

ACTUALIZACION POR TEMAS

Síndrome de muerte súbita infantil

Dr. Oscar Prospero*
Dra. Consuelo García Andrade**

Introducción

Un hombre pasa aproximadamente un tercio de su vida durmiendo, por lo que entraña interés investigar *qué es y para qué sirve el sueño*. Si consideramos que una gran cantidad de individuos de diversas edades padece de diferentes irregularidades en el dormir-insomnio, narcolepsia, terrores nocturnos, etc., tal investigación se vuelve una necesidad; pero si el problema fundamental es que síndromes como el que nos ocupa son un peligro para la vida de una parte de nuestra población, en este caso la infantil, entonces se vuelve una urgencia.

El síndrome de muerte súbita infantil (SMSI) se define como la muerte súbita e inesperada de un niño en aparente buen estado de salud, que un estudio exhaustivo *pos-mortem* es incapaz de explicar adecuadamente (33, 45, 68, 73, 76, 126).

Aunque la muerte inesperada de un lactante aparentemente sano es una experiencia devastadora para la familia y para el médico, el interés por estudiarla se ha venido desarrollando muy lentamente. Baste saber que no fue sino hasta 1976 cuando la *International Classification of Disease Adapted* (ICDA) la reconoció como un síndrome, a pesar de que hay datos que sugieren que es una entidad que acompaña al hombre desde hace siglos (notas de Hipócrates y pasajes bíblicos). En 1834 se reportaron dos casos de muerte súbita a los que no se les encontró explicación a pesar de que se hizo un estudio minucioso de los cadáveres. El único hallazgo de la autopsia que se pudo reportar fue sangre extravasada en forma de petequias a nivel del timo, en la parte más baja y posterior de los pulmones, en el ventrículo derecho del corazón, en el curso de la vena coronaria, etc. (35).

Epidemiología

En los países en los que se han realizado estudios estadísticos (cuadro 1) la alta incidencia del SMSI lo ha situado como la primera causa de muerte en el lactante menor.

En los Estados Unidos se estima que alrededor de 8-10 mil niños mueren al año a causa de este síndrome (45, 112), y en Alemania Occidental, 2.6 por cada mil niños nacidos vivos (126). En 1962, Fontaine (37) reportó que el 20% de la mortalidad infantil en Francia se debía al SMSI.

* Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. Sección de Farmacología, Depto. de Biología Humana, ENEP Zaragoza, UNAM.

** Depto. de Medicina Social, Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

Cuadro 1

INCIDENCIA DEL SMSI EN ALGUNOS PAISES

PAIS	TASA ¹	REF
E U A	2.3	45 112
ALEMANIA	2.6	126
ISRAEL	0.31	33
NUEVA ZELANDIA	1.9	121

1. Tasa por cada 1000 nacidos vivos.

Esta entidad presenta su mayor incidencia entre los 2-4 meses de vida extrauterina (45, 68, 126), aunque se han reportado muertes a los 28 meses (115). En las regiones en donde los cambios de clima son muy acusados se aprecia una mayor incidencia en invierno. Algunos autores (126) agregan que ocurre especialmente los fines de semana. Barkin y cols. (4) sugieren que la altitud de las ciudades no influye sobre la aparición del síndrome. Se observa más frecuentemente en las zonas urbanas (33), en los niveles socioeconómicos más bajos y en los niños varones (45, 126). Varios investigadores (111, 118) llaman la atención sobre la posibilidad de que se presente, preferentemente, en niños en cuyas familias hay antecedentes. Peterson y cols. (83) señalan que en aquellas familias en las que uno de los hijos ha muerto a causa de este síndrome, la posibilidad de que cualquiera de los hermanos la sufra es de aproximadamente 1.9-2.1%. Valdés-Dapena (54) encontró que gran parte de los niños víctimas del SMSI son hijos de madres que fumaron durante el embarazo. En general, la mayoría de los autores (2, 8, 9, 17, 39, 61, 76) está de acuerdo en que el riesgo de que se presente este síndrome aumenta cuando la madre es menor de 20 años, es soltera, no se somete a cuidados prenatales y ha tenido embarazos frecuentes o abortos. Por otro lado, los niños prematuros y/o de bajo peso al nacer están más expuestos a padecerlo.

Aunque se ha demostrado una mayor incidencia en gemelos (108), estos han sido tanto monozigotos como dizigotos, lo que sugiere que tiene mayor importancia el medio ambiente que los factores genéticos.

En cuanto a los factores raciales, se ha demostrado que en la raza negra la incidencia es tres veces mayor que en la blanca (112) (aproximadamente 4.9/1000 nacidos vivos); en la raza amarilla equivale a 3.47/1000 nacidos vivos, mientras que en otras es de 4.48/1000 nacidos vivos (33).

A pesar de la evidente importancia de este síndrome, la información en México es escasa y está poco difundida, por lo que no se tienen datos estadísticos sobre la cantidad de víctimas que cobra en nuestro país. Algunos autores (33), en base a la cifra conservadora de 2 millones de nacidos vivos al año, y tomando la tasa calculada de 2 muertes por cada mil nacidos vivos, han aventurado la cantidad de, al menos, 4 mil fallecimientos causados por el SMSI al año en nuestro país; cifra no despreciable que obliga a reconocer como urgente este problema y a valorarlo como tal.

A pesar de que existen varias teorías que pretenden explicar la fisiopatología del SMSI, en este trabajo únicamente revisaremos la que asocia el síndrome de apneas del sueño (SAS) como paso previo a la muerte súbita, haciendo hincapié en su tratamiento farmacológico que creemos es fundamental para prevenir el SMSI.

El sueño en el recién nacido

En términos generales, hay patrones bien establecidos sobre la forma de dormir del adulto. Se han caracterizado, al menos, dos estadios de sueño: el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño paradójico (SP); esto es, el sueño sin movimientos oculares rápidos (SMOR) y el sueño con movimientos oculares rápidos (MOR), respectivamente.

En el niño de un año de edad en adelante y en el adulto, las diferentes fases de sueño son relativamente fáciles de identificar, no así en el menor de un año, y menos aún en el recién nacido de término o prematuro.

En el neonato se identifican estados de sueño que posteriormente van a correlacionarse con los del adulto. Dichas fases se denominan: sueño activo (SA) o desincronizado, que corresponde al sueño MOR del adulto; sueño tranquilo (ST), quieto o lento, que corresponde al SOL en el adulto, y una fase más que se caracteriza polisomnográficamente como sueño indeterminado. Para llegar al diagnóstico de la fase es necesario compilar una serie de variables poligráficas y conductuales, ya que en el neonato es difícil saber en qué momento está dormido o despierto.

Como se dijo en la introducción, un hombre normal pasa aproximadamente un tercio de su vida durmiendo; el neonato, la mayor parte de las horas del día. El 50% del sueño es SA cuando se trata de un niño nacido a término (82). Cuando se trata de un prematuro de 36 semanas de gestación, el porcentaje se eleva a 58%; en un prematuro de 33-35 semanas, el porcentaje es de 67%, y de 80%, cuando es de 30 semanas (95). De acuerdo con lo anterior, se puede pensar que en los prematuros de menos de 30 semanas el porcentaje de SA es de 100. Birnholz (10) reportó la presencia de movimientos oculares lentos en el feto de 16 semanas; aproximadamente a las 23 semanas se presentan movimientos oculares rápidos, y a las 36 semanas se empieza a captar cierta actividad que sugiere ST.

