

REVISION

Causas de la muerte súbita del lactante

A. BLANCO y R. CEÑA

RESUMEN: El Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) es la muerte inesperada de un niño aparentemente normal. Su incidencia aproximada es de 2/1.000 recién nacidos vivos. Hay varios factores relacionados con el ambiente, con la madre y con el propio niño que aumentan el riesgo de SMSL. Los mecanismos del SMSL son todavía muy discutidos, y probablemente los más significativos pudieran ser las anomalías cardíacas y especialmente los fallos del control respiratorio. En los estudios necrópsicos no hay daño tisular que justifique el fallecimiento, pero es posible encontrar alteraciones histológicas menores características de situaciones de hipoxia crónica. PALABRAS CLAVE: MUERTE SÚBITA. APNEA. HIPOXIA. ACCIDENTES.

CAUSES OF SUDDEN INFANT DEATH (SUMMARY): The Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is the unexpected death of one apparently normal child. Their incidence is approximately 2/1.000 live newborns. There are several factors related to the environment, to the mother and the own child which increase the risk of SIDS. The mechanisms of SIDS are very discussed yet, and probably the most significant ones could be the cardiac anomalies and specially the failures of respiratory control. In the necropsy studies there are not tissue injuries that could be cause of death, but it is possible to find histologic disturbs characteristics of the chronic hypoxia. KEY WORDS: SUDDEN DEATH. APNEA. HYPOXIA. ACCIDENTS.

I. INTRODUCCIÓN

Probablemente la primera referencia escrita de este síndrome se remonta al Antiguo Testamento en el Juicio del Rey Salomón.

El SMSL va tomando una importancia cada vez mayor, desde hace años, ya que en algunos países (por ejemplo en USA) es la principal causa de muerte en menores de un año, lo que unido al descenso de la natalidad, crea un evidente problema sociosanitario.

El SMSL viene definido por la muerte súbita e inesperada por su historia médica, de un niño aparentemente normal, la cual permanece inexplicada después de la realización de una autopsia correcta (1, 2). En el fondo de esta definición, está la imposibilidad actual de realizar un diagnóstico cierto de la causa de muerte, encontrándonos frente a una autopsia «blanca».

Debido a su incidencia estadística y a la naturaleza altamente traumática para la familia, se están dedicando esfuerzos a nivel de estudios epidemiológicos, hoy ine-

xistentes en nuestro país, como de investigación y prevención de las posibles causas que pueden llevar al desenlace fatal (por ejemplo programas de información, atención materna y perinatal, monitorización cardio-respiratoria domiciliaria...).

II. EPIDEMIOLOGÍA

Al abordar este apartado hay que referirse a los múltiples estudios realizados, tanto a nivel de necropsias como de niños con riesgo de padecer SMSL (niños que han estado a punto de morir de SMSL, hermanos de víctimas, etc.) que son los grupos básicos de estas investigaciones, así como sus ambientes y familias.

A) *Incidencia y factores socio-económicos*

La incidencia es variable de unos países a otros (Tabla I), aunque el promedio suele estar en 2 por mil, nacidos vivos (3).

En USA vienen sucediendo un promedio de 5.500 muertes por SMSL, bien documentadas (9).

TABLA I. INCIDENCIA DEL S.M.S.L.

PAIS	AÑO	CASOS/1.000 RN
CANADÁ	1970	3,00
INGLATERRA	1970	2,00
IRLANDA	1971	2,80
CALIFORNIA	1972	1,55
AUSTRALIA	1972	1,70
FILADELFIA	1972	1,92
OHIO	1975	2,08

Respecto a los factores socio-económicos, el riesgo de SMSL está incrementado en las capas de la población menos afortunadas, respecto a las más acomodadas. Relacionado con ésto, un número importante

de ellos habrían nacido fuera del matrimonio (eran ilegítimos), estaban viviendo solos con sus madres y sus padres no tenían empleos fijos y vivían con cierto hacinamiento y en distritos o zonas más pobres (10). Probablemente, esta situación esté relacionada con la calidad de la vida intrauterina y los cuidados maternos perinatales (11).

