility Pathways (Homo sapiens). Disponible en: <http://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP706>
68. Courts C, Madea B. Genetics of the sudden infant death syndrome. *Forens Sci Int*. 2010; 203: 25-33.
69. Opdal SH, Rognum TO. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol*. 2011; 7: 26-36.
70. Sartiani L, Stillitano F, Luceri C, Suffredini S, Toti S, De Filippo et al. Prenatal exposure to carbon monoxide delays postnatal cardiac maturation. *Lab Invest*. 2010; 90: 1582-93.