Las técnicas de registro que se utilizan para monitorizar las diferentes variables que se estudian en el niño y en el adulto se encuentran resumidas en los ma-

nuales de Rechtschaeffen (89) y Anders (1). En general, se registra la actividad eléctrica cerebral (EEG); la actividad ocular (EOG); el electromiograma (EMG); la frecuencia cardíaca (EKG); la frecuencia respiratoria y la respuesta galvánica de la piel (GRS).

Control de la respiración en el recién nacido

Aquí revisaremos únicamente algunas características que se consideran importantes para la comprensión de los episodios de apneas o hipoventilación.

En 1971, Boddy y Robinson (11) detectaron movimientos respiratorios del feto *in utero* por medio del ultrasonido. Este descubrimiento, por demás excitante, ofrece un gran campo de investigación sobre la respuesta cardiorespiratoria del feto, de stress o asfixia, en el momento del parto. De hecho, algunos autores han reportado la presencia de endorfinas en la placenta (51) o en el líquido amniótico cuando hay sufrimiento fetal (40); estos datos son controversiales, ya que no han sido confirmados por otros autores; sin embargo, sugieren que dichos péptidos tienen un papel en el control de la respiración, punto que abordaremos más adelante.

Según varios autores (6, 70, 85), el neonato respira forzosamente por la nariz, presuntamente para adaptarse a la forma de tomar el alimento. Emery (31) y Shaw (105) llegaron a la conclusión de que los niños que tardan más en adaptarse a respirar por la boca están más expuestos a fallecer por causa del SMSI. Se ha visto que al hacer la prueba de oclusión nasal en los niños mientras duermen, los neonatos tardan hasta 25 segundos en iniciar la respiración por la boca. Por otro lado, Shaw (105) hace notar que el 33% de los niños menores de 5 meses no hace ningún esfuerzo por respirar por la boca cuando se les obstruye la nariz, dato de gran importancia, ya que como anotamos en la sección de epidemiología, la mayor incidencia del SMSI ocurre entre los 2 y los 4 meses de vida extrauterina.

Rigatto y Brady (91), por su parte, reportaron que el niño expuesto a hipoxia es incapaz de mantener un incremento sostenido en la ventilación antes de los siete días de edad, si es neonato a término, y de los 18 días, si es prematuro.

La respuesta inmadura a la hipoxia ha sido descrita como una expresión bifásica en la que después de tres minutos de incremento de la ventilación (incremento en la frecuencia y el volumen corriente) el volumen minuto cae principalmente por decremento en la frecuencia, sin que haya ningún cambio en el volumen corriente (91). Esta respuesta a las bajas concentraciones de oxígeno es única en el recién nacido (92, 93, 94), y sugiere que la hipoxia actúa como un depresor medular, ya que la concentración del 15% de oxígeno, combinado con 0.5% de CO₂ en el aire, elimina la hipoventilación.

Estudios polisomnográficos

En 1973, Beckwith (5) reportó 73 teorías que pretenden explicar la fisiopatología del SMSI (cuadro 2);

sin embargo, aunque en los detalles hay grandes diferencias, todas están de acuerdo en que la muerte acontece durante el sueño, y los hallazgos más congruentes que se han encontrado en los estudios de pa-

tología sugieren que los cambios se deben a la hipoxia crónica, lo cual nos orilla a pensar que es un problema relacionado con la ventilación pulmonar, que se propicia durante los periodos de sueño.

Cuadro 2

ALGUNAS HIPOTESIS SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DEL SMSI

HIPOTESIS	DESCRIPCION	REF
1. Mecánica	Propone la obstrucción de vías aéreas altas provocada por la almohada o el cobertor	7,12
2. Hipertrofia del timo	Propone un crecimiento repentino del timo que impediría la ventilación pulmonar.	63, 52
3. Reacciones inflamatorias	Atribución de la muerte a rinitis, epiglotitis o neumonitis intersticial.	7, 123
4. Infecciosa-Inmunológica	Propone que el SMSI es producido por una viremia o bacteriemia, sin que dé tiempo a que se desarrollen cambios morfológicos, facilitada por reajustes en la respuesta inmunológica que eventualmente ocurre a los 3 meses.	15, 32, 39, 124
5. Alergia a la leche de vaca	Propone una respuesta de tipo anafiláctico producida por regurgitación de la leche de vaca.	81
6. Sistema cardiaco de conducción defectuosa	Propone que el tejido cardiaco sufre degeneración y cicatrización, produciendo arritmias <i>de novo</i> .	36, 54, 102
7. Laringoespasma	Sugiere una interrupción aguda del flujo respiratorio con la consecuente muerte debida a un espasmo laringeo.	7, 121
8. Síndrome de apnea del sueño	Sugiere la presencia de periodos de apnea prolongados o demasiado frecuentes en el tiempo total de sueño, además de respiración periódica.	Ver texto
9. Hipoxia crónica	Propone que un engrosamiento de las paredes de las arteriolas pulmonares causaría esta condición, lo que finalizaría con el SMSI.	31, 65, 71, 130
10. Obstruccion	Propone que la relajación muscular que ocurre en sueño MOR, que también involucra los músculos mandibulares, propicia la compresión de la laringe, con la consecuente obstrucción de la vía respiratoria.	121

Se ha partido de estos dos postulados para abordar el estudio del problema, haciéndose numerosos trabajos encaminados a la descripción del cuadro, a la búsqueda de parámetros que lo caractericen, al establecimiento de modelos que expliquen, en parte al menos, los hallazgos de patología, etc.

Orem y cols. (80), al registrar la actividad multiunitaria de las neuronas del tallo cerebral del gato, reportó que hay unidades que descargan con ritmicidad durante la vigilia, disparándose en la fase de inspiración (correlación hecha con un termistor nasal), mientras que en fase de SOL se apreció una disritmia entre la respiración y los brotes de actividad neural. Finalmente, se perdió por completo la relación en SA.

Por otro lado, Mc Ginty (68) hizo estudios en gatos de 10, 20 ó 40 días de edad, a los cuales expuso a una atmósfera hipóxica (10-7% de O₂) y observó que la respiración se deprimió únicamente en ST, mientras que en las etapas de transición hacia el SA y durante el mismo, se normalizó. De ello concluye que el SA ofreció protección contra la depresión respiratoria. El autor, sin embargo, hace notar que el ST fue incrementando su tiempo de aparición a expensas del SA. Correlativamente, algunos autores (86) han encontrado semejantes hallazgos en niños con disfunción respiratoria, en los que se hace notar un importante incremento en el tiempo del ST a expensas del SA.

Varios investigadores se han dedicado a estudiar

polisomnográficamente a los niños a fin de observar si el SAS es un paso previo a la muerte súbita, y de serlo, poderla prevenir.

Curzi-Dascalova (26) reportó que los movimientos torácicos y abdominales sufren cambios durante las diferentes fases de sueño. Estudió la correlación que existe entre la respiración captada por un termistor nasal y los movimientos toraco-abdominales captados por electrodos. Los movimientos torácicos estuvieron más desfasados en relación a los abdominales en SA que en ST. La contracción máxima abdominal correspondió a la expansión máxima torácica, y viceversa. El flujo nasal siempre estuvo en fase con los movimientos abdominales.

