

VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado 3139 Medicina

Línea de Investigación: Pediatría
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología



**Estudio multidisciplinar de la Muerte Súbita e Inesperada del
Lactante en la Comunidad Valenciana. 2006-2017.
Estrategia de análisis y prevención.**

TESIS DOCTORAL

Memoria realizada por Dña. M^a Isabel Izquierdo Macián

Dirigida por los Doctores/as: Dra. Pilar Codoñer Franch
Dr. Máximo Vento Torres
Dra. Pilar Molina Aguilar

Valencia. Octubre 2020



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

La Dra. Pilar Codoñer Franch, el Dr. Máximo Vento Torres y la Dra. Pilar Molina Aguilar, pertenecientes a la Universidad de Valencia.

DECLARAN:

Que el trabajo titulado *Estudio multidisciplinar de la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante en la Comunidad Valenciana. 2006-2017. Estrategia de analisis y prevención*, que presenta D. M^a Isabel Izquierdo Macián, para la obtención del título de doctor, se ha realizado bajo nuestra dirección y cumple los requisitos para poder optar al título de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento.

Dra. Pilar Codoñer Franch
Dr. Máximo Vento Torres

~~member:~~ Firmado digitalmente por
A922C142-5CB8-4C48- member: A922C142-5CB8-4C48-
BB55-67DF028CD6D1- BB55-67DF028CD6D1
10E90FEC-4C27-4063- BA17-9DCC303482C5
10E90FEC-4C27-4063- BA17-9DCC303482C5
BA17-9DCC303482C5 Fecha: 2020.10.21 21:56:22
+02'00'

Dra. Pilar Molina Aguilar

INDICE

| | |
|--|-----|
| RESUMEN..... | 16 |
| I. INTRODUCCIÓN | 21 |
| I.1 SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE..... | 21 |
| I.1.1 Definiciones | 21 |
| I.1.2 Interés científico por el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. Asociaciones de familias afectadas. | 22 |
| 1. Datos en España. | 22 |
| I.1.3 Incidencia. Certificación/Codificación del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante | 25 |
| Certificación/Codificación del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante..... | 27 |
| I. 1.4 Teorías e Hipótesis Patogénicas..... | 30 |
| I.1.5 Epidemiología y esquema cronológico de los Factores de Riesgo del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante..... | 40 |
| I.1.6 Estrategias de Prevención del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante: | 43 |
| “Ambiente Seguro para Dormir” | 43 |
| I.1.7 Monitorización Domiciliaria | 45 |
| I.1.8 Eventos Breves Resueltos e Inexplicados/Episodio Aparentemente Letal..... | 46 |
| BRUE/ALTE..... | 46 |
| I.1.9 Clasificación de San Diego | 50 |
| I.1.10 Certificación del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante..... | 54 |
| I. 2 ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA MUERTE SÚBITA DEL..... | 55 |
| LACTANTE..... | 55 |
| I.2.1 Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar de la Comunidad Valenciana..... | 58 |
| I. 3 ENTIDADES RELACIONADAS CON LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE | 60 |
| I. 3.1 Patología Cardíaca | 60 |
| I.3.2 Patología Infecciosa | 75 |
| I.3.3 Patología Respiratoria / Otorrinolaringológica | 78 |
| I. 3.4 Patología Neurológica..... | 82 |
| I. 3.5 Patología Digestiva | 89 |
| I. 3.6 Patología Inmunoalérgica | 94 |
| I. 4 INVESTIGACIÓN <i>POST-MORTEM</i> DE LA MUERTE SUBITA DEL | 100 |
| LACTANTE..... | 100 |
| I.4.1 Protocolo de Levantamiento del cadáver. | 100 |
| I.4.2 Protocolo de recogida de datos perinatales en la Muerte Súbita Infantil..... | 102 |

| | |
|--|-----|
| I.4.3 Examen externo del cadáver. | 102 |
| I.4.4 Toma de muestras. | 103 |
| I.4.5 Examen interno del cadáver. | 105 |
| I.4.6 Hemorragias Petequiales..... | 106 |
| I.4.7 Selección de cortes para estudio microscópico. | 108 |
| I.4.8 Recogida de muestras en el hospital | 109 |
| I.5 IMPLICACIONES MÉDICO-LEGALES DE LA MUERTE SUBITA DEL LACTANTE. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LA MUERTE VIOLENTA | 110 |
| I.5.1 Muerte Súbita Infantil, versus Muerte Violenta..... | 111 |
| I.6 ACTUACIÓN DEL PEDIATRA ANTE UNA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE..... | 115 |
| I.7 PROCESO DE DUELO ANTE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE | 121 |
| II. JUSTIFICACIÓN..... | 125 |
| III. HIPÓTESIS DE TRABAJO..... | 127 |
| IV. OBJETIVOS | 128 |
| IV.1 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 128 |
| IV.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS..... | 128 |
| V. POBLACIÓN Y METODOLOGIA..... | 129 |
| V.1 DISEÑO Y POBLACIÓN..... | 129 |
| V.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN | 132 |
| V.3 MEDICIÓN DE VARIABLES PRINCIPALES | 133 |
| V.3.1 Variables relacionadas sobre datos perinatales y epidemiológicos..... | 133 |
| V.3.2 Variables relacionadas con el levantamiento del cadáver..... | 134 |
| V.3.3 Variables relacionadas con la autopsia | 134 |
| V.3.4 Variables relacionadas con el estudio cardiológico ante sospecha de muerte súbita cardiaca de causa potencialmente hereditaria..... | 135 |
| V.3.5 Variables relacionadas con el grado de conocimiento sobre los factores de riesgo y las medidas preventivas del SMSL en la población general..... | 135 |
| V.4 ANALISIS DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO..... | 137 |
| V.5 MARCO TEORICO | 138 |
| VI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 139 |
| VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 140 |
| VIII. RESULTADOS | 142 |
| VIII.1 ANALISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACION DE LAS MUERTES SÚBITAS INESPERADAS DE LOS LACTANTES..... | 142 |

| | |
|--|-----|
| MENORES DE UN AÑO..... | 142 |
| VIII.1.1 Características generales de la población de estudio | 142 |
| VIII.1.2 Evolución de la muerte súbita inesperada del lactante en la Comunidad Valenciana del 2006 al 2017 | 152 |
| VIII.1.3 Clasificación de San Diego de la Muerte Súbita del Lactante | 154 |
| VIII.1.4 Análisis Epidemiológico. Factores de riesgo..... | 155 |
| VIII.1.5 Estudios Microbiológicos y Toxicológicos <i>post-mortem</i> | 168 |
| VIII.1.6 Hallazgos macroscópicos y microscópicos para estudio de petequias viscerales | 172 |
| en Situaciones de riesgo de asfixia..... | 172 |
| VIII.1.7 Hallazgos patológicos en la Muerte Súbita Explicada..... | 176 |
| VIII.2 ESTUDIO CARDIOLÓGICO ANTE SOSPECHA DE MUERTE SÚBITA CARDIACA DE CAUSA POTENCIALMENTE HEREDITARIA..... | 181 |
| VIII.3 DETERMINAR EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE EL SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE, LOS FACTORES DE RIESGO Y FACTORES DE PROTECCIÓN EN LA POBLACIÓN GENERAL | 187 |
| IX. DISCUSIÓN Y DESARROLLO ARGUMENTAL | 196 |
| X. DIRECTRICES FUTURAS DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE | 223 |
| XI. CONCLUSIONES | 229 |
| XII. BIBLIOGRAFÍA | 232 |
| XIII. ANEXOS..... | 258 |
| ANEXO 1. Aprobación del Comité Ético del IIS La Fe. Autorización del Director del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses V.Consentimiento Informado..... | 258 |
| ANEXO 2. Plan de Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante en España | 265 |
| ANEXO 3. Protocolo de Estudio Epidemiológico | 266 |
| ANEXO 4. Protocolo de Levantamiento del Cadáver..... | 270 |
| ANEXO 5. Protocolo de Recogida de Muestras | 271 |
| ANEXO 6. Protocolo de Autopsia Médico Legal | 273 |
| ANEXO 7. Cuestionario para Padres Sobre Medidas Preventivas del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante..... | 279 |

ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---|
| AAP | American Academy of Pediatrics |
| ALTE | Evento de Aparente Amenaza a la Vida |
| BAVCC | Bloqueo auriculoventricular completo congénito |
| | "Brief Resolved Unexplained Events" Eventos breves, resueltos e |
| BRUE | inexplicados |
| CDC | Centro de Control de Enfermedades |
| CEIm | Comité de Ética e Investigación Médica |
| CEN | Corazón estructuralmente normal |
| DAI | Desfibrilador Automático Implantable |
| EAL | Episodio Aparentemente Letal |
| ECG | Ecocardiograma |
| EF | Exploración Física |
| FV | Fibrilación ventricular |
| | Grupo de Trabajo multidisciplinar para el Estudio y Prevención de la Muerte |
| GEPMSL | Súbita del Lactante |
| IECA | Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina |
| IFN | Interferon |
| IL | Interleuquinas |
| IMLCF | Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses |
| INE | Instituto Nacional de Estadística |
| INTCF | Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses |
| IRS | Infección respiratoria superior |
| ISPID | Sociedad Europea para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil |
| LCR | Líquido Cefalorraquídeo |
| MAOA | Monoamino oxidasa A |
| MCA | Miocardiopatía Arritmogénica |
| MCD | Miocardiopatía Dilatada |
| MCH | Miocardiopatía Hipertrofica |
| MCNC | Miocardiopatía no compactada |

| | |
|--------------------------------|---|
| MS | Muerte Súbita |
| MSC | Muerte Subita Cardiaca |
| MSI | Muerte Subita Infantil |
| NIH | National Institutes of Health |
| PET | Hemorragias petequiales |
| PMN | Polimorfonucleares |
| RCP | Reanimación cardiopulmonar |
| RGE | Reflujo gastroesofágico |
| SAOS | Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño |
| SB | Síndrome de Brugada |
| SEPAF | Sociedad Española de Patología Forense |
| SIDS | Sudden Infant Death Syndrome |
| SMSL | Síndrome de muerte súbita del lactante |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| SNP | Polimorfismos un sólo nucleótido |
| SP | Sustancia P |
| SPSW | Síndrome de Wolff-Parkinson-White |
| SQTC | Síndrome de QT corto |
| SQTL | Síndrome de QT largo |
| SUDEP | Sudden unexpected death in epilepsy |
| SUDI o SUID | Muerte súbita e inesperada del lactante Sudden Unexplained Death Infant |
| TCE | Traumatismo craneoencefálico |
| TNF-α | Factor de necrosis tumoral alfa |
| TVPC | Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica |
| UVRMSF | Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar |

INDICE DE TABLAS

| | | |
|----------|---|-----|
| Tabla 01 | Tasa de mortalidad por SMSL en España según datos del INE. | 26 |
| Tabla 02 | Consenso de codificación utilizado en casos de MS Inexplicable en Lactante. | 28 |
| Tabla 03 | Codificación internacional por causas externas. | 30 |
| Tabla 04 | Trastornos que pueden simular un SMSL. | 32 |
| Tabla 05 | Criterios para la inclusión en Programa de Monitorización Domiciliaria. | 46 |
| Tabla 06 | Diferencias entre BRUE y ALTE. | 47 |
| Tabla 07 | Diferencias entre SMSL y ALTE. | 48 |
| Tabla 08 | Clasificación de San Diego. | 54 |
| Tabla 09 | Principales causas de Muerte Súbita Cardíaca en lactantes. | 61 |
| Tabla 10 | Implicación de canalopatías en el SMSL. | 74 |
| Tabla 11 | Patología neurológica asociada al SMSL. | 83 |
| Tabla 12 | Resumen estudio diagnóstico de la patología neurológica. | 89 |
| Tabla 13 | Síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. | 91 |
| Tabla 14 | Protocolo de estudio en pacientes que han sufrido un EAL. | 93 |
| Tabla 15 | Información relacionada sobre el lactante. | 116 |
| Tabla 16 | Recogida de datos en la Historia clínica del niño. | 117 |
| Tabla 17 | Estudio de hermanos de niños víctimas de MSI. | 120 |
| Tabla 18 | Características generales de la población de estudio. | 143 |
| Tabla 19 | Antecedentes población de estudio. | 145 |
| Tabla 20 | Factores de riesgo generales de muerte súbita inesperada del lactante. | 147 |
| Tabla 21 | Levantamiento Médico Forense y Examen externo | 149 |
| Tabla 22 | Hallazgos de patología infecciosa y toxicológica. | 151 |
| Tabla 23 | Evolución de la Incidencia de la MS Inesperada y de la MS no explicada en la CV. | 156 |
| Tabla 24 | Resumen modelo de regresión lineal para los días de fallecimiento entre los factores de riesgo. | 160 |
| Tabla 25 | Resumen del modelo de regresión logística para la probabilidad de muerte no explicada. | 161 |

| | | |
|----------|--|-----|
| Tabla 26 | Numero de lactantes que fallecen en meses de MS. | 161 |
| Tabla 27 | Resumen modelo de regresión de cox para el riesgo de muerte por colecho o prono. | 164 |
| Tabla 28 | Representa el tipo de alimentación de la población de estudio. | 164 |
| Tabla 29 | Colecho y alimentación en la MS explicada y no explicada. | 165 |
| Tabla 30 | Descripción de los factores de riesgo de sofocación. | 168 |
| Tabla 31 | Descripción de los hallazgos toxicológicos. | 171 |
| Tabla 32 | Hemorragias petequiales macroscópicas en sueño no seguro/seguro. | 172 |
| Tabla 33 | Hemorragias petequiales microscópicas pulmonares en sueño no seguro/ seguro. | 173 |
| Tabla 34 | Hemorragias petequiales microscópicas en diferentes órganos en Sueño no seguro/seguro. | 174 |
| Tabla 35 | Examen microscópico en encéfalo en colecho si/no. | 175 |
| Tabla 36 | Examen microscópico en encéfalo en prono si/no. | 175 |
| Tabla 37 | Hallazgos microbiológicos. | 178 |
| Tabla 38 | Cardiopatías congénitas y momento del exitus. | 179 |
| Tabla 39 | Diagnósticos de los casos Índice. | 182 |
| Tabla 40 | Estudio genético en caso índice y sus familiares. | 184 |
| Tabla 41 | Características sociodemográficas de la población de estudio. | 188 |
| | Respuestas correctas a cada una de las 10 preguntas del cuestionario sobre conocimientos del | |
| Tabla 42 | SMSL, según parentesco, pre y post intervención formativa. | 194 |

INDICE DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 01 | Libro blanco. | 23 |
| Figura 02 | Evolución de la Incidencia del SMSL en España. | 26 |
| Figura 03 | Tendencias en SUID por causa 1990-2013. | 27 |
| Figura 04 | Consenso para el uso de términos según recomendaciones del “3rd International Congress on Unexplained Deaths in Infants and Children”. | 27 |
| Figura 05 | Hipótesis del triple riesgo. | 34 |
| Figura 06 | Cinco pasos de fallo respiratorio que conducen al SMSL. | 35 |
| Figura 07 | Comparación BRUE bajo riesgo y BRUE alto riesgo. | 48 |
| Figura 08 | Algoritmo del Diagnostico BRUE. | 49 |
| Figura 09 | Organigrama de la UVRMSF con la subunidad forense y hospitalaria. | 59 |
| Figura 10 | Concepto del Triángulo Fatal en el SMSL. | 98 |
| Figura 11 | Protocolo de autopsia. | 101 |
| Figura 12 | Actuación inicial de urgencias. | 115 |
| Figura 13 | Actuación ante una MSI, cierre de casos y seguimiento familiar. | 119 |
| Figura 14 | Algoritmo de actuación ante un caso de SMSL. | 129 |
| Figura 15 | Flujo de Actuación de la Unidad de VRMSFCV. | 130 |
| Figura 16 | Representación de la distribución por años de la Muerte Súbita Inesperada en números absolutos comparada con el número de nacimientos en la Comunidad Valenciana. | 152 |
| Figura 17 | Representación de la distribución por años de las muertes explicadas. | 153 |
| Figura 18 | Representación de la distribución por años de las muertes súbitas no explicadas. | 153 |
| Figura 19 | Categorías del SMSL según la Clasificación de San Diego. | 155 |
| Figura 20 | Representación de la distribución por sexo y categoría. | 157 |
| Figura 21 | Distribución de los fallecidos según la franja horaria. | 157 |
| Figura 22 | Distribución de los fallecidos en relación a las estaciones del año. | 158 |
| Figura 23 | Representación de la distribución de factores de riesgo de sueño inseguro y su relación con la MS explicada y no explicada. | 159 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| Figura 24 | Efectos marginales de colecho y prono en función de los días hasta el fallecimiento. | 160 |
| Figura 25 | Efectos marginales de colecho y prono sobre la probabilidad de muerte no explicada. | 161 |
| Figura 26 | Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de los lactantes. | 162 |
| Figura 27 | Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de lactantes entre muerte explicada y SMSL. | 162 |
| Figura 28 | Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de lactantes entre prono. | 163 |
| Figura 29 | Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de lactantes entre colecho. | 163 |
| Figura 30 | Relación entre colecho y alimentación en muerte explicada y no explicada. | 165 |
| Figura 31 | Diferenciación de categorías de la MS no explicada. | 166 |
| Figura 32 | Representación de la distribución por Factores de riesgo de sofocación en la categoría II. | 167 |
| Figura 33 | Relación de los Factores de riesgo de sofocación de la Categoría II por frecuencia y sexo. | 167 |
| Figura 34 | Representación del análisis microbiológico a la población de estudio. | 169 |
| Figura 35 | Hallazgos microbiológicos en la autopsia en la MSE y no explicada. | 169 |
| Figura 36 | Hallazgos de infección histológica en la autopsia en la MSE y no explicada. | 170 |
| Figura 37 | Representación del análisis toxicológico a la población de estudio. | 171 |
| Figura 38 | Causas de muerte súbita explicada. | 176 |
| Figura 39 | Sexo de los sujetos índice. | 181 |
| Figura 40 | Familiares de 1º y 2º grado. | 181 |
| Figura 41 | Mutación puntual <i>G386R del gen SCN5A</i> | 184 |
| Figura 42 | ECG Sdr. Brugada. | 185 |
| Figura 43 | Alteraciones del SQTL en el ECG del padre y de la madre. | 186 |
| Figura 44 | Posición recomendable para dormir. | 189 |
| Figura 45 | Características del colchón sobre el que ha de dormir el lactante. | 189 |
| Figura 46 | Características de la almohada sobre que debe utilizar el lactante. | 190 |
| Figura 47 | Influencia del tabaco sobre el SMSL. | 190 |
| Figura 48 | Influencia del alcohol y otras drogas sobre el SMSL. | 191 |
| Figura 49 | Influencia del chupete sobre el SMSL. | 191 |
| Figura 50 | Influencia de la lactancia materna en el SMSL. | 192 |
| Figura 51 | Influencia de la temperatura de la habitación en el SMSL. | 192 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 52 | Exceso de ropa durante el sueño y relación sobre el SMSL. | 193 |
| Figura 53 | Influencia del colecho en el SMSL. | 193 |
| Figura 54 | Nota media de los encuestados en los periodos pre y post intervención. | 194 |
| Figura 55 | Nota media, según parentesco de los encuestados, en los periodos pre y post intervención. | 195 |
| Figura 56 | Proceso de investigación en SUDI ó SMIL | 224 |

RESUMEN

Introducción

El síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) define la muerte súbita de un niño menor 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 autopsia completa, la investigación de las circunstancias de la muerte y la revisión de la historia clínica.

La etiopatogenia del SMSL se ha entendido a través de la hipótesis del triple riesgo.

Las tasas de incidencia del SMSL, han ido descendiendo drásticamente situándose en la actualidad en 0,2 -0,5 por mil nacimientos vivos, manteniéndose estable en los últimos años.

Los factores de riesgo relacionados con el sueño del lactante y que generan un ambiente inseguro, incluyen el dormir en decúbito prono, compartir la cama con padres y/o familiares y especialmente si éstos se encuentran cansados o fuman, toman alcohol, drogas o fármacos sedantes, colecho fuera de la cama y sobrecalentamiento

Los factores protectores del SMSL incluyen dormir en posición supina, sobre un colchón duro y firme, no usar almohadas ni otros objetos dentro de la cuna, alimentación con lactancia materna exclusiva, que el lactante duerma en la cuna en la habitación padres, habitación ventilada, el uso del chupete, evitar el tabaquismo durante la gestación y el tabaquismo pasivo y cumplir el calendario de vacunas.

La Clasificación de San Diego resulta de gran utilidad de cara a la certificación, a los estudios epidemiológicos y a la clasificación de la muerte súbita infantil por categorías.

La autopsia forense es necesaria para la investigación de la muerte súbita inesperada del lactante pues conlleva implicaciones judiciales, sanitarias, de salud pública y socio familiares.

La Muerte Súbita del Lactante es multifactorial y compleja, y para su estudio necesita el trabajo en equipo multidisciplinar.

Objetivos.

Investigar, analizar las características y clasificar las muertes súbitas e inesperadas de los lactantes menores de un año fallecidos en la Comunidad Valenciana y obtener un perfil epidemiológico de las víctimas, y valorar el nivel de conocimiento de la población general sobre los factores de riesgo y factores protectores del SMSL.

Material y métodos

Estudio de cohortes transversal, prospectivo, observacional y descriptivo, realizado a los lactantes menores de 12 meses, fallecidos súbita e inesperadamente en la Comunidad Valenciana desde septiembre de 2006 hasta diciembre de 2017 sometidos a estudio multidisciplinar aplicándoles la Clasificación de San Diego tras la práctica de una autopsia judicial, realizada en los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia, Alicante y Castellón y además se haya procedido al cierre de cada caso.