B) *Factores que dependen del niño*

a) *Prematuridad y bajo peso.* Hoy en día no hay ninguna duda de que los prematuros y de bajo peso tienen más riesgo de SMSL que los niños con término y peso adecuado (12, 13, 14, 15).

b) *Edad.* En todas las series publicadas aparece un pico de incidencia entre los 2 y 4 meses de edad, con una mínima incidencia en el primer mes de vida (9, 11, 17, 18).

c) *Hermanos.* Respecto a los hermanos hay que tener en cuenta varios factores. El ser segundo o tercero en cuanto a orden de nacer, o los hermanos de un parto múltiple (19, 20, 21), tienen un mayor riesgo especialmente para los segundos o terceros en nacer (22). KRAUS y BORHANI (16) encontraron un riesgo de 8,33 por 1.000 nacidos vivos en trillizos y 3,87 para mellizos. Se ha descrito la muerte el mismo día de pareja de gemelos (14, 18, 23). En resumen, el riesgo se aumenta con el orden de nacimiento, siendo aún mayor en el caso de partos múltiples, en especial los últimos en nacer. Posiblemente, un factor que influya en los partos múltiples es su adelantamiento y el bajo peso de los recién nacidos.

d) *Sexo y raza.* En la mayor parte de los trabajos hay un ligero predominio de varones frente a hembras (24). Este dato es muy típico en la mayoría de las enfermedades de niños, y revela poco o nada acerca de este problema (11). Las diferencias raciales, probablemente estén algo influenciadas por el *status* socio-económico (16) (Tabla II).

e) *Factores genéticos y familiares.* Con los datos actuales, parece ser que el SMSL no está genéticamente controlado, aunque puede existir cierta agregabilidad familiar. En USA, el promedio es 2 por 1.000 nacidos vivos, pero esta *ratio* se incrementa a 2,1 % (10 veces mayor) en los siguientes hermanos de víctimas de SMSL y pasa a 4,2 % (20 veces más) entre los gemelos supervivientes (25, 18, 14, 22).

TABLA II. PRINCIPALES ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DEL S.M.S.L.

Dependientes del niño:

1. Máxima incidencia entre 2-4 meses de edad.
2. Mayor frecuencia en varones (60 %).
3. Prematuridad y bajo peso al nacimiento.
4. Riesgo ligeramente superior en hermanos y en gemelos.
5. Frecuente asociación de catarrros banales.

Ambientales:

1. Nivel socioeconómico bajo.
2. Meses invernales y horas nocturnas.

Dependientes de la madre:

1. Madres jóvenes.
2. Adicción a tabaco o drogas.
3. Anemia durante el embarazo.

Hay estudios que señalan una mayor incidencia de respiración periódica, en hermanos de víctimas, durante registros domiciliarios en el sueño. Posteriores análisis en laboratorio, señalaron una menor cantidad de apneas cortas durante los primeros 6 meses de vida (26), aunque este segundo registro se realizó en el laboratorio, en donde el sueño podría estar algo alterado (23). Resumiendo, el SMSL no se transmite por herencia mendeliana en la mayoría de los casos.

f) *Otros factores.* Para ver si los niños afectados habían tenido alteradas algunas de su funciones fisiológicas, se revisaron los datos de 59.379 embarazos, incluyendo gestación, parto y puerperio, el período neonatal y el desarrollo hasta los 8 años de edad. De todos los nacimientos, 125 fallecieron de muerte súbita (2,11 por mil). Esos 125 niños fueron comparados con controles similares del mismo grupo por NAEYE y DRAGE (27), encontrando que al nacer habían tenido un test de Apgar más bajo que los controles (21, 27, 28), necesitaron oxígeno y soporte ventilatorio con más frecuencia que los controles (13, 27), los problemas con la alimentación fueron comunes, necesitando alimentación por sonda con mayor frecuencia; asimismo, presentaron hipotonía, temblores e incremento del moldeado de la cabeza y reflejo de Moro anormal (29, 27). NAEYE (30) realizó un estudio retrospectivo sobre los patrones conductuales de 46 víctimas, comparando con sus hermanos, resultando que presentaban una menor actividad durante el tiempo en que vivieron, con una menor respuesta frente a estímulos externos, junto con un tono diferente de sus gritos y llanto, respecto al de sus hermanos (13, 17, 56). Por otro lado se fatigaban y cansaban más que sus hermanos con las tomas. Estos hallazgos correlacionaron bien, estadísticamente, con la evidencia *postmortem* de hipoxemia.