La misma autora (25) ha estudiado los patrones respiratorios de niños prematuros y nacidos a término y reportó que en ambos grupos la respiración es regular durante el ST, mientras que en el SA, es irregular. Por otro lado, durante el tiempo total de sueño, el grupo de prematuros presentó respiración periódica (apneas de corta duración -2 a 10 seg.- que ocurren regularmente una o dos veces cada 20 seg.; los periodos de ventilación entre apneas son de 10-15 seg.). Los niños a término exhibieron una mayor incidencia de apneas en SA.

Cuando los niños han tenido mayor cantidad de apneas o cuando les han durado más en relación con las de los niños controles, han muerto a causa del SMSI días o meses más tarde (24, 56, 64, 116, 117).

Otros investigadores (43) han reportado la presencia de apneas con duración de 2-4.9 segundos en niños nacidos a término (40, 44 y 52 semanas de gestación), y añaden que hay mayor incidencia en los periodos de SA, en los que, además, observaron ataques apnéicos hasta de 9.9 seg.

En estudios poligráficos hechos durante los 6 primeros meses de vida de niños normales nacidos a término, Hoppenbrowers observó (49) que las apneas eran de aparición común, que a veces excedían los 15 segundos de duración, con mayor incidencia en SA, mientras que en ST casi no aparecían. Stein (114), en un estudio de 129 niños normales nacidos a término, registró apneas menores de 15 segundos, pero con mayor incidencia en SA.

En resumen, la mayoría de los estudiosos del tema están de acuerdo en que la presencia de apneas durante ciertos periodos de la vida, son normales; igualmente están de acuerdo en que la mayor cantidad de episodios prolongados ocurre en SA.

Recientemente, Ellingson y cols. (30) publicaron que de un grupo de 226 sujetos, sólo uno de ellos exhibía apneas, lo que es muy contradictorio. De cualquier forma, una cantidad excesiva de pequeñas apneas (menores de 5 seg.), la respiración periódica, etc. pueden llevarnos a la conclusión de que tales anomalías respiratorias incrementan el riesgo de sufrir el SMSI (101-104).

El niño "near miss"

En 1963, en la primera conferencia sobre muerte súbita en el infante, Guntheroth (47) propuso el término "near miss for SIDS", para designar a aquellos

niños que presentan apneas y bradicardia y que han sufrido un "ataque" apnéico que ha puesto en peligro su vida, pudiendo salvarse, únicamente, por la rápida intervención de terceros. En estos niños, la etiología de las apneas siempre permanece oscura. Infortunadamente, nuestro pobre interés por el caso se refleja aún en términos como éste, ya que en nuestro idioma no existe uno que pueda designar a niños con tales características, por lo que tenemos que utilizar el acuñado por la literatura estadounidense.

Fue Steinschneider (115) quien describió que la muerte súbita del infante acontece durante el sueño. Por ello se ha optado por monitorizar a los niños "near miss" mientras duermen.

Guilleminault (46), en su estudio de 30 controles y 29 niños nacidos a término sin otra patología que la de ser niño "near miss", concluye que entre las tres primeras semanas de vida y los cuatro y medio meses solamente una variable es suficientemente diferente en el análisis estadístico: el número de apneas mixtas y obstructivas mayores de 3 seg durante el tiempo total de sueño; y añade que las apneas mayores de 10 seg y la respiración periódica no difieren significativamente de un grupo a otro.

Contrariamente, Kelly y cols. (57), en un estudio hecho en 32 pacientes "near miss" y un grupo control de igual número, observaron la mayor incidencia de respiración periódica en los primeros ($p \leq 0.001$). Vale la pena comentar que su criterio de respiración periódica es de 3 o más apneas de 3 o más segundos en 20 segundos, o menos, de respiración.

Se han hecho otros estudios exponiendo a niños "near miss" a atmósferas hipóxicas (15% de O₂), en los que reportan que no hay incremento importante en la ventilación (incremento: 3.17% y 2.4%). Esto se puede correlacionar con defectos en la reactividad de los cuerpos carotídeos a los cambios de concentración de los gases sanguíneos, punto que ya han señalado diversos investigadores (23, 75).

Patología

En vista de que se trata de un síndrome cuyo cuadro clínico no es muy florido, la investigación a nivel de patología ha sido muy intensa. A pesar de que la mayoría de los familiares se niega a conceder el permiso para que se practique un estudio de autopsia en el fallecido, se han podido describir algunos hallazgos que sin que sean capaces de explicar la muerte de los niños, son coherentes (cuadro 3). Estos patrones de alteración sutil en la estructura sugieren que el SMSI está relacionado a hipoxia crónica o recurrente.

1. *Petequias intratorácicas*. Se han localizado en la superficie de los pulmones, pericardio y timo, en un 70-80% de los casos. Aunque hallazgos como éstos ya se habían publicado desde hace algún tiempo (ver introducción), tampoco se ha logrado esclarecer su origen.

Guntheroth (48) reportó en estudios hechos en ratas, que las petequias pueden ser resultado de hipoxia crónica aunada a esfuerzos respiratorios vigorosos, y propone que la obstrucción de las vías aéreas altas no

Cuadro 3

ANATOMIA PATOLOGICA

SISTEMA U ORGANO	HALLAZGOS	REF
Respiratorio	-petequias -aumento en la musculatura de las arteriolas pulmonares -congestión -edema -infiltrados microscópicos	48, 71, 59 130, 31, 65
Corazón	-petequias -anormalidades en el sistema de conducción cardiaco	36, 48, 54, 78, 102, 127
Cuerpos Carotídeos	-células hipoplásicas -disminución en el número de células -disminución o ausencia de las granulaciones citoplásmicas densas	75, 23, 29
Nervioso Central	-gliosis en tallo cerebral a) núcleo ambiguo b) núcleo motor dorsal del vago c) tracto solitario	72, 104, 119, 120
Nervioso Periférico	-ruptura de axones en el nervio vago	96
Misceláneos	-petequias en timo y paratiroides -aumento de la grasa café periadrenal -hiperplasia del tejido cromafín de las suprarrenales	73, 116

juega un papel determinante en la producción de las mismas; sugiere, además, que la circulación debe continuar un tiempo bajo hipoxia para que lleguen a producirse.

Por otro lado, se ha sugerido que las arritmias cardíacas *de novo* pueden estar involucradas en la presentación del SMSI -este punto lo discutiremos más adelante. Naeye (74) por su parte, propone que dichas arritmias provocan liberación de cortisol por stress, lo que propiciaría un daño capilar localizado, que desarrollaría o incrementaría la aparición de petequias.

2. *Cambios en la vasculatura pulmonar.* Un dato que apoya la hipoxia crónica es el cambio que exhiben las arteriolas pulmonares, hallazgo publicado por Naeye (71), que consiste en el aumento de su musculatura en aproximadamente 1.6 veces más que en los pacientes control (éstos murieron a causa de meningitis, accidentes u homicidios). Para algunos autores (59), sin embargo, no hay datos suficientes que apoyen dicho incremento. Recientemente, Williams (130), utilizando técnicas sofisticadas de morfometría microscópica, confirmó los reportes de Naeye. Otros investigadores (31-65) han publicado hallazgos semejantes.

También a nivel del aparato respiratorio se ha encontrado congestión, edema e infiltrados microscópicos en los pulmones y vías aéreas altas, en grado insignificante para explicar la muerte.