En aquellos casos en los que se consideró necesario, se completó el estudio en la Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar. Los estudios clínicos, epidemiológicos y de cardiopatías hereditarias se han centralizado en el Servicio de Neonatología y de Cardiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe y los estudios relacionados con la autopsia judicial, procesos médico-legales y cierre de casos en el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia.

Para investigar el nivel de conocimientos que tiene la población general sobre los factores de riesgo y factores de protección del SMSL, se ha realizado un estudio prospectivo, observacional y descriptivo en planta de maternidad del Hospital Universitari i Politècnic La Fe durante los meses de diciembre de 2019 y enero de 2020 a través de una encuesta anónima pre y postintervención, que se entregó ad hoc a padres, madres y familiares de recién nacidos sanos, durante su estancia en el hospital después del parto y recogida previa al alta domiciliaria.

Resultados

Se analizaron 132 lactantes fallecidos menores de 1 año. En 56 casos (42%), se encontró causa que explicara la muerte y en 76 lactantes (58%) no se encontró ningún hallazgo que la justificara. Se incluyen estos últimos en el grupo de Síndrome de la muerte súbita del lactante y los primeros en el grupo de muerte súbita explicada (MS explicada).

Epidemiológicamente encontramos predominio de varones en ambos grupos. La edad de fallecimiento fue significativamente menor en el grupo de SMSL con una mediana de 3 meses frente a 4 meses en el grupo de MS explicada. Prácticamente todos los casos de SMSL acontecen durante las horas de sueño, y predominan los casos en los meses más fríos.

La incidencia del SMSL en la Comunidad Valenciana con una la tasa media de mortalidad se sitúa en 0,14 por mil nacidos vivos, mientras que la de muerte súbita inesperada por cualquier causa alcanza una media de 0,24 por mil nacidos vivos.

No existía antecedente de patología leve previa en el 99% de los casos de SMSL frente al 78% en el grupo de MS explicada ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en ambos grupos respecto a la presencia de antecedentes familiares de muertes súbitas, abortos previos, parto hospitalario, vía de parto o presencia de corioamnionitis.

Durmieron en un ambiente inseguro el 75% de los lactantes fallecidos del grupo de SMSL en comparación al 38,5% del grupo de MS explicada ($p = 0.002$). **Fallecieron durante el sueño el 97% del grupo de SMSL frente al 59% del grupo de MS explicada ($P < 0.001$).** Estaban en decúbito prono el 47% de los casos del grupo de SMSL, mientras que en el de MS explicada lo hicieron un 5,4% ($p < 0.001$). Referente al colecho como factor de riesgo, lo practicaron el 49% del grupo de SMSL y el 25% del de MS explicada ($p = 0.1$). La ingesta de tóxicos en el embarazo (tabaco, alcohol y drogas) fue mayor en el grupo de SMSL que en el de MS explicada, aunque no fue estadísticamente significativo.

Referente al colecho y lactancia materna (LM), el porcentaje de alimentados con LM exclusiva fue ligeramente superior a los alimentados con fórmula. En los lactantes en los que se practicó colecho y lactancia materna objetivamos un mayor número de casos en el grupo de SMSL que en el de MS explicada pero no ha resultado significativo ($p = 0.66$).

Se realizó levantamiento del cadáver al 69% de los casos del SMSL mientras que en el otro grupo se le realizó al 47% ($p = 0.046$). Fallecieron en el domicilio el 49% de los lactantes del grupo de SMSL y el 26,5% de grupo de MS explicada. Se realizaron maniobras de Reanimación Cardio Pulmonar al 95,5% de casos de MS explicada y al 87% de SMSL. En la variable enfriamiento durante el levantamiento, la diferencia fue estadísticamente significativa a favor del grupo de SMSL ($p = 0.008$). La posición de prono según livideces fue significativamente mayor en el grupo de SMSL respecto al de MS explicada ($p = 0.002$). Tanto los hallazgos de infección histológica como microbiológica fueron significativamente superiores en el grupo de MS explicada ($p = 0.01$), El análisis toxicológico resultó positivo en 6 casos de SMSL y en 1 de MS explicada.

En el análisis de las hemorragias alveolares del examen histológico del pulmón, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.03$) a favor del grupo de sueño inseguro respecto al grupo de sueño seguro que también fue similar en la variable congestión y congestión severa con hemorragia en el riñon ($p = 0.03$)

Según la Clasificación de San Diego, en el grupo de MS no explicada el 81% pertenecían a la Categoría II, un 7% a la Categoría IB, el 12% a la Indeterminada y no se registró ningún caso de la Categoría IA.

El hallazgo más frecuentemente encontrado en el grupo de MS explicada fue la patología infecciosa en el 51% de los casos, seguido de la patología cardiaca en el 35%.

Se analizaron 36 casos índice y 94 familiares por sospecha de patología cardiaca potencialmente hereditaria, se practicaron 15 estudios genéticos a 15 casos índice y sus familias objetivándose alteraciones genéticas significativas en 5 casos lo que supone un 33% de los casos analizados.

Respecto al grado de conocimiento sobre los factores de riesgo y protectores del SMSL en la población general, La puntuación media obtenida al sumar las respuestas correcta, expresadas en base de 10, fue de 5,08 ($\pm 2,9$) en el periodo pre intervención y de 6,10 ($\pm 2,5$) en el periodo post intervención, representando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$)

Conclusiones

1. La tasa de mortalidad de Muerte Súbita Inesperada del lactante en 0,24 por mil nacidos vivos.
2. Existe un predominio por el sexo masculino. La máxima incidencia se produce entre 1-3 meses. La gran mayoría de los casos de SMSL se producen en los meses más fríos,
3. En el entorno inseguro durante el sueño, la posición de prono, el colecho y el sobrecalentamiento han resultado ser factores de riesgo del SMSL, existiendo una mayor probabilidad de fallecer por muerte súbita no explicada aquellos lactantes que duermen en colecho o en posición de prono.
4. La Muerte Súbita del lactante es multifactorial y compleja, y para su estudio necesita el trabajo en equipo multidisciplinar de médicos forenses, patólogos, pediatras, cardiólogos, genetistas, microbiólogos, etc, para proporcionar información clave y establecer categorías atendiendo a los criterios de la Clasificación de San Diego, confirmar factores de riesgo para planificar medidas y estrategias de prevención, dirigir el estudio cardiológico familiar y remitir a los padres para asesoramiento genético ante gestaciones futuras.
5. Las madres, padres y familiares de los recién nacidos presentan un bajo grado de conocimientos sobre la prevención del SMSL. Es necesario reimpulsar campañas de información poblacionales y de formación y prevención a padres, madres y familias a lo largo del embarazo y todo el periodo neonatal. Difundir la evidencia actual de los factores de riesgo y de protección entre el personal sanitario.

I. INTRODUCCIÓN

El término de muerte súbita se define como una muerte natural que ocurre instantáneamente, dentro de la primera hora desde el comienzo de los síntomas, en un paciente sin enfermedad previa conocida o con ella, pero en la que el momento y la forma de la muerte son totalmente inesperados. Los tres términos en los que se apoya cualquier definición de muerte súbita son: 1) natural, 2) inesperada y 3) rápida. Desde el punto de vista epidemiológico, es útil extender el tiempo límite para la muerte biológica hasta 24 horas después del comienzo de un proceso patológico que puede conducir a un daño irreversible que produzca la muerte. Hay dos periodos en la vida en los que se centra la mayor incidencia de muerte súbita: en los primeros 6 meses de edad y entre los 35-70 años, existiendo en ambos grupos un predominio de varones. Esta memoria se va a centrar en la Muerte Súbita del Lactante.

I.1 SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

I.1.1 Definiciones

Síndrome de la muerte súbita del lactante

El síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) define la muerte súbita de un niño menor 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 una autopsia completa, la investigación de las circunstancias de la muerte y la revisión de la historia clínica⁽¹⁾.

Muerte súbita e inesperada del lactante

Muerte súbita e inesperada del lactante (SUID, SUDI) describe la muerte repentina en un niño de menos de un año, sin causa evidente, previa a la investigación médicolegal. Es una definición descriptiva, no diagnóstica y puede ser de causa explicada o inexplicada⁽²⁾. El SMSL se incluye en las de causa no explicada.

Muerte súbita e inesperada del lactante de causa explicada

Son una serie de causas médicas de diversos orígenes que pueden generar una muerte súbita e inesperada del lactante. Entre ellas se encuentran causas metabólicas, cardíacas, infecciosas, traumáticas, intencionales o no intencionales como sofocación, intoxicación y otras durante el sueño. Se pueden asociar con entornos no seguros para dormir.

Sueño seguro

Dentro del concepto de “sueño seguro” se incluyen una serie de prácticas médicas y hábitos saludables de crianza. Estos se han asociado a través de la evidencia científica con menor riesgo de muerte súbita e inesperada del lactante, tanto para causas explicadas como inexplicadas y con el SMSL

1.1.2 Interés científico por el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. Asociaciones de familias afectadas.

1. Datos en España.

En España, al igual que en el resto de países del mundo, los conocimientos acerca del SMSL han cambiado considerablemente en los últimos 30 años. El SMSL ha pasado de ser una mera anécdota a tratarse ampliamente en reuniones y publicaciones.

A pesar de todas las investigaciones realizadas, el SMSL sigue siendo un problema universal y grave que permanece impredecible e imprevisible.

Entre los años 1970 a 1980, los conocimientos sobre el SMSL eran muy escasos y no se contemplaba en las prioridades sanitarias en Salud Pública. En 1986 se realiza por primera vez de manera protocolizada un estudio para conocer la población de riesgo de presentar muerte súbita. Este estudio fue muy útil clínicamente y además permitió comprobar la escasa incidencia del Síndrome en España por escasez diagnóstica, ya que mientras en Europa se hablaba de una incidencia entre 1,5 a 2 por 1000 nacidos vivos, en España se documentaba una tasa de mortalidad por SMSL del 0,15 a 0,23 por 1000⁽⁸⁾.

En 1991, la Asociación Española de Pediatría (AEP) constituyó el Grupo de Trabajo multidisciplinar para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante (GEPMSL de la AEP), formado por epidemiólogos, pediatras, patólogos, forenses, psicólogos y otros investigadores en el que estaban representadas las 12 Sociedades regionales de pediatría, asumiendo además el compromiso de aplicar los diversos protocolos de estudio elaborados por el GEPMSL en cada Sociedad regional de pediatría⁽³⁾.

El Objetivo principal del GEPMSL fue diseñar el “Plan de Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante en España” que se describe en la Anexo II.

En el año 2009 el GEPMSL se sustituyó por el Grupo de trabajo de la Muerte Súbita Infantil de la AEP (GT MSI-AEP) cuyo objetivo se centraba en avanzar sobre los conocimientos de la muerte súbita abarcando desde el periodo fetal tardío hasta los 14 años. Este grupo contaba además con la colaboración de los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses (IMLCF)

y el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF). En el 2018 el GTMSI se integró en el Comité de Promoción de la Salud de la AEP.