Respecto a la ganancia de peso del niño hay estudios contrapuestos (27, 32). El tipo de alimentación, no hubo diferencias entre la leche materna y artificial (33). La mayoría de los niños que murieron de SMSL, tuvieron un retraso en el crecimiento, cuando como grupo se les comparó con un grupo control (35).

Por último, estos niños presentaron en un porcentaje variable, del 40-75 % de los casos, un cuadro de infección respiratoria leve de vías altas y/o leves síntomas

gastrointestinales en la semana previa al fallecimiento (34), teniendo varios ingresos hospitalarios en el intervalo nacimiento-muerte (34). El 20-75 % de los niños estaban asintomáticos en el momento de morir (23).

En niños con displasia broncopulmonar, el riesgo de muerte súbita es siete veces mayor que en los controles, es decir, el 11 % de estos niños murió en comparación con el 1,5 de los niños de peso similar sin esta enfermedad pulmonar crónica (36).

C) *Características de la madre* (42, 46, 47)

Entre los datos epidemiológicos asociados a la madre se encuentran: posible hemorragia en el tercer trimestre de embarazo y parto con anestesia (46), menor de 20 años, soltera (47), que tuvo pocas visitas de control antes del parto, estuvo enferma durante el embarazo o tuvo algún aborto previo, con corto intervalo entre los embarazos, que es fumadora o drogadicta, en especial si es adicta a opiáceos.

El riesgo se incrementa con la situación social y económica de la madre y si el padre también es menor de 20 años.

D) *Datos de la muerte* (17, 23, 42, 47)

La mayoría de las muertes se producen en los meses invernales, con mucha menor incidencia en verano. La hora suele ser entre media noche y las 9 de la mañana, siendo el lugar mayoritario la residencia habitual.

Este último dato sugiere la necesidad de investigar más a fondo la fisiología del sueño, como parte importante involucrada en SMSL.

III. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Habitualmente el niño es hallado inesperadamente muerto en su cuna. La postura es normal y tranquila, como si estuviera dormido. No hay signos aparentes de violencia, ni de defensa. Nadie le oyó gritar o moverse en los minutos previos. La principal característica de este síndrome es la ausencia de datos anormales. En algunos casos se le encuentra apneico y todavía puede ser reanimado con vigorosos estímulos físicos y respiración boca a boca.

Al preguntar a los padres, retrospectivamente, sobre la conducta del niño fallecido, la mayoría sostiene que su comportamiento era aparentemente normal sin ninguna alteración remarcable. Insistiendo, algunos pueden afirmar que se fatigaba algo con los biberones, que su llanto era débil, que tenía una actividad física escasa o que respondía pobremente a reflejos o caricias. No obstante estas descripciones son inconstantes y quizás influenciadas por las preguntas.

No es raro el antecedente de una leve infección, probablemente viral, de vías respiratorias altas. Sin embargo su gravedad nunca justifica, por sí sola, el fallecimiento.

IV. PATOGENIA

Los mecanismos que producen el SMSL son muy discutidos y *hay importantes diferencias* entre los resultados de unos y otros investigadores. La controversia se debe a varios motivos:

1. Los estudios funcionales realizados en los propios niños fallecidos son escasísimos. La mayoría murieron antes de que hubiera motivo para hacerlos.

2. Los datos obtenidos de familiares adultos o de hermanos mayores se utilizan a veces para sacar conclusiones de la enfer-

medad. Sin embargo son organismos maduros, no lactantes, y es dudoso que las situaciones sean extrapolables.

3. Los grupos de estudio no son semejantes. Mientras que unos autores incluyen todos los casos, otros descartan los nacidos con bajo peso y los que presentan un intervalo Q-T acortado.

4. El SMSL probablemente sea una entidad no homogénea y se produzca a través de distintos mecanismos.

Alteraciones e hipótesis propuestas:

Con mayor o menor rigor científico se plantearon diversas hipótesis (Tabla III). Algunas pueden ocurrir simultáneamente, como las alteraciones respiratorias centrales y las obstrucciones de vías altas.