3. *Sistema de conducción cardiaco.* Se ha sugerido

este sistema para justificar la muerte súbita (54, 102). Ferris (36) encontró petequias a nivel del nodo senoauricular y los tractos de conducción internodal. Ulteriores reportes publicados por Valdés-Dapena y cols. (127) explican que la frecuencia de anormalidades histológicas en el sistema de conducción cardiaco fue tan grande en niños muertos por SMSI como en los que murieron por causa conocida (controles). Otros investigadores (78) están de acuerdo con lo último.

4. *Cuerpos carotídeos.* Naeye (75) examinó los cuerpos carotídeos de las víctimas del síndrome y encontró las células hipoplásicas en relación a los controles. Estos datos han sido confirmados por Cole y cols. (23) con técnicas de microscopía electrónica, y agrega que el número de células está disminuido y las existentes tienen reducción o ausencia de las granulaciones citoplásmicas densas. Dinsdale y cols. (29), por su parte, opinan que las anormalidades histológicas que eventualmente se pueden presentar en los cuerpos carotídeos de estos niños, necesitan someterse a exhaustivos estudios antes de desecharse o aceptarse.

5. *Sistema nervioso central y periférico.* Se ha confirmado la existencia de gliosis a nivel del tallo cerebral (119). La proliferación astrogliar alrededor de los núcleos -motor dorsal del vago, ambiguo y tracto solitario- es evidente en niños muertos por SMSI (72, 120). En niños *near miss* se sugiere esta anormalidad que se

ha detectado en pruebas electrofisiológicas que rastrean señales de esta área (potenciales evocados del tallo cerebral) (69, 79). De cualquier forma, si estos hallazgos representan causa o efecto, localizan la atención sobre una regulación autónoma defectuosa como factor crítico en la explicación del SMSI (104).

Otros datos que se han publicado, pero que permanecen sin confirmar, se refieren a pequeñas rupturas en fibras mielinizadas de poco calibre, en el nervio vago, a nivel cervical (96).

6. *Suprarrenales*. Aumento de la grasa café periarenal que normalmente se recambia por grasa blanca en el primer año de vida (73, 116), e hiperplasia del tejido cromafín de estas glándulas.

Prevención

Debido a que el síndrome carece de una etapa prodrómica muy evidente, que en la mayoría de los casos pasa desapercibida, es necesario estar alerta y buscar expresamente signos o síntomas que sean factores de riesgo.

a) *Factores generales*. La mayoría de los autores (33, 43, 45, 49, 57, 68, 102) está de acuerdo en que para que se considere que un niño está en alto riesgo de sufrir el SMSI, debe presentar por lo menos:

Cuadro 4

FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO A SUFRIR SMSI

- I. De la madre
 1. Edad (menor de 20 años)
 2. Estado civil (soltera)
 3. Cuidados prenatales (no se somete a ellos)
 4. Embarazos frecuentes o abortos
 5. Grupo sanguíneo (todos excepto el A)
 6. Infecciones urinarias
 7. Polihidroamnios
- II. Del niño
 1. Hipoventilación
 2. Hiporreactividad al CO₂
 3. Apneas prolongadas
 4. Apneas de corta duración
 5. Respiración periódica
 6. Prematurez
- III. Otros
 1. Tipo de nacimiento
 2. Duración de la expulsión

Tomado de: 77, 84, 90, 109, 110, 113

1. Hipoventilación.
2. Depresión respiratoria como respuesta al CO₂
3. Periodos prolongados de apnea.
4. Apneas de corta duración (pero más frecuentes que en los niños normales) durante el tiempo

total de sueño.

5. Mayor incidencia de respiración periódica que en el niño normal.

Por su parte, Carpenter y Emery (16) proponen la investigación de ciertas variables que pueden tener valor de pronóstico. Estas son:

1. La edad de la madre. Una madre muy joven (menor de 20 años) incrementa el riesgo.
2. El tipo de nacimiento. Junto con el dato anterior, se sugiere como el más fuerte factor discriminador.
3. Grupo sanguíneo. Si la madre amamanta al niño y ella es del grupo sanguíneo A, el riesgo disminuye, pero si es de cualquiera de los otros grupos, aumenta.
4. La duración de la segunda etapa del parto (expulsión).
5. Las infecciones urinarias de la madre durante la gestación.
6. Los polihidroamnios.
7. La prematurez (menos de 2500 gr y/o 37.8 semanas de gestación)

Sin embargo, estos datos, extraídos de una correlación más que nada estadística, no tienen una rigurosa corroboración fisiológica, por lo que no son suficientemente confiables.

b) *Factores psicológicos*. En las familias en las que ha ocurrido este tipo de muerte se sugiere estrechar la vigilancia en los hermanos a fin de prevenir una nueva experiencia; sin embargo, el cuidado familiar debe hacerse extensivo a los padres, quienes no quedan exentos de las consecuencias.

En general, la pareja experimenta sentimientos de culpabilidad "por no haberle dado el suficiente cuidado al pequeño", acompañados de sentimientos de auto-devaluación. La madre pasa por episodios de inestabilidad psicológica que van desde el deseo de no volverse a embarazar, hasta periodos de depresión profunda que frecuentemente necesitan del auxilio psiquiátrico. El padre, por su parte, normalmente opta por "permanecer siempre ocupado" incrementando el tiempo dedicado al trabajo; además, demuestra poca iniciativa para pedir o aceptar ayuda (66). Todo ello va en menoscabo de la relación, que en muchos casos termina con la separación de la pareja.

c) *Tratamiento del SAS*. Después de los puntos que se han mencionado, es claro que no se puede asumir una conducta estereotipada en la prevención del SMSI; sin embargo, por toda la literatura que hemos citado, se puede inferir que el tratamiento del SAS puede ser crucial para evitar la muerte súbita.

A nivel clínico, la terapia que se ha ofrecido ha sido convencional hasta hace poco, tratándose, fundamentalmente, de estimulación sensorial, administración de oxígeno y ventilación realizada con ayuda de un respirador artificial. En 1973, Kuzenko y Paala (62) trataron a niños prematuros apneicos con aminofilina (fármaco del grupo de las metilxantinas, conocidos estimulantes centrales), con resultados alentadores. Posteriormente, Uauy y cols. (122) trataron con teofilina a 12 niños con apnea primaria, reportando una dra-

mática disminución en el promedio diario de apneas y en la severidad de los episodios.

El mecanismo de acción de estos fármacos es la translocación de calcio intracelular y la inhibición de la fosfodiesterasa, enzima que cataliza la degradación del AMP cíclico y el bloqueo de los receptores a la adenosina (38). Dichos efectos pueden antagonizar los de la morfina, mediados, en gran parte, por la depleción de calcio y la inhibición de la adenilciclase, enzima que sintetiza AMP cíclico a partir de ATP (55, 88, 98), lo que nos sirve de punto de partida para comentar una serie de estudios que apoyan el papel de las endorfinas en el control de la respiración.

Algunos investigadores (13) han demostrado la utilidad de la teofilina en la prevención de los efectos tóxicos de la morfina (depresión respiratoria, entre otros) así como la potenciación de los efectos letales de la teofilina por la naloxona -antagonista narcótico específico (100).

A este respecto, vale la pena que recordemos brevemente que desde el descubrimiento del receptor opiáceo (60, 107) se habían postulado ligandos endógenos que interactuarán naturalmente con el mismo. Hace algunos años, diferentes autores (42, 50) descubrieron dichas sustancias, a las cuales se les llamó *endorfinas* porque mimetizan los efectos terapéuticos, colaterales y tóxicos de la morfina. Otros autores (3, 27, 67) han mapeado el receptor opiáceo en diferentes áreas del cerebro, apreciando una alta densidad en los núcleos postulados como controladores de la respiración -tracto solitario, núcleo ambiguo, núcleo *parabrachialis*, etc. (128).