Campaña de prevención “ponle a dormir boca arriba”

Las campañas de concienciación acerca de los factores de riesgo de SMSL relacionados con el entorno como el sobrecalentamiento, el hábito tabáquico en el ambiente y en especial el cambio de dormir de decúbito prono a decúbito supino, llevó, en los países donde se implantaron estas recomendaciones, a un descenso de más de la mitad de las tasas de mortalidad por SMSL⁽⁴⁾.

En octubre del año 2000, el GEPMSL realizó la primera Campaña Nacional de concienciación sobre el tema, con el lema “Ponle a dormir boca arriba”. Esta campaña recibió el premio otorgado por Fundamed - El Global del año 2000 a la mejor iniciativa en fomento de la salud⁽⁵⁾.

Publicaciones oficiales sobre el SMSL

En el año 1996 el GEPMSL publicó el primer libro blanco, escrito en castellano, sobre el SMSL con gran acogida entre los pediatras españoles y los de habla hispana. En el año 2003, la AEP publica el segundo libro blanco como una actualización del primero y en el año 2013 el GT MSI de la AEP publican la tercera edición del libro blanco dándole un nuevo enfoque⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾.
Fig 1.



Figura 1. Ediciones Libro blanco SMSL.

Actividades científicas

Uno de los compromisos del GEPMSL de la AEP era organizar Simposios Internacionales de MSL satélites al Congreso Nacional de Pediatría cada dos años. El primero se celebró en Barcelona en el año 1994, seguidos por los celebrados en las ciudades de Santiago de Compostela, Torremolinos, Santa Cruz de Tenerife, Madrid y en el 2006 en Valencia se celebró el último. En todos ellos se aportaron conocimientos y experiencias muy interesantes. A partir del año 2009 el Grupo de trabajo de Muerte Súbita Infantil de la AEP y hasta la actualidad ha participado en todos los Congresos Nacionales de Pediatría de la AEP así como en otros foros como en Congresos Nacionales e Internacionales de Medicina Forense, de Cardiología y en ISPID presentando charlas, ponencias, mesas redondas, comunicaciones o posters con el fin de actualizar y comunicar cada año algún aspecto relacionado con el SMSL.

El VI Simposio celebrado en Valencia sirvió de embrión para la constitución del Grupo de Trabajo Multidisciplinar del SMSL de la Comunidad Valenciana que posteriormente incluiría como un subgrupo de trabajo, en la Unidad de Valoración de riesgo de Muerte Súbita Familiar (UVRMSF) de la Comunidad Valenciana

2. Datos internacionales del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante.

En la década de los años 80, morían en Europa unos 10.000 lactantes al año por SMSL. En 1991 se celebró en Francia el Congreso de fundación de la Sociedad Europea para el Estudio y Prevención de la Muerte Infantil (ISPID) cuyo objetivo fue juntar esfuerzos multidisciplinarios y multinacionales y abarcar todos los aspectos del SMSL en Europa y resto del mundo.

En 1997 la ISPID celebró en Barcelona el Congreso Europeo, conjuntamente con el GEPMSL y miembros de la Asociación Latinoamericana de Pediatría, constituyéndose durante el mismo el Comité de Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante de la Asociación Latinoamericana de Pediatría. De manera regular cada dos años, la ISPID celebra Simposios o Conferencias Internacionales sobre el SIDS distribuidas por todos los países del mundo.

La difusión y aplicación de las recomendaciones de prevención del SMSL en todos los países de nuestro entorno ha contribuido a que disminuya a más de la mitad las cifras de incidencia del SMSL.

3. Asociaciones de familias afectadas.

La muerte súbita de una lactante causa sobre las familias y sobre la sociedad un impacto mucho más grave de lo que cabría esperar por el número de casos. Muchos países crearon Fundaciones Nacionales dedicadas exclusivamente al SMSL. SIDS Europe agrupa a todas las Fundaciones Nacionales de Europa y sus atribuciones coinciden con las de la Fundación SIDS americana, constituida en 1988.

A nivel nacional se crearon, en colaboración con el GEPMSL, tres Asociaciones de familias afectadas por el SMSL, en Barcelona, Murcia y Madrid con el compromiso de dar información y asesoramiento a las familias afectadas y apoyo a la investigación.

Transcurridos casi 30 años desde que se fundó el GEPMSL de la AEP se ha conseguido una marcada sensibilización e interés médico y social por el SMSL. A pesar de los diferentes cambios estructurales acontecidos en los Grupos de Trabajo sobre la MSI de la AEP y el entusiasmo en la investigación que siempre ha acompañado a los integrantes de los grupos, cabe esperar que en un futuro se obtengan unas cifras de incidencia del SMSL insignificantes.

1.1.3 Incidencia. Certificación/Codificación del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante

Incidencia.

Un dato interesante a resaltar es la evolución de la incidencia del SMSL en niños menores de un año. Si observamos la tendencia en las últimas décadas queda patente la caída en la incidencia de casos por mil nacidos vivos, que ha ido a la par tanto a nivel global como en España y el resto de países desarrollados de nuestro entorno.

Los países que conocen la magnitud real del SMSL desde hace varios años, se han preocupado por difundir información sobre los factores que aumentan el riesgo del SMSL y al mismo tiempo han implementado estrategias para combatirlos. Desde hace varias décadas se han desarrollado campañas que promueven la posición boca arriba para acostar a los niños a dormir, considerada como la posición más segura. En los EE.UU, se lanzó una primera campaña llamada “ *Dormir boca arriba* ” (*back to Sleep Campaign*) en 1994; se logró disminuir el porcentaje de niños que dormían boca abajo un 75%⁽⁸⁾.

En España, la Campaña con el lema “*ponlo a dormir boca arriba*”, se realizó en el año 2000. Estas campañas, y posteriormente otras como las de *sueño seguro* han conseguido incrementar una reducción considerable de la tasa del SMSL. Las tasas históricas tan elevadas

del 2 por mil nacidos vivos han ido descendiendo paulatinamente situándose en la actualidad en 0,2 -0,5 por mil nacimientos vivos en la mayoría de los países ⁽⁹⁾.

La tabla 1 muestra la tasa de mortalidad por SMSL en España y la figura 2 la evolución de la incidencia en España, según datos aportados por el INE, en tanto por mil de defunciones clasificadas como muerte súbita infantil frente al total de nacimientos, desde el año 2000 hasta 2017.

| AÑO | NACIMIENTOS | CASOS DE MSI | %MIL |
|------|-------------|--------------|------|
| 2000 | 397632 | 70 | 0,18 |
| 2001 | 406380 | 72 | 0,18 |
| 2002 | 418846 | 78 | 0,19 |
| 2003 | 441881 | 75 | 0,17 |
| 2004 | 454591 | 78 | 0,17 |
| 2005 | 466371 | 88 | 0,19 |
| 2006 | 482957 | 71 | 0,15 |
| 2007 | 492527 | 59 | 0,12 |
| 2008 | 519779 | 72 | 0,14 |
| 2009 | 494997 | 68 | 0,14 |
| 2010 | 486575 | 57 | 0,12 |
| 2011 | 471999 | 62 | 0,13 |
| 2012 | 454648 | 51 | 0,11 |
| 2013 | 425715 | 46 | 0,11 |
| 2014 | 427595 | 50 | 0,12 |
| 2015 | 420290 | 46 | 0,11 |
| 2016 | 410583 | 44 | 0,11 |
| 2017 | 393181 | 48 | 0,12 |

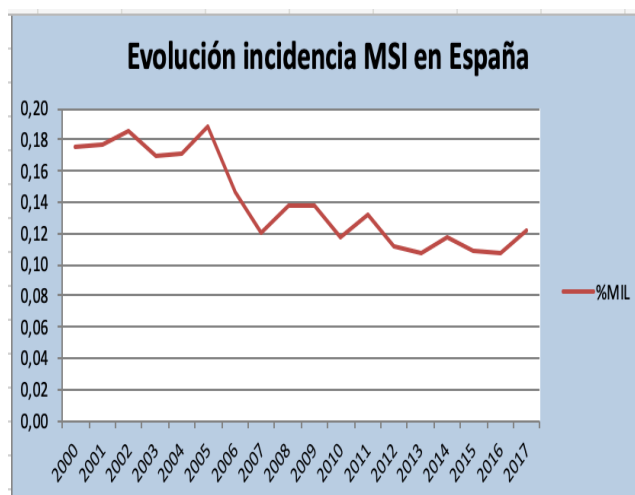


Tabla 1. Tasa de mortalidad por SMSL en España según datos del INE.

Figura 2. Evolución de la Incidencia SMSL en España

La tasa de mortalidad en España es mucho más baja que en otros países, esto es debido entre otras causas a la falta de consenso en los criterios diagnóstico, nomenclatura y a los diferentes protocolos en la investigación *postmortem*.

Desde el 2010, la tasa de mortalidad ha descendido hasta situarse en torno a un 0,11-0,12 por mil nacidos vivos, si se tienen en cuenta solo los datos de niños fallecidos por muerte súbita infantil, ya que en las estadísticas aportadas por el INE no se encuentran clasificadas otras causas como pueden ser la muerte accidental por sofocación u otras causas sin determinar. Es significativo el salto que se aprecia entre 2004 y 2007, en parte gracias a las campañas de información y prevención que se pusieron en marcha a partir del 2000.

Si analizamos la misma comparativa en estudios internacionales, se observa que los valores siguen en el mismo nivel que en Inglaterra, y sí discrimina entre otros supuestos con una codificación propia, que se describe a continuación: La figura 3, muestra la tendencia en SMSL por causas, entre 1990 y 2013, en Estados Unidos ⁽¹⁰⁾. Centros de control de

enfermedades para estadísticas de salud, Sistema Nacional de Estadísticas Vitales, archivo de mortalidad comprimido.

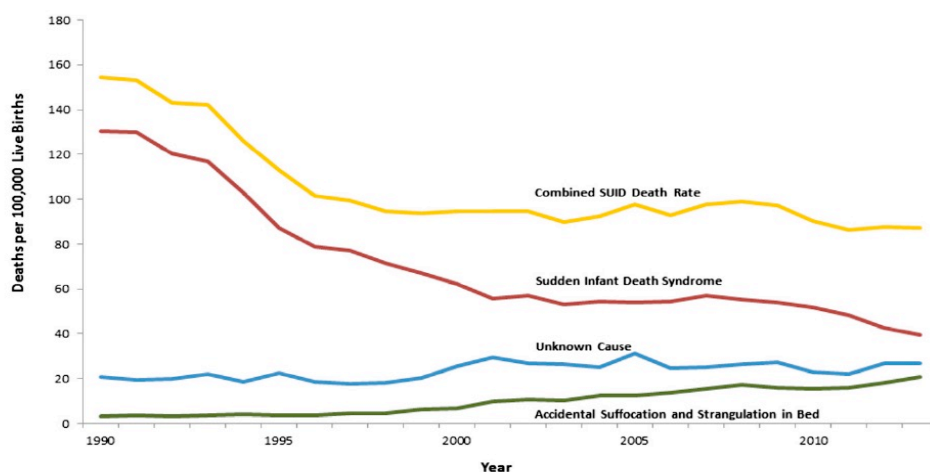


Figura 3. Tendencias en SUID (Muerte súbita e inesperada del lactante) por causa 1990-2013

Moon RY, TASK FORCE ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. 2016;138(5).