TABLA III. ALGUNAS TEORIAS PATOGÉNICAS HISTÓRICAS

1963	Estrés
1964	Insuficiencia corticoidea
1966	Infección bacteriana
1968	Infanticidio
1968	Arritmia por inmadurez del SNV
1968	Defecto congénito de la conducción cardíaca
1970	Colapso de la tráquea
1972	Enfermedad por inmunocomplejos
1972	Deficiencia de magnesio

a) Alteraciones cardíacas

En algunos familiares y en niños con formas abortadas se encontraron frecuencias cardíacas más rápidas de lo normal y con una escasa variabilidad, así como intervalos Q-T patológicamente acortados o arritmias. Es posible que estas anomalías puedan haber sido la causa mortal de algún caso, pero no está comprobado que lo sean en la mayoría.

b) Alteraciones centrales del control respiratorio

Se ha propuesto la existencia de una alteración del tallo cerebral basándose en estudios realizados con potenciales auditivos evocados y en la respuesta al CO₂. La hipercapnia es, en organismos normales, un estímulo respiratorio. En niños con formas abortadas se observó una respuesta disminuida al CO₂. Por desgracia estos hallazgos no fueron corroborados por todos los investigadores (11).

c) Apneas de origen periférico

Debidas a obstrucciones respiratorias. En los organismos maduros la obstrucción respiratoria no es causa de apnea, por el contrario, los movimientos respiratorios se intensifican. Sin embargo se ha sugerido que en niños con SMSL, y sólo durante el sueño, pudiera producirla. Sería debido a una anomalía de la regulación respiratoria durante el sueño. Algunos autores encontraron pausas de apnea excesivamente prolongadas en estos casos, pero los resultados no fueron comprobados por otros.

Las obstrucciones ocurren en vías altas, pueden ser faríngeas o nasales y más dudosa es la posibilidad de laringoespasmos. La porción posterior de la lengua está engrosada en los lactantes y puede caer fácilmente hacia atrás. Incluso se ha sugerido que estos niños, en caso de una rinitis, no abran la boca para respirar durante el sueño (48, 49). También se describió algún caso de SMSL abortado, con pausas de apnea que desaparecieron al operarle de adenoides (50).

Debidas a reflujos gastroesofágicos. La llegada de contenido líquido a la entrada de la laringe puede ser causa de apnea, bradicardia e hipertensión arterial; al menos en las grandes regurgitaciones. Sin embargo es más dudoso que este reflejo ocurra en las formas leves y moderadas.

También se duda que pueda suceder en niños normales, o sólo en los inmaduros o con cierto daño cerebral (51, 52) (Tabla IV).

TABLA IV. TEORIAS ACTUALMENTE EN DISCUSION

Principales:

Fallos del control respiratorio
Alteraciones cardíacas

Otras:

Reflujo gastroesofágico
Infección vírica
Alteraciones del metabolismo
Anafilaxia
Botulismo
Malos tratos

d) *Origen infeccioso*

La mayor incidencia de las muertes súbitas en los meses fríos y en niños de 2-4 meses, edad de la hipogammaglobulinemia fisiológica, hizo dirigir las investigaciones hacia una causa infecciosa. Un autor halló cifras bajas de IgA secretora en los fallecidos, pero no en los resucitados. Aunque los catarros de vías altas son frecuentes, su intensidad no justifica la directa producción del fallecimiento. Se desconoce si pueden indirectamente facilitar otros mecanismos (53).

En un 4 % de las autopsias se encontró *Clostridium botulinum*, pero la mayoría de los autores le niegan valor a este hallazgo (54). También se le relacionó con el V. sincitial respiratorio, sin poder comprobar su papel.

e) *Alteraciones del metabolismo de los lípidos*

En 14/200 casos se hallaron depósitos grasos anormales en la necropsia. Recien-

temente se sugirió la posibilidad de que fuera debido a una deficiencia de acetil coenzima A deshidrogenasa. Esta patología no parece afectar más que a una minoría de casos, pero es importante que ante un caso de muerte frustrada se recoja orina y se investigue la posibilidad de una alteración del metabolismo. Se podría comenzar un tratamiento dietético antes de que la enfermedad se haga aparente (55, 56, 57).