Por otro lado, Denavit-Saubie y cols. (28) aplicaron microiontoforéticamente, morfina, levorfanol y metionina-encefalina a este nivel, observando depresión de las descargas espontáneas y provocadas por 1-glutamato, en las neuronas encargadas del control respiratorio. Tales efectos, dijeron, fueron mediados por el receptor opiáceo estereoespecífico, ya que fueron antagonizados por naloxona y no fueron mimetizados por dextrofan, D+ enantiómero del levorfanol.

Correlativamente, Chernick y cols. (19), utilizando conejos recién nacidos a los que se les ocluyeron las vías aéreas altas hasta provocarles apnea primaria, administraron naloxona (0.04-0.4 mg/kg) y observaron que dichas apneas se reducían hasta en un 75%. Aunque las dosis de naloxona recomendadas para antagonizar los efectos de la morfina son de 0.4-0.8 en el adulto (88), las dosis de 1.2 mg no tienen ningún efecto sobre la respiración del adulto despierto (129), ni una dosis de 1.0 mg en niños prematuros afecta la presencia de apneas (20). Recientemente, otro grupo de investigadores (99) que estudiaron a 14 pacientes adultos con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, comprobaron que la administración de naloxona mejoraba las respuestas a las pruebas de función pulmonar. Estos resultados son interpretados como una respuesta antagónica del fármaco en contra de las endorfinas liberadas, más bien, como respuesta al stress producido por la enfermedad.

En resumen, hay suficiente evidencia para suponer

que las endorfinas desempeñan un papel en el control de la respiración, además de que hay datos que apoyan su participación en el SAS y el SMSI.

En cuanto a la terapia, se refiere que no obstante que la teofilina, la aminofilina y la cafeína (97) han demostrado alguna utilidad en el tratamiento del SAS, y por lo mismo, en la prevención de la muerte súbita, éstos son fármacos de manejo delicado ya que, por ejemplo, 500 mg de aminofilina —dosis terapéutica en el adulto— pueden provocar rápidamente la muerte (41). Algunos autores (53) han reportado que los valores plasmáticos de 20 mcg/ml, pueden provocar síntomas severos de toxicidad, como inquietud, taquicardia, dolor precordial, etc. Por otro lado, Cole y Davis (22) anotaron que los niños prematuros son más resistentes al fármaco que los adultos, sugiriendo que son capaces de soportar concentraciones plasmáticas hasta de 80 mcg/ml. Kelly y Shannon (58), por su parte, proponen que una dosis de 7.5 mg/kg/día (la cual dio concentraciones plasmáticas de 11 mcg/ml) es suficiente para reducir la presencia de apneas y respiración periódica.

En 1979, nuestro grupo ensayó (14) la naloxona en niños cuya única característica clínica de importancia era la presencia de apneas durante el sueño. Los resultados que se obtuvieron con la administración de dosis totales de 3 mg de este fármaco no fueron muy alentadores, ya que no se observó cambio alguno en el ritmo respiratorio o en la cantidad de apneas. No se evaluó la organización de los ciclos de sueño.

Discusión

Como anotamos en la sección de estudios polisomnográficos, las apneas en el recién nacido son de lo más frecuentes, sin que ello entrañe anormalidad. De igual forma, los investigadores están de acuerdo en que la mayoría de los episodios prolongados ocurren en SA. Por otro lado, se cree que en el sueño activo o MOR del adulto, ocurre una gran actividad metabólica que incluye, entre otras, la síntesis de péptidos, que probablemente también involucra la síntesis de endorfinas. Si estos opiáceos endógenos contribuyen al control de la respiración y, además los sistemas neurales que los utilizan están sujetos a un proceso de maduración, se podrían esperar expresiones clínicas y polisomnográficas de disritmias respiratorias; apneas, en este caso, en el sujeto normal, que poblarán más densamente la fase de SA. Pero si algunos niños presentan además problemas para metabolizarlas, ya sea por síntesis insuficiente o degradación deficiente, o ambas, es probable que ello coadyuve a la expresión del SMSI.

Recientemente, algunos autores (18, 87, 106) reportaron la mayor incidencia de este problema en hijos de madres dependientes a narcóticos. Tales datos vienen a apoyar la hipótesis propuesta, aunque es claro que dejan muchas interrogantes que, por lo pronto, sólo dan pie a la especulación, aunque, a nuestro parecer, también lo dan para el desarrollo de nuevas investigaciones. Por ejemplo, algunos estudios hechos en ratas (fetos y recién nacidas) demuestran que antes de los 25 días de edad gestacional no se encuentran re-

ceptores opiáceos, mientras que después de esta edad hay una alta proliferación que se estabiliza hasta los 38 días; después vuelven a proliferar hasta estabilizarse alrededor de los 21 días de vida extrauterina. Todo ello viene a sugerir un complejo proceso de maduración de los sistemas que incluyen dichos receptores.

Sabemos que es difícil extrapolar estos hallazgos al ser humano, sin embargo, podemos preguntarnos si existe un proceso semejante en nuestra especie y, de haberlo, quizá se manifieste la estabilidad, o la inestabilidad, después de los dos primeros meses de vida extrauterina, lo que permitiría correlacionar un error en el metabolismo en los sistemas endorfinérgicos y el síndrome de muerte súbita infantil.

Comentarios

El cuadro 2 resume algunas de las hipótesis que actualmente se sostienen para explicar la fisiopatología del SMSI; también ofrece un panorama sobre las discrepancias que existen acerca de este tema. Varios autores han tratado de elucidar las razones de esta problemática.

Guillemínault (47) llama la atención sobre las diferencias metodológicas y de conceptos que existen actualmente. Opina que el término "*near miss for SIDS*" es una nomenclatura producto de la emotividad de los observadores del suceso. Sugiere que no tienen ningún fundamento científico, por lo que un niño que se denomine en tal forma, no necesariamente corre el riesgo de convertirse en una víctima más. A nuestro parecer, el término no tiene todo el valor que el investigador trata de

darle. Retomemos los puntos señalados en la sección de prevención y observemos que una buena cantidad de autores concuerda en que hay que tomar en cuenta una serie de variables sin esperar a que tengan una expresión aparatosa o llamativa; lo que es más, la opinión general es que es necesario buscarlas expresamente. Si a ello agregamos que el niño sufrió un "ataque" del que se salvó, es por demás decir que el pequeño necesita de cuidados extremos, sin que por el momento importe de qué forma debemos llamarle. No obstante, estamos de acuerdo en que sería mejor buscar un término que sugiriera la etiología o fisiopatología del síndrome; sin embargo, ello entrañaría su conocimiento, de cuya búsqueda justamente nos ocupamos.

Por otro lado, el mismo autor observa que el término apnea indica "un cese anormal de la ventilación pulmonar" pero no insinúa su patogenia. También señala que el suponer "anormalidad" entraña peligro, ya que debe tenerse en cuenta la edad del sujeto, su estado de alerta, la duración y frecuencia de las pausas respiratorias y, de ser posible, la concentración de oxígeno en sangre. Todo ello debe incluirse, por lo menos, en el desarrollo de un proyecto de investigación. En este sentido estamos de acuerdo con Guillemínault, ya que basta ver los criterios de Cursi-Dascalova (25), por un lado, y los de Kelly Shannon (57), por el otro, en lo que se refiere a respiración periódica, para ejemplificar las grandes diferencias que existen de un laboratorio a otro, lo que incrementa la confusión y retrasa el esclarecimiento del problema.