Certificación/Codificación del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante.

Otra cuestión esencial a la hora realizar la investigación forense de las defunciones es, la ausencia de unos criterios unificados a la hora de codificar este tipo de muertes, que facilitaría el trabajo de investigación y la colaboración internacional.

Esquema del Consenso para el uso de términos.

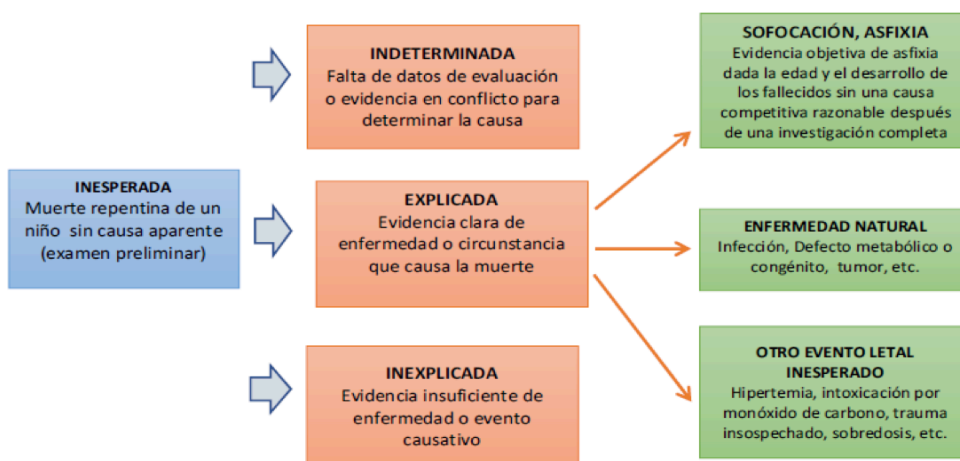


Figura 4. Adaptada del Consenso para el uso de términos⁽¹¹⁾ según recomendaciones del “3rd International Congress on Unexplained Deaths in Infants and Children” de noviembre de 2018 en el Radcliffe Institute de la Universidad de Harvard.

En la figura 4 se resume en un esquema los acuerdos del Consenso para el uso de términos⁽¹¹⁾ según recomendaciones del “3rd International Congress on Unexplained Deaths in Infants and Children” de noviembre de 2018 en el Radcliffe Institute de la Universidad de Harvard, en la tabla 2 el Consenso de Clasificación y codificación utilizado en casos de Muerte Súbita Inexplicable en niños menores de un año ⁽¹¹⁾ y en la tabla 5 la Codificación internacional por causas externas

| Propuesta Codigo ICD-11 | Actual Codigo ICD-10 | Propuesta ICD-11 Codigo STEN/ Casificación | Clasificación ICD-10 | Notas de los certificados de defunción |
|----------------------------|-------------------------|--|---|---|
| MH11 | R95 | Muerte súbita inexplicada en la infancia o síndrome de muerte súbita infantil | Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante | a |
| MH11.0 | R95.0 | Muerte súbita inexplicada en la infancia o síndrome de muerte súbita infantil, con mención en autopsia | Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante | a |
| MH11.1 | R95.1 | Muerte súbita inexplicada en la infancia o síndrome de muerte súbita infantil, sin mención en autopsia | Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante | a |
| MH12 | R96 | Muerte súbita inexplicada en en niños o adultos | Otra muerte súbita, causa desconocida | b |
| MH12.0 | | Muerte súbita inexplicada en en niños o adultos, con mención en autopsia | | b |
| MH12.1 | | Muerte súbita inexplicada en en niños o adultos, sin mención en autopsia | | b |
| MH14 | R99 | Otras indefinidas o inespecíficas causas de defunción | Otras indefinidas o inespecíficas causas de defunción | c,d |
| PB00-PB0Z | W75-W84 | Obstrucción involuntaria de la respiración (Asfixia accidental) | Obstrucción involuntaria de respiración por compresión externa o vías respiratorias o tórax, o bloqueo involuntario de la respiración por causas indeterminadas | e,f |

Tabla 2 Consenso de Clasificación y codificación utilizado en casos de Muerte Súbita Inexplicable en niños menores de un año ⁽¹¹⁾.

Siendo las notas en certificados de defunción:

a: La muerte súbita inexplicada de un niño menor de 1 año, aparentemente sano, que sigue sin explicación después de una investigación exhaustiva del caso, incluida la realización de una autopsia completa con pruebas auxiliares, examen del escenario de la muerte y revisión de la historia clínica.

b: La muerte súbita inexplicada de un niño de 1 año o mayor, que sigue sin explicación después de una investigación exhaustiva del caso, incluida la realización de una autopsia completa con pruebas auxiliares, revisión de la historia clínica y circunstancias de la muerte.

c: Los casos pueden ser certificados como indeterminados cuando: la investigación, el examen de la escena de la muerte o la autopsia fue sustancialmente limitada, incompleta o insuficiente. Por restricciones legales/religiosas, retraso en el informe de la muerte que limita la investigación de la escena, o descomposición, o si hay informes inconsistentes u otros hallazgos generan conclusiones contradictorias sobre la causa de la muerte.

d: Muerte de un niño con adecuada investigación de la escena y autopsia, con historia de colecho, ropa de cama mullida, o sueño en postura no supina, sin evidencias físicas de asfixia, puede estar más apropiadamente certificado como muerte súbita inexplicable de un lactante o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante.

e: Asfixia certificada: Se debe documentar evidencia adecuada para corroborar la asfixia, dada la edad y la etapa de desarrollo del difunto. No puede haber una causa de muerte competitiva razonable después de una autopsia completa con pruebas auxiliares, examen de la escena de la muerte (reconstrucción con muñeco si es apropiado), y revisión de la historia clínica.

f: En lactantes, colecho, ropa de cama mullida, o sueño en postura prono, sin adecuada evidencia de obstrucción de las vías respiratorias o compresión del pecho, es insuficiente para certificar que la muerte se ocasionó por asfixia. En estas muertes puede ser más apropiado certificar como muerte súbita inexplicable o SMSL. El uso de “posible” o “probable” asfixia dará lugar a la muerte que se clasifica como Asfixia (Por sofocación o atrapamiento)

Por tanto el ICD-11 se considera ahora mismo la codificación más novedosa a nivel internacional que pasaría a sustituir la anterior ICD-10 que se estableció en 2015 por parte de grupos de trabajo de expertos internacionales⁽¹²⁾, y que abarca tanto posibles causas internas como externas.

| Codigo ICD-10 | Etiqueta ICD-10 | Países donde se usa |
|---|---|---|
| CAPITULO V-Y: Causas externas de Mortalidad y morbilidad | | |
| W75 | Sofocación y estrangulación accidental en cama | Nueva Zelanda, Estados Unidos, Japón, Holanda |
| W78 & W79 | Inhalación de reflujo gastrico (W78); Inhalación e ingestión de alimentos, que causa la obstrucción del tracto respiratorio (W79) | Japón, Holanda, Alemania |
| W84 | Amenaza no especificada a la respiración | Solo usado en algunos estados de USA. |
| Y10-Y34 | Episodio aparentemente letales (EAL) | USA |

Tabla 3. Codificación internacional por causas externas.

La aplicación de una clasificación estandarizada y, el exhaustivo estudio forense de estos casos clasificados como “indeterminados” e “inexplicables” y, la existencia de bases de datos sobre la investigación de los casos, nos va a permitir determinar una causa “real” en un alto porcentaje de los supuestos. De la misma manera y, en aquellos en los que la causa siga sin ser clara, arrojará evidencias que ayuden a los investigadores a encontrar cuales son los factores de riesgo que pueden llevar a desencadenar un episodio de SMSL.

I. 1.4 Teorías e Hipótesis Patogénicas

A pesar de las campañas de prevención, de los adelantos en materia de detección y control de grupos de riesgo, el SMSL continúa siendo una de las principales causas de muerte para niños entre un mes y el año de vida⁽⁸⁾. Los datos estudiados hasta 2013 sugieren que aproximadamente entre el 60-80% de estas muertes se mantienen con autopsia negativa y, se observan diferencias en las tasas en función de diversos factores como pueden ser el origen étnico de las madres⁽¹¹⁾.

Otro campo en el que se han centrado las investigaciones es la patogenia del SMSL, pero continúan sin estar bien definidos los mecanismos fisiopatológicos que llevan a este punto. En los casos de muerte súbita, el pediatra nunca llega a tiempo, lo que significa una tragedia y un fracaso, tanto para los progenitores como para los profesionales, por lo que los esfuerzos deben enfocarse a 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.

A pesar de todas las investigaciones ninguna de las hipótesis lanzadas da explicación a la totalidad de los casos, y esto puede deberse a que existan otros factores que conducen a desarrollar un SMSL todavía no identificados, que pueden ser genéticos, infecciosos, ambientales y/o evolutivas que desencadenan un cuadro clínico y anatomopatológico conocido como SMSL.

Lo que sí ha quedado claro es la relación del SMSL con la **posición en decúbito prono del bebe durante el sueño**⁽¹³⁾, gracias al trabajo de investigadores como Beal y Finch⁽¹⁴⁾, y sobre todo de Guntherroth y Spiers⁽¹⁵⁾.

La patogenia del SMSL se ha entendido como una hipótesis de triple riesgo, según la cual el SMSL se produciría con superposición de tres factores de riesgo: un niño vulnerable, un periodo crítico de desarrollo y uno o mas factores externos de estrés desencadenantes^(16,17). Según declaraciones del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo SIDS, en el Plan estratégico de 2001⁽⁸⁾: “El conocimiento adquirido durante la última década apoya la hipótesis general de que los bebés fallecidos de SMSL tienen anormalidades al nacer que les hacen más vulnerables o potencialmente mortales durante la infancia”. Esto sugeriría que el SMSL es un trastorno de desarrollo originado durante el desarrollo fetal.

Algunos investigadores comenzaron centrándose en el tronco cerebral⁽¹⁸⁾, y en estudios posteriores⁽¹⁹⁾ se detectaron signos de astrogliosis en un porcentaje del 20-30% de los casos.

Otras vertientes de investigación se han centrado en relacionar el SMSL con toxinas bacterianas⁽²⁰⁾, con la hipótesis de la existencia de un déficit congénito o adquirido en la detección de patógenos⁽²¹⁾ y, por supuesto, infecciones virales⁽²²⁾.

De la misma manera no se pueden olvidar las hipótesis que apuntan a causas cardiogénicas⁽²³⁾, shock, incluyendo anafilaxia⁽²⁴⁾ y estrés térmico⁽²⁵⁾, que podría explicar algunos de los factores de riesgo de reinhalación de CO₂⁽²⁶⁾, la asfixia intencionada o no⁽²⁵⁾ y la obstrucción de las vías respiratorias⁽²⁷⁾.

No obstante, parece claro para la mayoría de los investigadores que el SMSL tiene una etiología multifactorial, considerándose el resultado de varios procesos, o que diferentes causas se combinen para llegar a un punto común que conduce al lactante a la muerte.