En algunos de estos enfermos se recoge el antecedente de una reacción anormal frente a las vacunas de DTP, lo que podría ser otro dato de identificación (11, 58).

f) *Anafilaxia*

Esta hipótesis defiende la posibilidad de una reacción alérgica frente a proteínas alimentarias regurgitadas durante el sueño e inhaladas en el pulmón. A pesar de que se propuso ya hace 25 años no se pudo nunca fundamentar con bases sólidas. Tampoco se encuentra habitualmente en las necropsias alimento en los pulmones (59).

g) *Anomalías del SNV y sus mediadores*

Están basadas en el hallazgo de taquicardia con escasa variabilidad de la frecuencia y disminución de la sensibilidad al CO₂. Se encontró que los corpúsculos carotídeos de niños fallecidos súbitamente tenían 10 veces más dopamina y 3 veces más adrenalina que los controles. Esta situación pudiera ser primaria o secundaria, pero en cualquier caso dificultaría la respuesta del organismo frente a la hipoxia (60).

h) *Malos tratos*

Hay autores que siguen insistiendo en la posibilidad de que algunos de los casos de SMSL sean niños maltratados y asfi-

xiados por padres que no calcularon la repercusión de sus acciones, p. ej. tapándolos con almohadas para no oírles llorar. Aunque es una posibilidad, los datos epidemiológicos y necrópsicos no sostienen la generalización de esta hipótesis.

V. ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la necropsia no se encuentra ninguna alteración grave que justifique la muerte. Sin embargo se describieron algunas alteraciones menores (27, 37) que coinciden con datos habituales en pacientes que habían padecido hipoxia crónica. Ello sugiere que el niño, independientemente del hecho final que motivó la muerte, venía padeciendo una falta de oxigenación tisular.

Se comunicaron gliosis del tronco cerebral (44), proliferación de la astroglia alrededor de los núcleos del tracto solitario, dorsal del vago y ambiguo (45). Estas anomalías pueden afectar la regulación de la función autónoma y producir alteraciones respiratorias. No sólo están presentes en niños con SMSL, sino también en pretrminos con episodios apneicos prolongados y en enfermos con cardiopatía cianógena (45). Debido a los resultados contradictorios publicados, se está realizando un estudio colaborativo entre el Instituto del SMSL, la Oficina Forense y la Universidad Maryland, para determinar el valor de los «marcadores de hipoxia» propuestos por NAEYE (27).

Respecto al sistema de conducción cardíaca, se comunicaron anomalías en algunos casos de SMSL (43), pero otros no pudieron corroborarlos.

En resumen, ciertos hallazgos histológicos indican que la hipoxia puede alterar estructuras cerebrales, produciendo, a su vez, fallos en el control ventilatorio y del ritmo cardíaco. Estas anomalías causarían

apnea obstructiva, central, hipoventilación y arritmias cardíacas que llevarían a más hipoxemia, agravando los cambios tisulares secundarios a la hipoxemia crónica.

Si algunos de estos episodios no terminan por iniciativa del niño o por actuación de la persona que los cuida, puede desembocar en la muerte. Estos datos histológicos se encontraron en un máximo de 2/3 de las necropsias, por lo que resta otro 1/3 sin ninguna hipótesis sobre la causa de la muerte (42, 53).

VI. DIAGNÓSTICO

Se hace sólo por exclusión de otras causas de fallecimiento. Mucha mayor importancia tiene identificar los casos de muerte frustrada o de pausas de apnea anormales durante el sueño.

Desde hace años se está buscando un posible marcador: bioquímico, cardiológico, respiratorio, neurológico, etc., que nos dijese qué niños están en elevado riesgo de muerte súbita, pero todavía no se logró.

VII. PREVENCIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La profilaxis consiste en eliminar aquellas *circunstancias epidemiológicas* que se sabe favorecen la muerte súbita: tabaquismo, prematuridad, etc. Sin embargo la mayoría no son fácilmente modificables.

La *monitorización* respiratoria a domicilio parece, de momento, la única medida eficaz, al menos en las formas ocasionadas por apneas durante el sueño. Además sirve para disminuir la ansiedad de los padres y les proporciona confianza. Todavía no se conoce exactamente en qué niños estaría indicada, ni por cuánto tiempo se les debe mantener. En el caso de

que ocurra una apnea la *reanimación* es sencilla. Habitualmente la respiración se reanuda ante cualquier tipo de estímulo físico (62).