BIBLIOGRAFIA

1. Anders T F, Emde R, Parmelee A H: A manual of standardized terminology, techniques and criteria for the scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants. Brain information service, UCLA, Los Angeles, 1971.
2. Arsenault P S: Maternal and antenatal factors in the risk of sudden infant death syndrome. *Am J Epidemiol*, 111:278-284, 1980.
3. Atweh S F, Kuhar M J: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brain stem. *Brain Res*, 129: 1-12, 1977.
4. Barkin R M, Hartley M R, Brooks J G: Influence of high altitude on sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 68 (6): 891-892, 1981.
5. Beckwith J B: The sudden infant death syndrome. *Curr Probl Pediatr*, 3: 1-36, 1973.
6. Beinfeld H H: Bilateral bony atresia of the posterior noses in one month premature infant who survived. *J Pediatr*, 45: 679-687, 1954.
7. Bergman A B, Beckwith J B, Ray C G (eds.): *Sudden Infant Death Syndrome*. University of Washington Press. Seattle, 17-18, 1970.
8. Biering-Sorensen F, Jorgensen T, Hutden J: Sudden infant death in Copenhagen 1956-1971. I. Infant feeding. *Acta Ped Scand*. 67:129-137, 1978.
9. Biering-Sorensen F, Jorgensen T, Hutden J: Sudden infant death in Copenhagen 1956-1971. II. Social factors and morbidity. *Acta Ped Scand*, 68: 1-9, 1979.
10. Birnholz J C: The development of human fetal eye movement patterns. *Science*, 213: 679-681, 1981.
11. Boddy K, Robinson J: External method for detection of fetal breathing in utero. *Lancet*, 2: 1231-1233, 1971.
12. Bowden K M: Sudden death or alleged accidental suffocation in babies. *Med. J. Aust*, 37: 65-70, 1950.
13. Brailowsky S, Guerrero-Muñoz F, Luján M, Shkurovich M: Morphine-theophylline interaction: antagonism or facilitation? *Br. J. Pharmacol*, 73:887-892, 1981.
14. Brailowsky S, Luján M, Shkurovich M, Arceo R, Prospero O, Salas J, Valencia G: Polysomnographic study of apneic newborns under naloxone. *World Conference and Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1980.
15. Brandt C D: Infection agents from cases of sudden infant death syndrome and members of

- their community. 161-174 (Ver ref. en 7).
16. Carpenter R G, Emery J L: Identification and follow-up of infants at risk of sudden death in infancy. *Nature*, 250: 729, 1974.
 17. Carpenter R G, Gardner A, Mc Weeny P M, Emery J L: Multistage scoring sistem for identifying infants at risk of unexpected death. *Arch Dis Child*, 52:606-612, 1977.
 18. Chávez C F, Ostrea E M, Stryker J C, Smialek Z: Sudden infant death syndrome among infants of drug-dependent mothers. *J. Pediatr*, 95:407-409, 1979.
 19. Chermick V, Madansky D L, Lawson E E: Naloxone decreases the duration of primary apnea with neonatal asphyxia. *Ped Res*, 14:357-359, 1980.
 20. Chernick V: Endorphin and ventilatory control. *N Engl Med*, 304 (20): 1227-1228, 1981.
 21. Clendeninn N J, Retraitis M, Simon E I: Ontological development of opiate receptor in rodent brain. *Brain Res*, 118: 157-160, 1976.
 22. Cole G F, Davis D P: Theophylline poisoning. *Br. Med J*. 280: 52, 1980.
 23. Cole S, Linderberg L B, Galio F M, Howe P E, De Graff A C, Davis J M, Lubka R, Gross E M: Ultrastructural abnormalities of the carotid body in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 63: 13-17, 1979.
 24. Cornwell A C, Weitzman E D, Marmaron A: Ambulatory and in hospital continuous recording of sleep state and cardiorespiratory parameters in "near miss" for the sudden infant death and control infants. *Biotelemetry*, 5:113-122, 1978.
 25. Curzi-Dascalova L, Radvanyi M F, Conchard M, Monod N, Dreyfus-Brisac C: Some data on respiration in human ontogenesis. Les Colloques de L'Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale. Duvon B (ed), INSERM 59:287-297, 1976.
 26. Curzi-Dascalova L: Thoracico-abdominal respiratory correlations in infants: constancy and variability in different sleep states. *Early Hum Dev*, 2:25-38, 1978.
 27. Della Bella D, Casacci F, Sassi A: Opiate receptors: different ligand affinity in various brain regions. En: *Endorphins*: Costa E, Trabucchi M (ed) Raven Press, Nueva York, 271-278, 1978.
 28. Denavit-Saubié M, Champagnat J, Zielgansberger W: Effects of opiate and methionine-enkephaline on pontine and bulbar respiratory neurones of the cat. *Brain Res*, 155:55-67, 1978.
 29. Dinsdale F, Emery J L, Gransdon D R: The carotid body - a quantitative assessment in children. *Histopathology*, 1: 179-187, 1977.
 30. Ellington R J, Peters J F, Nelson B: Respiratory Pauses and apnea during daytime sleep in normal infants during the first year of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr clin neurophysiol*, 53: 48-59, 1982.
 31. Emery J L: Sudden and unexpected death in infancy. *Med World*, 89:210-213, 1958.
 32. Emery J L: Epidemiology of "sudden, unexpected or rapid" deaths in children. *Br Med J*, 2:925-928, 1959.
 33. Espinosa-Morett A, Shkurovich M, Ugartechea J C, Mallet Arellano A, Salmón-Rodríguez L E: Síndrome de muerte súbita en la infancia. *Bol Med Hosp Inf*, 33:1055-1084, 1976.
 34. Fangenholz S A, O'Connell K, Shannon D C: Chemoreceptor function and sleep state in apnea. *Pediatrics*, 58:31-36, 1976.
 35. Fearn S W: Sudden and unexplained death in children. *Lancet*, 1:246, 1834.
 36. Ferris J S: Hypoxic changes in conducting tissue of the heart in sudden death in infancy syndrome. *Br Med J*, 2:23-25, 1973.
 37. Fontaine G: The sudden death of the infant. *Sem Med Prof*, 38:624-630, 1962.
 38. Fredholm B B: Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? *Trends in Pharmacological Sciences*, 1(4): 129-132, 1980.
 39. Froggatt P, Lynas M A, Marshall T K: Sudden unexpected death in infants (Cot death): report of collaborative study in Northern Ireland. *Ulster Med. J*, 40:116-135, 1971.
 40. Gautray J P: Presence of immunoassayable beta-endorphin in human amniotic fluid: elevation in cases of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol*, 211-212, 1977.
 41. Gerhardt T, Mc Carthy J, Bancalari E: Effect of aminophylline on respiratory center activity and metabolic rate in premature infants with idiopathic apnea. *Pediatrics*, 63:537-542, 1979.
 42. Goldstein A: Endorphins. *Science*, 193:1081-1085, 1976.
 43. Gould J B, Lee A F S, James O, Sander L, Teager H, Fineberg N: The sleep states characteristics of apnea during infancy. *Pediatrics*, 59:182-194, 1977.
 44. Grintzler A R, Rothman T P, Gershon M D: Ontogeny of opiate mechanism in relation to the sequential development of neurons known to be components of the guinea pig's enteric nervous system. *Brain Res*, 189: 31-48, 1980.
 45. Guilleminault C, Ariagno R: Sudden infant death syndrome. *Bull Europ Physiopath Resp*, 13: 591-597, 1977.
 46. Guilleminault C, Ariagno R, Korobkin R, Nagel L, Baldwin R S, Owen M: Mixed and obstructive sleep apnea and near miss for sudden infant death syndrome. 2. Comparison of near miss and normal control infants by age. *Pediatrics*, 64: 882-891, 1979.
 47. Guilleminault C, Korobkin R: Sudden infant death: near miss events and sleep research. Some recommendations to improve comparability of results among investigators. *Sleep*, 1: 423-433, 1979.
 48. Guntheroth W G: The significance of pulmonary petechiae in crib death. *Pediatrics*, 52:601-603, 1973.
 49. Hoppenbrowers T, Hodgman J E, Harper R M, Ho-