Por ello la investigación del SMSL requiere un esfuerzo multidisciplinar y multicéntrico que se debe llevar a cabo mediante la creación de Grupos de Trabajo Multidisciplinares^{(6),(7),(3)}.

El desarrollo e implementación de protocolos de autopsia y del levantamiento del cadáver, han llevado a normalizar el estudio de estas muertes, siendo cada vez más frecuente el diagnóstico 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. En la tabla 4 se resumen los trastornos que pueden simular un SMSL.

| | | | | | | |
|------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------|-------------------|
| GENERAL | Sepsis / meningitis | Asfixia: accidental ó provocada | Anafilaxia | Descompensación metabólica | Hipertermia | Anemia falciforme |
| Cardiaco | Fibroelastosis subendocárdica | Cardiopatías congénitas | Miocarditis | Canalopatías | | |
| Pulmonar | Neumonía | Bronquiolitis | Hipertensión Pulmonar idiopática | | | |
| Renal | Intoxicación | Pielonefritis | | | | |
| Digestivo | Enterocolitis de cuasa bacteriana | | | | | |
| Hepático | Intoxicación | Hepatitis | Depósitos grasos: metabolo-patías | | | |
| Páncreas | Pancreatitis | Intoxicación | Fibrosis quística | | | |
| SNC | Encefalitis | TCE. Hemorragias Fracturas | Malforma-ción AV con hemorragia | | | |
| Óseo | Fracturas | | | | | |

Tabla 4. Trastornos que pueden simular un SMSL⁽⁸⁾.

Dentro de las *teorías etiopatogénicas* existen varias hipótesis que pasamos a describir:

Hipótesis del triple riesgo

Esta es una de las teorías más difundidas para explicar el SMSL, propuesta por Filiano y Kidmney⁽¹⁷⁾, según la cual la muerte se produciría cuando en un lactante de forma simultánea inciden tres circunstancias con interacción de factores genéticos y ambientales⁽²⁸⁾. Las circunstancias que deben confluir son:

- **Lactante vulnerable.** Por defecto o anomalía latente que lo torne vulnerable.

- **Periodo crítico del desarrollo** (de 0 a 12 meses, aunque los estudios sobre la incidencia del SMSL muestran una mayor frecuencia entre los 2 y 4 meses). Se da un rápido crecimiento que repercute en cambios en el control del equilibrio fisiológico, que pueden ser evidentes como el patrón del sueño o despertar, o más sutiles como la respiración, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la temperatura.

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

Los factores de riesgo se dividieron en dos categorías:

1. Factores intrínsecos, definidos como factores genéticos (polimorfismos), o ambientales que afectan la susceptibilidad como son la etnia afroamericana, sexo masculino, la prematuridad y la exposición materna prenatal al tabaco o al alcohol.
2. Factores de riesgo extrínsecos que 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, cabeza cubierta, dormir en un colchón o en sofá con adultos (colecho), o en un parque infantil, ropa de cama blanda, 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⁽²⁹⁾. En la figura 5 se muestra un esquema de la hipótesis del triple riesgo⁽³⁰⁾.

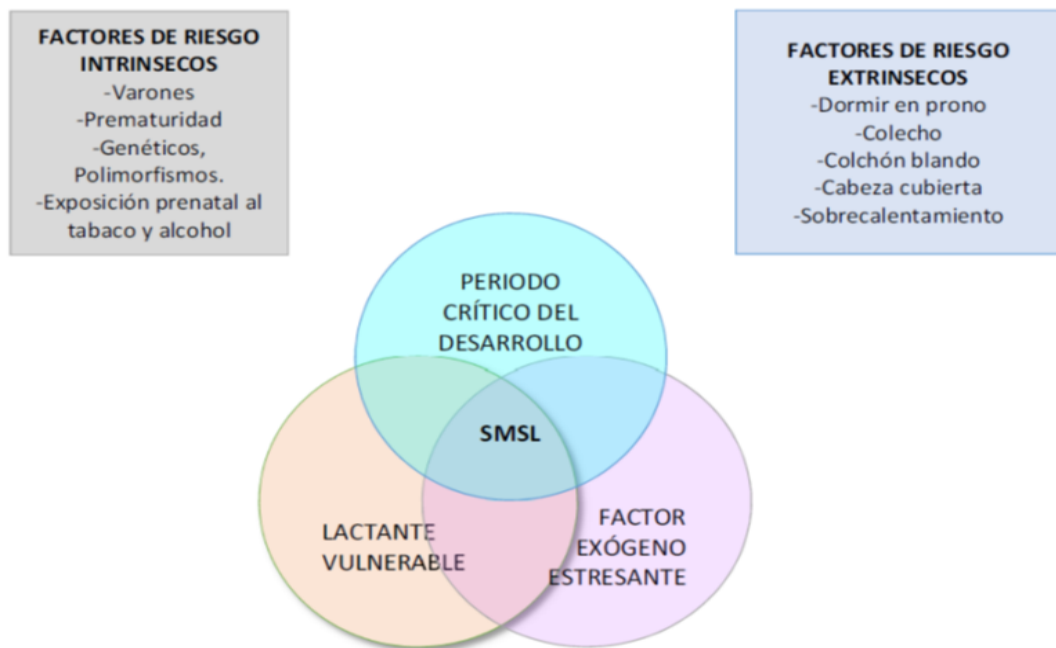


Figura 5. Hipótesis del triple riesgo. Libro blanco MSI 3º Ed⁽⁸⁾

Las campañas de prevención del SMSL se orientan hacia intervenciones de los factores que actúan como desencadenante sobre un lactante vulnerable⁽³¹⁾.

1. 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

Estudios recientes relacionan el SMSL con disfunción del sistema nervioso y particularmente del sistema nervioso autónomo⁽³²⁾⁽³³⁾. Esta disfunción puede dar lugar a una falta de respuesta a la asfixia, que implica una hipoxia progresiva que lleva a coma y a la muerte⁽²⁸⁾.

Patólogos como H. Kinney y D. Paterson realizaron investigaciones comparativas entre individuos fallecidos por SMSL y otras causas. Estas se centraron en el bulbo raquídeo, donde descubrieron anomalías en las células nerviosas que producen y utilizan la serotonina.

La serotonina es un factor de la coordinación de la respiración, la sensibilidad al dióxido de carbono (CO₂), la temperatura corporal, la tensión arterial y función autonómica. En el caso de niños que duermen boca abajo o tienen el rostro tapado por la ropa de cama respiran de nuevo el dióxido de carbono que han exhalado. Este aumento del dióxido de carbono estimula los centros de respiración y el despertar en el cerebro. Esto se traduce en que, cuando se da esta situación de aumento en los niveles de dióxido de carbono, un bebé normal se despertará se dará la vuelta y comenzará a respirar más rápido, en cambio, los lactantes con anomalías en el sistema de producción y utilización de serotonina, sus reflejos respiratorios para despertarse se ven afectados⁽³⁰⁾. Figura 6.



Figura 6. Cinco pasos de fallo respiratorio que conducen al SMSL.

Existe un gran número de factores genéticos que afectan al sistema de producción de serotonina y que se han relacionado con el SMSL, la más estudiada es la asociada a una reducción en la concentración en las terminaciones nerviosas del gen *5-HTT*, que codifica el transportador de la serotonina^{(34),(35),(36)}, estas modificaciones pueden venir dadas por variaciones asociadas a diferencias étnicas en la variación del gen *5-HTT*⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾.

Otros estudios relacionaron el SMSL 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 del riesgo de SMSL⁽³⁹⁾, y otras mutaciones de genes implicados en el desarrollo temprano del sistema nervioso autónomo como *PHOX2a*, *RET*, *ECE1*, *TLX3* y *ENI*⁽⁴⁰⁾.

b) Canalopatías cardíacas.

Se evidencia una clara relación entre las canalopatías y el SMSL. Estas tienen un origen en las mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos que conducen a la formación de arritmias potencialmente letales dando origen a trastornos como el síndrome de QT largo, QT corto, de Brugada y la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimorfa, causantes de muerte súbita y que no dejan indicios detectables en la autopsia⁽⁴¹⁾.

Usando una perspectiva de hipótesis de triple riesgo, estas canalopatías pueden justificar un aumento del riesgo en cada una de estas vertientes:

1. Niño vulnerable: el ser portador de cualquier defecto genético en los genes que codifican proteínas clave en la generación de corrientes eléctricas del corazón hace que estos lactantes afectados tengan riesgo de desarrollar taquicardias 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 de síndrome de QT largo tipo 2. La hipertermia, el dolor o el hambre y episodios menores de obstrucción de las vías aéreas altas, pueden actuar de triggers de arritmias malignas en el síndrome de QT largo, tipo 2 y probablemente en la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica⁽⁴²⁾.
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, debido a la inmadurez del sistema nervioso vegetativo, también en los lactantes portadores de un SQTl congénito, más vulnerable a eventos letales en este periodo.

Con los datos de los estudios acumulados hasta ahora se puede evidenciar que un porcentaje entre el 10 y 15% de los casos catalogados como SMSL se deben a canalopatías, en particular Síndrome de QT largo y Síndrome de Brugada y en menor medida el 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⁽³⁰⁾.

c) Errores innatos del metabolismo.

Entre el 1 y el 2% de los casos de SMSL se han evidenciado como metabolopatías⁽⁴³⁾. Las investigaciones actuales han permitido determinar los genes que codifican las proteínas implicadas en las vías metabólicas y producción de energía en casos de SMSL, como por ejemplo los casos en los que se ha podido detectar un déficit de la acetil-CoA deshidrogenasa de cadena media (*MCAD*). La presentación fenotípica puede variar, pero un 20-25% de los pacientes homocigotos para mutaciones en el gen *MCAD* pueden presentar el SMSL⁽⁴⁴⁾.

En cambio, los 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⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾.

También se ha podido evidenciar la relación del SMSL con lo hallado en la investigación de diferentes partes del genoma mitocondrial; en concreto la 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⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾.

d) Respuesta a la Nicotina.

Algo que está más que contrastado es la relación entre la exposición exógena a la nicotina y el SMSL⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁹⁾.

Los estudios para determinar la potencial asociación entre los defectos en las enzimas que metabolizan la nicotina en los genes *GSTT1* y *CYP1A1* y el SMSL no fueron concluyentes⁽⁵⁰⁾. Otros investigadores se centraron en los polimorfismos del gen *FMO3* que codifica la flavin-monooxigenasa 3 (enzima que metaboliza la nicotina), y este estudio si arrojó evidencias sobre la posible interacción entre la vulnerabilidad genética (polimorfismo que puede afectar al metabolismo de la nicotina) y un desencadenante en el medio ambiente (exposición al tabaco) en la patogénesis del SMSL⁽⁵⁰⁾.