Hasta ahora se había concebido la muerte súbita del lactante principalmente como una situación desgraciada, accidental e irremediable. Actualmente se cree que el fallecimiento sólo ocurre en una parte

de los casos y que existe una alteración funcional, no obligadamente letal, que es preciso poder identificar a tiempo para evitar la muerte.

Las investigaciones deben encaminarse a mejorar el conocimiento sobre la identificación de los niños de alto riesgo y sobre la indicación de monitores.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGMAN, A. B.; BECKWITH, J. B. *et als.*: *Proceedings of the Second International Conference on Causes of SIDS*. Seattle. University of Washington Press, 1970, p. 248.
2. BECKER, L. E.: *Neuropathological basis for respiratory dysfunction in SIDS*. TILDAN, J. T. (Ed.), *SIDS*. New York Academic, Press, p. 99, 1983.
3. SIVA SABRAMANIAN y CALCAGNO, P. L.: *University Cases Studies in SIDS*. Vol. 1 (1), pág. 2.
4. VEELKEN, N.: *SIDS in Hamburg an Epidemiologic analysis of 62 cases*. Monatsschr. Kinderheilk., 1986 Jan; 134 (1): 10-3.
5. ARNEIL, G. C. *et al.*: *National postperinatal infant mortality and cot death study*. Scotland 1981-82. Lancet 1985; 1 (8431): 740-3.
6. BLACK, L. *et al.*: *Effects of birth weight and ethnicity an incidence of SIDS*. J. Pediatr., 1986; 108 (2): 209-214.
7. ADAMS, M. M.: *The descriptive epidemiology of SIDS among natives and whites in Alaska*. Am. J. Epidemiol., 1985. Oc. 122: 637-43.
8. DAVIES, D. P.: *Cot death in Hong-Kong: a rare problem?* Lancet 1985; Dec. 14; 2 (8468): 1346: 9.
9. MERRIT, T. *et als.*: *SIDS research update*. Ped. An., 1984; 13: 193: 207.
10. BIERING-SORENSEN, F. *et als.*: *SIDS in Copenhagen in 1956-1971. II. Social factors and morbidity*. Acta Paediatr. Scand., 68: 1, 1979.
11. VALDÉS-DAPENA, M. y STEINSCHNEIDER, A.: *SIDS, Apnea and Near Miss for SIDS*. Emerg. Med. Clin. of North. Am., 1983, 1: 27-44.
12. YOUNT, F.; FLANAGAN, W.: *Evidence for an exponentially increasing incidence of SIDS with decreasing birth weight*. Pediatr. Resp., 1979; 13: 510.
13. NAEYE, R. L.; LANGWORTH, J. T. *et als.*: *SIDS. A prospective study*. Am. J. Dis. Child., 1976; 130: 1.207-10.
14. ARSENAULT, P. S.: *Maternal and antenatal factors in risk of SIDS*. Am. J. Epidemiol., 1980; 111: 278-284.
15. KRAUS, J. F.; BORHANI, N. O.: *Discrimination risk factors in post-neonatal SIDS*. Am. J. Epidemiol., 1972; 96: 328, 1.
16. KRAUS, J. F.; BORHANI, N. O.: *Post-neonatal SIDS in California: A cohort study*. Am. J. Epidemiol., 1972; 95: 497.
17. VALDÉS-DAPENA, M. A.: *SIDS 1970-1975*. U. S. Dep. of Health, Education and Welfare, 1980.
18. PETERSON, D. R.; CHINN, N. M.: *The SIDS: repetitions in families*. J. Pediatr., 1980; 97: 265.
19. PETERSON, P. A.; Van BELLE, G. *et als.*: *Epidemiological comparisons of the SIDS with other major components of infant mortality*. Am. J. Epidemiol., 1979; 110: 694.
20. PETERSON, D. R.; Van BELLE, G. *et als.*: *SIDS and maternal age: Etiologic implications*. JAMA 1982; 247: 2.250.
21. CARPENTER, R. G.; GARDNER, S.: *Multistage scoring system for identifying infants at risk for SIDS*. Arch. Dis. Child., 1977; 52: 606-612.
22. STANDFAST, S. J.; JEREB, S. *et als.*: *Epidemiology of SIDS in upstate New York. II. Birth characteristics*. Am. J. Public Health, 1980; 70: 1.061 1.
23. SHANNON y KELLY: N. Engl. J. Med., 1982; April 22: 959-965.
24. RICHARDS, I. D. G. and MACINTOSH, M. T.: *Confidential inquiry into 226 consecutive infants deaths*. Arch. Dis. Child., 1972; 47: 697.
25. SPIERS, P. S., and WANG, C.: *Short pregnancy interval, low birth weight and the SIDS*. Am. J. Epidemiol., 1976; 104: 15.
26. HOPPENBROWERS, T.; HODGMAN, J. *et als.*: *SIDS: Sleep apnea and respiration in subsequent siblings*. Pediatrics 1980; 66: 205-14.