- ffman E, Sterman M B, Mc Ginty D J: Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life: III. Incidence of apnea and periodic breathing. *Pediatrics*, 60:418-425, 1977.
50. Hughes J, Kosterlitz H W: Opioid peptides. *Br Med Bull*, 33: 157-161, 1977.
51. Howek J C, Kimball C, Chang C, Pedigo N W, Jamamura H I: Placental beta-endorphin-like peptides. *Science*, 207: 78-79, 1980.
52. Ingall M, Glaser J, Meltzer R, Dreyfus E M: Allergic thimitis in early infancy. *Pediatrics*, 35: 108-112, 1965.
53. Jacobs M H, Senior R M, Kessler G: Clinical experience with theophylline: relationship between dosage, serum concentration and toxicity. *J A M A*, 235: 1983-1986, 1976.
54. James T N: Sudden death in babies: new observations in the heart. *Am J Cardiol*, 22: 479-506, 1968.
55. Jhamandas K, Sawinok J, Sutak M: Antagonism of morphin action on brain acetylcholine release by methylxanthines and calcium. *European J Pharmacol*, 49: 309-312, 1978.
56. Katona P G, Egbert J R: Heart rate and respiratory rate differences between preterm and full term infants during quiet sleep: possible implications for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 62: 91-95, 1978.
57. Kelly D H, Shannon D C: Periodic breathing in infants with near miss sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 63: 355-360, 1979.
58. Kelly D H, Shannon D C: Treatment of apnea and excessive periodic breathing in the full-term infant. *Pediatrics*, 68: 183-186, 1981.
59. Kendell S R, Ferris J A: Apparent hypoxic changes in pulmonary arterioles and small arteries in infancy. *J Clin Pathol*, 30: 481, 1977.
60. Kosterlitz H W, Hughes J: Development of the concepts of opiate receptors and their ligands. 31-44 (Ver ref. en 27).
61. Kraus J F, Borhani N O: Post-neonatal sudden unexplained death in California: a cohort study. *Am J Epidemiol*, 95: 497-510, 1972.
62. Kuzenko J A, Paala J: Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. *Arch Dis Child*, 48: 404-407, 1973.
63. Lee C A: On the thymus gland, its morbid affections and diseases that arise from its abnormal enlargement. *Am J Sc*, 3: 135-139, 1842.
64. Leitsner H L, Haddad G G, Epstein R A, Loi T L, Epstein M A F, Mellins R B: Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death. *J Pediatr*, 97: 51-55, 1980.
65. Levin D L, Hayman A I, Heyman M A, Rudolph A M: Fetal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: a possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr*, 92: 265-269, 1978.
66. Mandell F, McNulty E, Reece R M: Observations of paternal response to sudden unanticipated infant death. *Pediatrics*, 65: 221-225, 1980.
67. Matzukura A, Joshini H, Sneoka S, Kataoka K, Ono T, Ogushi N: The regional distribution of immunoreactive beta-endorphin in the monkey brain. *Brain Res*, 159: 228-233, 1978.
68. Mc Ginty A: Ontogenic and clinical studies of sleep state organization and dissociation. En: Drucker-Colin R, Shkurovich M, Sterman M B (eds). *Functions of Sleep*. Academic Press, Nueva York 171-206, 1979.
69. Mosko S S, Pierce S, Holowach J, Sassin J F: Normal brainstem auditory evoked potentials recorded in sleep apneics during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 51: 477-488, 1981.
70. Mos M L: The velo epiglottic sphincter and obligate nose breathing in the neonate. *J. Pediatr*, 67:330-331, 1965.
71. Naeye R L: Pulmonary arterial abnormalities in the sudden infant-death syndrome. *N Engl J Med*, 289:1167-1170, 1973.
72. Naeye R L: Brain stem and adrenal abnormalities in the sudden infant-death syndrome. *Am J Clin Pathol*, 66:526-530, 1976.
73. Naeye R L: Sudden infant death. *Sci Am*, 242: 52-67, 1980.
74. Naeye R L, Fisher R, Rubin R, Demers L M: Selected hormone levels in victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 65: 1134-1136, 1980.
75. Naeye R L, Fisher R, Ryser M, Whalen P: Carotid body in the sudden infant death syndrome. *Science*, 191: 567-569, 1976.
76. Naeye R L, Ladis B, Drage J S: Sudden Infant death syndrome: a prospective study. *Am J Dis Child*, 130: 1207-1210, 1976.
77. Naeye R L, Messner J III, Specht T, Merritt T A: Sudden infant death syndrome temperament before death. *J Pediatr*, 88: 511-515, 1976.
78. Naeye R L, Whalen P, Ryser M, Fisher R: Cardiac and other abnormalities in the sudden infant death syndrome. *Am J Pathol*, 82: 1-8, 1976.
79. Nodar R H, Lonsdale D, Orlowski J P: Abnormal brainstem potentials in infants with threatened sudden infant death syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 88: 619-621, 1980.
80. Orem J, Montplaisier J, Dement W C: Changes in the activity of respiratory neurons during sleep. *Brain Res*, 82: 309-315, 1974.
81. Parish W E, Barrett A M, Combs R R A, Gunter M, Camps F E: Hypersensitivity to milk and sudden death in infancy. *Lancet*, 2: 1106-1108, 1972.
82. Parmelee A H, Schulte F J, Akujama Y, Wenner W H, Schultz M A, Stern E: Maturation of EEG activity during sleep in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24: 319-329, 1968.
83. Peterson D R, Chinn N M, Fisher L D: The sudden infant death syndrome: repetitions in families. *J Pediatr*, 97 (2): 265-267, 1980.
84. 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*, 110: 699-707, 1979.
85. *Pracy R*: The diagnosis of respiratory obstruction in infants and small children. *Nurs Times*, 68: 930-933, 1972.
 86. *Radvanyi M F, Monod N, Dreyfus-Brisac C*: Sleep cycle organization in newborn babies with respiratory distress syndrome. II Congreso Europeo de Investigación del Sueño, Roma 1974. *Sleep*, 428-431, 1974.
 87. *Rajegowda B K, Kandall S R, Falciglia H*: Sudden unexpected death in infants of narcotic-dependent mothers. *Early Hum Dev*, 2: 219-225, 1978.
 88. *Rall T W*: Central nervous system. The xantines. En: Goodman-Gilman A, Goodman L S, Gilman A (eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 6a ed. Mac Millan Publ Co. Nueva York, 592-607, 1980.
 89. *Rechtschaeffen A, Kales A*: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. BIS/BRU, UCLA, Los Angeles, 1968.
 90. *Richards IDG, Mc Inosh H T*: Confidential inquiry into 226 consecutive infant deaths. *Arch Dis Child*, 47: 697-706, 1972.
 91. *Rigatto H, Brady J*: Periodic breathing and apnea in preterm infants I. Evidence for hypoventilation possibly due to central respiratory depression. *Pediatrics*, 50: 202-217, 1972.
 92. *Rigatto H, Brady J*: Periodic breathing and apnea in preterm infants II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics*, 219-228, 1972.
 93. *Rigatto H, Brady J, Verduzco R*: Chemoreceptor reflexes in preterm infants. I. The effects of gestational and postnatal age on ventilatory response to inhalation of 100% and 15% of O₂. *Pediatrics*, 55: 614-620, 1975.
 94. *Rigatto H, Brady J, Verduzco R*: Chemoreceptor reflexes in preterm infants. II. The effects of gestational age and postnatal age on the ventilatory response to inhaled carbon dioxide. *Pediatrics*, 55: 614-620, 1975.
 95. *Roffwarg H P, Muzio J N, Dement W C*: Ontogenic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152: 604-619, 1966.
 96. *Sachis P N, Armstrong D L, Becker L E, Bryan A C*: The vagus nerve and sudden infant death syndrome: a morphometric study. *J Pediatr*, 98: 278-280, 1981.
 97. *Saint-Martin J, Duhamel S, Chaulot J J*: Utilisation de la cafeine dans apnees du premature. *Pediatric*, XXXV 1: 21-27, 1980.
 98. *Sanfacon G, Honde-Depuis M, Vanier R, Labrec G*: Calcium-induced modification of inhibition of acetylcholine release by morphin. *J. Neurochem*, 28: 381-385, 1977.
 99. *Santiago T V, Remolina C, Scoles V, Edelman N H*: Endorphins and the control of breathing. *N Engl J Med*, 304: 1190-1195, 1981.
 100. *Sawynok J, Jhamandas K*: Inhibition of acetylcholine release from cholinergic nerve by adenosine, adenine nucleotides and morphin: Antagonism by theophylline? *J Pharma Exp Ther*, 197: 379-383, 1976.
 101. *Shannon D C, Kelly D H*: SIDS and near-SIDS primera de dos partes. *N Engl J Med*, 306: 959-965, 1982.
 102. *Shannon D C, Kelly D*: Impaired regulation of alveolar ventilation and the sudden infant death syndrome. *Science*, 191: 367-368, 1977.
 103. *Shannon D C, Marsland D W, Gould J B, Callahan B, Todres D, Dennis J*: Central hypoventilation during quiet sleep in two infants. *Pediatrics*, 57: 342-346, 1976.
 104. *Shannon D C, Kelly D H*: SIDS and near-SIDS segunda de dos partes. *N Engl J Med*, 306: 1022-1028, 1982.
 105. *Shaw E B*: Sudden unexpected death in infancy syndrome. *Am J Dis Child*, 116: 115-119, 1968.
 106. *Smialek J E, Morfarte J R*: Toxicology and sudden infant death. *J Forensic Sci*, 22: 757-762, 1977.
 107. *Snyder S H*: Opiate receptors in the brain. *N Engl J Med*, 296: 266-271, 1977.
 108. *Spiers P S*: Stimated rates on concordancy for the sudden infant death syndrome in twins. *Am J Epidemiol*, 100: 1-7, 1974.
 109. *Spiers P S*: Previous fetal loss and risk of sudden infant death syndrome in subsequent offspring. *Am J Epidemiol*, 103: 355-361, 1976.
 110. *Spiers P S, Wang L*: Short pregnancy interval, low birth weight and the sudden infant death syndrome. *Am J Epidemiol*, 104: 15-21, 1976.
 111. *Standfast S J, Aliferis D*: Parents of victims of the sudden infant-death-syndrome. *N Engl J Med*, 302(25): 1419-1420, 1980.
 112. *Standfast S J, Jereb Janerich D T*: The epidemiology of the sudden infant death syndrome in upstate New York. *JAMA*, 241: 1121-1124, 1979.
 113. *Steele R, Langworth J T*: The relationship of antenatal and postnatal factors to sudden unexpected death in infancy. *Can Med Assoc J*, 94: 1165-1171, 1966.
 114. *Stein I M, White A, Kennedy J L, Merisalo R L, Chernoff H, Gould J B*: Apnea recordings of healthy infants at 40, 44, and 52 weeks postconception. *Pediatrics*, 63: 724-730, 1979.
 115. *Steinschneider A*: Prolonged apnea and the SIDS: clinical and laboratory observations. *Pediatrics*, 50: 646-654, 1977.
 116. *Steinschneider A, Rabuzzi D D*: Apnea and airway obstruction during feeding and sleep. *Laryngoscope*, 86: 1359-1366, 1976.
 117. *Steven L H*: Sudden unexplained death in infancy: observations on natural mechanism of adoption of the face down position. *Am J Dis Child*, 110: 243-247, 1965.
 118. *Strohl K P, Saunders N A, Feldman N, Hallet M*: Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med*, 299 (18): 969-973, 1978.
 119. *Takashima S, Armstrong D, Becker L, Bryan C*: Cerebral hypoperfusion in the sudden infant death syndrome? Brain stem gliosis and vasculature. *Am Neurol*, 4: 257-262, 1978.