2. Disfunción del tronco cerebral y de la función cardiorrespiratoria.

La mayoría de los casos de SMSL suelen darse durante el sueño, lo cual llevó a la hipótesis de que esto era debido 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 cardiaca. Esto se basa en estudios *postmortem*, por hallazgos sugestivos de hipoxemia crónica e hiperventilación en autopsia, como son:

1. Persistencia de grasa marrón suprarrenal, eritropoyesis hepática, gliosis del tronco cerebral y otras anomalías estructurales⁽⁵¹⁾.
2. Evidencias 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⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾. Se ha identificado una reducción en la unión en los receptores colinérgicos muscarínicos, en el núcleo arcuato, región del tronco cerebral involucrada en la quimiosensibilidad al CO₂. Otro hallazgo detectado en víctimas de SMSL es una disminución en la unión de la serotonina en el núcleo de rafe obscurus, estructura relacionada con el núcleo arcuato y, en otras cuatro regiones del cerebro⁽⁵²⁾. A parte de lo citado, estas anomalías de los neurotransmisores pueden presentar interacciones con otros factores de riesgo ambientales y factores genéticos asociados a la regulación autonómica, de igual modo que estos factores podrían ser desencadenantes de estos cambios epigenéticos mediante la metilación del ADN con el consiguiente impacto en la expresión genética⁽⁵⁴⁾.

También se pensó que el SMSL estaba relacionado con los episodios de apnea, ya que estos 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. Pero algunos estudios han demostrado que los niños con apneas durante la etapa de recién nacido no tienen un mayor riesgo de sufrir SMSL⁽⁵⁵⁾. Estos datos se han podido extraer de grabaciones de niños monitorizados, de revisar los mecanismos fisiopatológicos que precedían inmediatamente a la muerte súbita y, no se evidencia que la apnea convencional, ni la bradicardia, ni las apneas con bradicardia externas, sean una causa principal de la muerte. Es más, estas son eventos comunes, incluso entre recién nacidos a término sanos.

3. Obstrucción respiratoria

Bajo el supuesto de asfixia se incluyen varios conceptos: asfixia, colecho, obstrucción de la vía aérea por ropa de cama, colchón blando, apnea central y el riesgo que supone dormir boca abajo. 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 lactantes menores de

un mes la posición de prono se asocia a una peor ventilación, durante la fase activa del sueño, por una reducción del control respiratorio, cardiovascular y autonómico⁽⁵⁶⁾⁽²⁷⁾.

Los niños presentan un déficit transitorio de melatonina en los primeros meses de vida. Esta actúa como un eliminador de radicales libres y protege del estrés oxidativo y una disfunción en su metabolismo puede actuar como desencadenante del SMSL. Así, la combinación de fatiga diafragmática, la inactivación de los músculos intercostales en la fase REM del sueño y el decúbito prono, aumentan el trabajo diafragmático, una infección asociada podría llevar al SMSL.

4. Infección

Varios factores sugieren un papel de la infección como desencadenante del SMSL:

1. Mayor incidencia en meses de invierno y primavera, cuando aumentan 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 infección reciente de vías respiratorias altas y gastrointestinales asociada a SMSL.

Esto parece respaldado por hallazgos de cambios inflamatorios a diferentes niveles del tracto respiratorio, elevación de citoquinas inflamatorias y/o anticuerpos en tejidos de sujetos fallecidos por SMSL, asociados además a otros factores como puede ser, madre fumadora o posición para dormir.

5. Compresión de las arterias vertebrales.

Otra posible causa, en lactantes que presentan anomalías estructurales de las arterias de la base del cráneo con inadecuado flujo cerebral compensatorio, o con factores de riesgo que condiciona una reducción significativa en el flujo vertebro basilar o en la vasodilatación compensatoria, la compresión de las arterias vertebrales por movimientos del cuello, que pueden originar una isquemia aguda del troncoencéfalo. Esta hipótesis explicaría el mayor riesgo de estos lactantes por la tendencia a rotar o a extender el cuello para mantener libre la vía aérea cuando duermen en decúbito prono⁽⁷⁾.

6. Estrés térmico

Hasta el momento se han podido determinar varios factores de riesgo para el SMSL asociados con el estrés térmico, no solamente la reinspiración del CO₂, 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⁽²⁵⁾

I.1.5 Epidemiología y esquema cronológico de los Factores de Riesgo del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante

Son varios los factores de riesgo que pueden desencadenar un suceso asociado a SMSL en sujetos 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)
- Factor genético:
 - Respuesta inflamatoria
 - Control genético *NOS1*.
 - Control genético de la función del troncoencéfalo.
 - Control genético de las vías metabólicas como la flavín-monooxigenasa3 (*FMO3*) de metabolismo de la nicotina.
 - Control genético de la función cardíaca.

b) Factores de riesgo prenatales:

- Madre fumadora durante el embarazo. Múltiples estudios han demostrado que la exposición al humo de tabaco tanto en el útero como en el medio ambiente aumenta el riesgo de SMSL independientemente de la dosis. El riesgo es mayor ante el tabaquismo materno; Existe también un riesgo cuando los progenitores fuman tras el nacimiento del bebé. Si bien es difícil separar los efectos de la exposición al humo dentro y fuera del útero, la exposición dentro del útero reduce el volumen y la distensibilidad pulmonar, deteriora los mecanismos de excitación y disminuye la variabilidad de la frecuencia

cardíaca en respuesta al estrés, todos los factores que pueden afectar negativamente a la capacidad de responder adecuadamente a los bebés ante factores externos⁽¹²⁾.

- Control prenatal inadecuado.
 - Abuso de drogas (heroína, cocaína, otras). El abuso de sustancias a menudo involucra más de una sustancia, y es difícil separar cada efecto de los demás o separarlo del efecto de fumar.
 - Madre múltipara con un intervalo entre embarazos de menos de un año: El riesgo de sufrir SMSL es el doble para niños provenientes de gestaciones múltiples. Esto es atribuible a la mayor incidencia de prematuridad o bajo peso que se da en estos casos⁽⁵⁷⁾. Además de estos factores se ha propuesto también la “zigosidad” como factor de riesgo del SMSL, puesto que la incidencia aumenta todavía más en gemelos del mismo sexo⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾.
 - Abuso de alcohol durante la gestación. El consumo periconceptual de alcohol materno se asoció con un riesgo seis veces mayor de SMSL, y el consumo excesivo de alcohol durante el primer trimestre del embarazo se asoció con un aumento de hasta ocho veces.
 - Obesidad materna. Este factor está relacionado tanto con el riesgo de asfixia por sofocación/aplastamiento como con las posibles complicaciones durante la gestación.
 - Madre adolescente: estudios estadísticos han demostrado que la edad de la madre, cuando esta es menor de 20 años, representa un factor de riesgo. Los niños nacidos de madres de menos de 15 años tienen de 3 a 4 veces más riesgo que los de madres entre 23 y 29 años⁽³⁰⁾.
 - Anemia materna.
- c) Factores de riesgo postnatales:
- Estacionalidad (meses más fríos). Este factor de riesgo viene asociado al uso de excesiva ropa de cama, temperatura excesiva de la habitación y falta de ventilación en la misma.
 - Síntomas de infección viral respiratoria o gastrointestinal unos días antes del fallecimiento.
 - Bajo peso al nacimiento: Los niños nacidos con bajo peso (menor de 2500 gramos) llegan a tener tres veces más riesgo que los niños nacidos con un peso normal⁽⁶⁰⁾. En cambio los bebés con peso elevado presentan un menor riesgo para todas las causas de muerte⁽⁶¹⁾. Los mecanismos por los que el crecimiento intrauterino es determinante todavía no son conocidos⁽⁵⁹⁾.

- Exposición al humo del tabaco. Este punto ya se ha comentado en el apartado anterior.
- Dormir en decúbito prono: en gran número de casos estudiados está asociado al SMSL y se ha observado un descenso en la incidencia de casos durante las campañas de salud que fomentaban la postura no prono para dormir. Otros estudios sucesivos indican que el riesgo al dormir de lado es similar al de la posición en prono ya que cuando se colocan de lado pueden girarse y rodar, colocándose en prono con el incremento del riesgo que lleva asociado.
- Alimentación mediante fórmula adaptada/no lactancia materna: Son muchos los estudios que muestran que la lactancia materna protege frente al SMSL y su efecto es más fuerte cuando la lactancia materna es exclusiva⁽⁶²⁾.
- Temperatura de la habitación elevada o baja.
- Ropa de cama en exceso, colchón blando y presencia de peluches en la cuna. Un colchón firme y ajustado es la superficie más segura para dormir, muchos estudios muestran que el riesgo de muerte indefinida o por sofocación accidental, se dispara en otro tipo de superficies.
- Colecho con los padres o con hermanos. La práctica de compartir la cama es común en muchas culturas y facilita la lactancia materna que, se sabe que es un factor protector contra el SMSL. Sin embargo, en los estudios de control de casos, el colecho se ha asociado con un mayor riesgo de SMSL, y se cree que los colchones blandos, ropa de cama, el sobrecalentamiento y el riesgo de aplastamiento contribuyen a este aumento del riesgo. El incremento ocurre cuando uno o ambos progenitores son fumadores, cuando la madre ha fumado durante el embarazo, cuando estos han consumido alcohol o cuando existe consumo de drogas o fármacos sedantes⁽⁶³⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁴⁾. Existe controversia sobre el colecho en bebés que son amamantados y cuyos progenitores no cumplen estos perfiles de riesgo. Los estudios arrojan conclusiones contradictorias, pero incluso para estos bebés de bajo riesgo el colecho se asoció con un riesgo cinco veces mayor de SMSL en los primeros tres meses de vida, y hasta ocho veces en las dos primeras semanas.
- Dormir en sofá, sillón u otra superficie en colecho con los padres es muy peligroso, por aumentar enormemente (hasta 67 veces) el riesgo de asfixia accidental tanto por el tipo de superficie como por la postura⁽⁶⁵⁾.
- Dormir en una posición sentada. Los bebés a menudo se colocan para dormir en asientos de automóvil, trolley, columpios, portabebés, por la creencia de que, el bebé dormirá

más rápido ya que dormir sentado le aliviará el reflujo gastroesofágico. Sin embargo, sentar al bebe exacerba el reflujo y, por lo tanto, no es recomendable⁽⁶⁵⁾. Además, los bebés pequeños pueden no tener un control adecuado de la cabeza para mantener sus vías respiratorias abiertas cuando duermen en tales dispositivos para sentarse por lo que esto, puede provocar la muerte accidental⁽⁶⁶⁾.

- Edad del fallecimiento: la mayor incidencia se da en el intervalo de dos a cuatro meses de vida.
- Prematuridad. Multiplica el riesgo por cuatro. Los bebes prematuros o con bajo peso en el nacimiento presentan cuatro veces más riesgo de SMSL que los nacidos a término y con un peso normal. Esto puede ser debido a la inmadurez del sistema autonómico, con los mecanismos de excitación alterados y un mayor riesgo de hipercapnia.
- Posible anemia.
- Historial de apnea: La apnea se considera un episodio amenazante para la vida. Tanto esta como otros problemas respiratorios probablemente están implicados en los mecanismos últimos de SMSL, pero no parecen ser precursores inmediatos o factores causales del SMSL⁽⁶⁷⁾.