27. NAEYE, R. L.; LADIS, B. and DRAGE, J. S.: *Sudden Infant Death Syndrome*. Am. J. Dis. Child., 1976; 130: 1.207. 1.
28. STANDFAST, S.; JEREB, S.; TARREICH, D.: *The epidemiology of sudden infant death of up-state New York: Birth characteristics*. Am. J. Public Health 1980; 70: 1.061-1.067.
29. CARPENTER, R. G.; GARDNER, A.; MCWEENY, P. M.: *Multistage scoring system for identifying infants at risk of unexpected death*. Arch. Dis. Child., 1977, 52: 606.
30. NAEYE, R. L.; MESSMER, J. et als.: *Sudden infant death syndrome, temperament before death*. J. Pediatr., 1976; 88: 511.
31. GOLUB, H.; CORWIN, M.: *Infant cry: a clue to diagnosis*. Pediatrics 1982; 69: 197-201.
32. FROGGATT, P.; LYNES, M. A. and MARSHALL, T. K.: *Epidemiology of SIDS (cot death). Report of a collaborative study in Northern Ireland*. Ulster Med. J., 1971; 40: 116.
33. BRERING-SORENSEN, F.; JORGENSEN, T. and HILDEN, J.: *Sudden Infant Death Syndrome in Copenhagen 1956-1971. I. Infant feeding*. Acta Paediatr. Scand., 1978; 67: 129.
34. BRERING-SORENSEN, F.; JORGENSEN, T.; HILDEN, J.: *Sudden Infant Death in Copenhagen 1956-1971. II. Social factors and mortality*. Acta Paediatr. Scand., 1979; 68: 1-9.
35. PETERSON, D. R.: *The sudden infant death syndrome — reassessment of growth retardation in relation to maternal smoking and the hypoxia hypothesis*. Am. J. Epidemiol., 1981; 113: 583.
36. WERTHAMMER, J.; BROWN, E.; NEFF, R.; TAEUSCH, H.: *Sudden infant death syndrome in infants with pulmonary bronchodysplasia*. Pediatr., 1982; 69: 301-304.
37. MARIE VALDÉS-DAPENA: *The morphology of the sudden infant death syndrome: an overview*. Sudden infant death syndrome. 1983. Academic Press Inc.
38. NAEYE, R. L.: *Sudden infant death*. Sci. Am., 1980; 242: 56.
39. VALDÉS-DAPENA, M. A.: *Morphologic aspects of SIDS: an overview*. Tildan, J. T.; Roeder, L. M. (eds.): *Proceedings of the International Research Conference on the SIDS*. New York Academic Press.
40. BECKWITH, J. B.: *Chronic hypoxemia in the SIDS*. Tildan, J. T.; Roeder, L. M. (eds.): *Proceedings of the International Research Conference on the SIDS*. 1982. New York Academic Press.
41. WILLIAMS, A.; VAWTER, G.; REID, L.: *Increased musculature of the pulmonary circulation in victims of SIDS*. Pediatrics 1979; 63: 8.
42. DOROTHY, H.; KELLY and DANIEL C. SHANNON: *Sudden infant death syndrome and near sudden infant death syndrome: A review of the literature: 1964-1982*. Ped. Clin. of North. Am., 1982; 29: 1.241-1.261.
43. SHOUTHALL, D. P. et als.: *Prolonged QT interval and cardiac arrhythmias in two neonates: Sudden Infant Death Syndrome in one case*. Arch. Dis. Child., 1979; 54: 776-9.
44. TAKASHIMA, S.; ARMSTRONG, D. et als.: *Cerebral hypoperfusion in SIDS? Brainstem gliosis and vasculature*. Ann. Neurol., 1978; 4: 257.
45. TAKASHIMA, S.; ARMSTRONG, D. et als.: *Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome*. Pediatrics 1978; 62: 155-9.
46. PROTESTOS, C. D.; CARPENTER, R. D. et als.: *Obstetric and perinatal histories of childrens who died unexpectedly (cot death)*. Arch. Dis. Child., 1973; 48: 835.
47. PETERSON, D. R.; VAN BELLE, G.; CHINN, N. M.: *Epidemiologic comparisons of the sudden infant death syndrome with other major components of infant mortality*. Am. J. Epidemiol., 1979; 110: 699-707.
48. STEINSCHNEIDER, A.: *Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome: Clinical and laboratory observations*. Pediatrics 1972; 50: 646.
49. TONKIN, S.: *Sudden infant death syndrome: hypothesis of causation*. Pediatrics 1975; 55: 650.
50. DUNNE, K. P.; MCKAY, M.; MATTHEWS, T. G.: *Near miss sudden infant death and obstructive apnoea*. Arch. Dis. Child., 1986; 61: 1.039-1.040.
51. HERBST, J. J.; BOOK, L. S.; BRAY, P. F.: *Gastroesophageal reflux in the «near miss» sudden infant death syndrome*. J. Pediatr., 1978; 92: 73-75.
52. HERBST, J. J.; MINTON, S. D.; BOOK, L. S.: *Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants*. J. Pediatr., 1979; 95: 763-768.
53. KELLY, D. H.; SHANNON, D. C.: *Sudden infant death syndrome and near sudden infant death syndrome: A review of the literature, 1964 to 1982*. Pediatric Clin. N. America 1982; 29: 1.241-1.261.
54. ARNON, S. S.; MIDURA, T. F.; DAMUS, K. et al.: *Intestinal infection and toxin production by Clostridium botulinum as one cause of sudden infant death syndrome*. Lancet 1978; 1: 1.273-1.276.
55. BENNET, M. J.; ALLISON, F.; POLLIT, R. J.; MANNING, N. J.; GRAY, R. G. F.; GREEN, A.; HALE D. E.; COATES, P. M.: *Prenatal diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in family with sudden infant death*. Lancet 1987; 1: 440-441.
56. HOWAT, A. J.; BENNETT, M. J.; VARIEND, S.; SHAW L.; ENGEL, P. C.: *Déficit del metabolis-*