120. *Takashima S, Armstrong D, Becker L E, Huber J:* Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 62: 155-159, 1978.
121. *Tonkin S:* Sudden infant death syndrome: hypothesis or causation. *Pediatrics*, 55: 650-656, 1975.
122. *Uauy SR, Shapiro D L, Smith B, Warshaw J B:* Treatment of severe apnea in prematures with orally administered theophylline. *Pediatrics*, 55: 595-598, 1975.
123. *Valdés-Dapena M A:* Sudden and unexpected death in infancy. The scope of our ignorance. *Pediat Clin North Am*, 10:693-699, 1963.
124. *Valdés-Dapena M A, Eichman M F, Ziskin L:* Sudden and unexpected death in infants. I Gamma globulin levels in the serum. *J Pediatr*, 63: 290-295, 1963.
125. *Valdés-Dapena M A:* Sudden unexplained infant death, 1970 through 1975: an evolution in understanding. *Pathol Ann*, 12: 117-145, 1977.
126. *Valdés-Dapena M:* Muerte súbita e inesperada del lactante (muerte en la cuna). En: Nelson WE, Vaughan V C, McKay R J. (eds). *Tratado de Pediatría*. 7a. ed España 1721-1722, 1980.
127. *Valdés-Dapena M, Greene M, Basavanand N, Catherman R, Truex R C:* The myocardial conduction system in sudden death in infancy. *N Engl J Med*, 289: 1179-1180, 1973.
128. *Vibert J F, Bertrand F, Denavit-Saubié M, Hugelin A:* Discharge patterns of bulbo-pontine respiratory unit populations in cat. *Brain Res*, 114: 211-225, 1976.
129. *Willer J C, Boreseau F, Dauthier C, Bonora M:* Study of naloxone in normal awake man: effects on heart rate and respiration. *Neuropharmacology*, 18(5): 469-472, 1979.
130. *Williams A, Vawter G, Reid L:* Increased muscularity of the pulmonary circulation in victims of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 63: 18-23, 1979.