- mo de los ácidos grasos en el síndrome de muerte súbita del niño. Brit Med. J. (ed. esp.), 1986; 1: 62-65.
57. HARPEY, J. P.; CHARPENTIER, C.; PATURNEAU-JOUAS, M.: *Sudden infant death syndrome and inherited disorders of fat metabolism*. Lancet 1986; 2: 1.332.
58. EDITORIAL: *Sudden infant death and inherited disorders of fat oxidation*. Lancet 1986; 1: 1.073-1.075.
59. COOMBS, R. R. A.; McLAUGHLAN: *El enigma de la muerte súbita en la cuna: ¿La hipótesis de una anafilaxia modificada podría explicar algunos casos?* Lancet 1982; 1: 353-354.
60. PERRIN, D. G.; CUTZ, E.; BECKER, L. E.; BRYAN, A. C.; MADAPALLIMATUM, A.; SOLE, M. J.: *Síndrome de muerte súbita infantil: aumento del contenido en dopamina y noradrenalina del corpúsculo carotídeo*. Lancet (ed. esp.), 1985; 6: 15-17.
61. CARPENTER, R. G.; GARDNER, A.; JEPSON, M.; SALVIN, A.; TAYLOR, E. M.; SUNDERLAND, R.; EMERY, J. L.; PURSALL, E.; ROE, J.: *Prevención de la muerte infantil inesperada. Evaluación de los 7 primeros años del Sheffield Intervention Programme*. Lancet (ed. esp.), 1983; 3: 86-91.
62. CEÑA, R.; BLANCO, A.: *Tratamiento y prevención del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y de la apnea primaria*. An. Esp. Pediatr., 1987; 26: 295-299.