I.1.6 Estrategias de Prevención del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante:

“Ambiente Seguro para Dormir”

Como hemos visto en el punto anterior, la mayoría de los factores que disparan el riesgo de SMSL en los niños tienen que ver con determinadas condiciones a la hora de dormir, frente a esto se hace imprescindible que los progenitores creen para su hijo un ambiente seguro para dormir, mucho más en casos en los que el lactante pueda ya estar incluido en algún grupo de riesgo y, para esto, la formación se hace imprescindible.

Las campañas informativas realizadas en la década de los 90 y a inicios del año 2000 supusieron una reducción notable en la incidencia del SMSL a nivel mundial y esto fue gracias a que se modificaron algunas conductas perniciosas a la hora de dormir a los lactantes, por eso se hace imprescindible abordar periódicamente campañas divulgativas para informar a la población, no solo a nivel de centros de salud, preparación al parto y matronas sino para toda la población en general.

En los últimos años, organismos como la AAP han ampliado sus recomendaciones, centrándose no solo en el SMSL, sino en un concepto más general como es el “ambiente seguro para el sueño del lactante”⁽⁶⁸⁾. Estas recomendaciones incluyen los siguientes aspectos:

- Posición supina para dormir. Como ya se ha comentado, la posición para dormir constituye el factor de riesgo “modificable” más importante para el SMSL, y esto queda patente en el claro descenso que se ha dado en los diferentes países donde se han realizado campañas de concienciación para evitar que se ponga a los lactantes a dormir en posición prono, fomentando por el contrario la posición supina⁽⁵⁹⁾.
- Uso de un colchón duro.
- Incrementar o favorecer la lactancia materna. Lactar a un niño protege contra el SMSL y su efecto es más fuerte cuando la lactancia es exclusiva
- Compartir la habitación con el lactante, pero no la cama. Si bien se ha comentado que compartir la cama con el lactante puede suponer un riesgo, más si se añaden otras circunstancias como tabaquismo materno o consumo de sustancias, se ha demostrado que dormir en la misma habitación produce una disminución del riesgo asociado a la posición en supino y también se favorecen otros factores de disminución del riesgo de SMSL, como es la lactancia materna⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾.
- Uso del chupete como factor protector frente al SMSL. La AAP recomienda el uso del chupete durante el sueño en el primer año de vida, procurando que no interfiera en la lactancia materna.
- Cumplir con un calendario adecuado de vacunación. Vennemman ha realizado estudios donde se pone patente que las vacunas están asociadas a una disminución del 50% del riesgo del SMSL, esto parece ser debido a motivos biológicos aunque puede ser debido a otros factores⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾.
- Una ventilación y temperatura adecuadas en la habitación. Airear, refrescar o ventilar la habitación donde duerme el niño es muy aconsejable para disminuir los factores de riesgo del SMSL, especialmente en niños que se encuentran en ambiente adverso: exposición al tabaco y/o temperatura elevada.
- Evitar la exposición al tabaco en todas sus formas, tanto en la etapa prenatal como postnatal. Evitar también el contacto con fumadores. El riesgo de muerte súbita es especialmente alto si se comparte cama y un adulto es fumador o consume alcohol y/u otras drogas, por todo ello es fundamental evitar este tipo de conductas para no poner en riesgo al lactante.

I.1.7 Monitorización Domiciliaria

Otra de las estrategias de prevención que se introdujo hace unas décadas es la monitorización domiciliaria cardiorespiratoria, aunque últimamente la controversia sobre su eficacia ha llevado a restringir su uso a grupos de pacientes muy seleccionados⁽⁷²⁾, ya que no se han determinado indicadores que permitan predecirlo, ni se ha establecido relación causal con la apnea prolongada, a pesar de las investigaciones realizadas en este sentido, ni tampoco hay certeza de que el monitor pueda alertar a los cuidadores a tiempo de intervenir ni prevenir la muerte.

En niños prematuros con mayor riesgo de episodios extremos de apneas, bradicardia e hipoxemia recurrentes, puede estar indicada la monitorización domiciliaria. Esto estaría limitado a las 43 semanas de edad postmenstrual y tras cesar los episodios extremos.

Estaría indicado también en niños dependientes de tecnología (presión positiva continua en la vía aérea, traqueostomías, vías aéreas inestables), condiciones que afecten a la regulación de la respiración, o enfermedad pulmonar crónica sintomática y en niños que hayan sufrido un episodio aparentemente letal (EAL), y en algunos casos de hermanos de niños fallecidos por SMSL, pero no hay criterios aceptados universales sobre que niños deben ser monitorizados, solo en que es útil con niños seleccionados.

El método más sencillo y más utilizado es la neumocardiografía que consiste en el registro de la respiración por impedancia torácica y de la frecuencia cardiaca en dos canales. Permite detectar alteraciones en el ritmo cardiaco o en la respiración generando una alarma acústica que alerta a padres o cuidadores y permite establecer medidas de estimulación superficial o profunda en caso necesario⁽⁷²⁾.

Como método diagnóstico, ni el neumocardiograma ni la polisomnografía ni ningún otro test diagnóstico permite identificar de forma fiable que paciente fallecerá de SMSL, ya que no se ha identificado ningún patrón neumocardiográfico de riesgo específico de SMSL, esta tiene como inconveniente su baja sensibilidad y especificidad, el elevado número de falsas alarmas, a parte de que no se ha permitido reducir la incidencia de muerte súbita del lactante.

Se debe definir a los pacientes que se deben incluir en el Programa de Monitorización domiciliaria en base a los criterios para la inclusión que se resumen en la Tabla 5.

| |
|--|
| 1- Prematuros con Síndrome apneico/bradicárdico persistente |
| 2- Malformaciones de vía aérea / Traqueotomizados |
| 3- Enfermedades neurológicas o metabólicas con afectación del control respiratorio |
| 4- Niños con displasia broncopulmonar severa con ventilación mecánica y/o oxigenoterapia |
| 5- Antecedente de EAL |
| 6- Hermanos de niños fallecidos de SMSL (seleccionados) |

Tabla 5. Criterios de inclusión en un Programa de Monitorización domiciliaria

Los profesionales deben instruir a las familias sobre como reaccionar frente a las alarmas, empezando por observar al niño si lo precisa, ofrecerle estímulo táctil leve o bien vigoroso, llegando a realizar reanimación cardiopulmonar si fuese necesario.

1.1.8 Eventos Breves Resueltos e Inexplicados/Episodio Aparentemente Letal.

BRUE/ALTE

Existen diferentes términos como el ALTE “Evento de Aparente Amenaza a la Vida” o EAL “Episodio Aparentemente Letal”, se estableció en 1986 por parte de expertos del “*National Institutes of Health* (NIH)”, para referirse a episodios de “síndrome de muerte súbita frustrada o abortada” que se utilizaba hasta ese momento, por no contar esta con evidencia que la relacionara con el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL); este tipo de eventos pueden darse en vigilia o sueño y epidemiológicamente su mayor incidencia ocurre a menor edad, de una a tres semanas antes que la del SMSL.

Se definieron este tipo de episodios como aquellos inesperados y bruscos que alarman al observador y representa para éste una situación de muerte inminente o real. Se caracterizan por la combinación de algunos de los siguientes signos: pausa respiratoria, apnea, ahogo, atragantamiento o arcada/nauseas, cambio de color y alteraciones en el tono muscular (hipotonía casi siempre, raramente rigidez)⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾. Esto fue creado para descartar la antigua definición que clasificaría estos episodios como "SMSL frustrado", permitiendo a los médicos e investigadores separar ALTE de SMSL como 2 entidades diferentes⁽⁷⁵⁾.

El concepto ALTE también es muy amplio e impreciso, e incluye un extenso diagnóstico diferencial. En una minoría de pacientes, el evento puede ser un proceso de enfermedad grave no diagnosticada que puede provocar una enfermedad y mortalidad significativas. Esta pequeña

posibilidad puede llevar a los médicos a realizar una evaluación extensiva e innecesaria en todos los recién nacidos que presentan ALTE, así como recomendar el ingreso al hospital para su monitoreo⁽⁷⁶⁾.

Posteriormente, otros autores lo han limitado a aquellos casos en los que se requieren en menor o mayor medida requerimientos de estimulación o reanimación cardiovascular para modificar la evolución de dicho evento⁽⁷⁷⁾; se excluyen los casos evidentes de atragantamiento durante la toma o pacientes con rinorrea⁽⁷⁸⁾.

La Academia Americana de AAP publicó una nueva guía de práctica clínica que recomienda la sustitución del término ALTE/ EAL con un nuevo término, BRUE (del inglés "Brief Resolved Unexplained Events") o en español, eventos breves resueltos e inexplicados⁽⁷⁹⁾.

Se define BRUE como: Evento ocurrido en un niño menor de un año que presenta un episodio breve (<1min, aunque lo típico sea ente 20-30 segundos) y resuelto de uno o más de los siguientes puntos:

- Cianosis o palidez.
- Ausencia, disminución o irregularidad en la respiración.
- Marcado cambio en el tono: hipo o hipertonia.
- Alteración del nivel de respuesta.

Las diferencias entre BRUE y ALTE se representan en la Tabla 6

| CARACTERISTICAS | BRUE | ALTE |
|------------------------|--|---------------------------|
| Edad del niño | Menor de 12 meses | No especificado |
| Cambio de color | Palidez episódica o cianosis | Cualquier cambio de color |
| Respiración | Irregularidad respiratoria: ausente, atenuada, otra | Apnea |
| Tono | Cambio marcado en el tono | Cualquier cambio de tono. |
| Asfixia | Excluida | Incluida |
| Sensibilidad | Niveles alterados | No se mencionan |

Tabla 6. Diferencias entre BRUE y ALTE ⁽⁷¹⁾

Respecto a la relación entre ALTE / BRUE y SMSL, no hay evidencia de que sufrir un ALTE sea un factor predisponente para el SMSL. Las 2 entidades tienen algunas diferencias epidemiológicas, como se describe en la Tabla 6. En la tabla 7 se recogen las diferencias entre ALTE y SMSL

| CARACTERISTICAS | ALTE | SMSL |
|---|---|---|
| Incidencia | Pico 6-10 semanas | Pico a los 3-4 meses |
| Factores de riesgo | Prematuridad, eventos recurrentes, tabaquismo materno | Dormir en prono, colecho, cama blanda, tabaquismo materno |
| Momento de aparición | Despertar | Durmiendo |
| Descenso de incidencia tras campañas dormir seguro | Ninguna | Descenso 30-80% |
| Demografía | Niños = Niñas | Niños > niñas |
| Edad de la madre | Distribución de la población normal. | Madre joven se asocia con un incremento de la incidencia |
| Pequeños para la edad gestacional | Incidencia no aumentada | Más frecuente en pequeños para la edad gestacional |

Tabla 7, Diferencias entre SMSL y ALTE⁽⁷¹⁾

Los pacientes menores de un año que se presentan con un BRUE se clasifican como pacientes de bajo o alto riesgo sobre la base de la historia y el examen físico.

En la figura 7 se describe la comparación entre BRUE de bajo Riesgo y BRUE de alto riesgo⁽⁷⁵⁾.

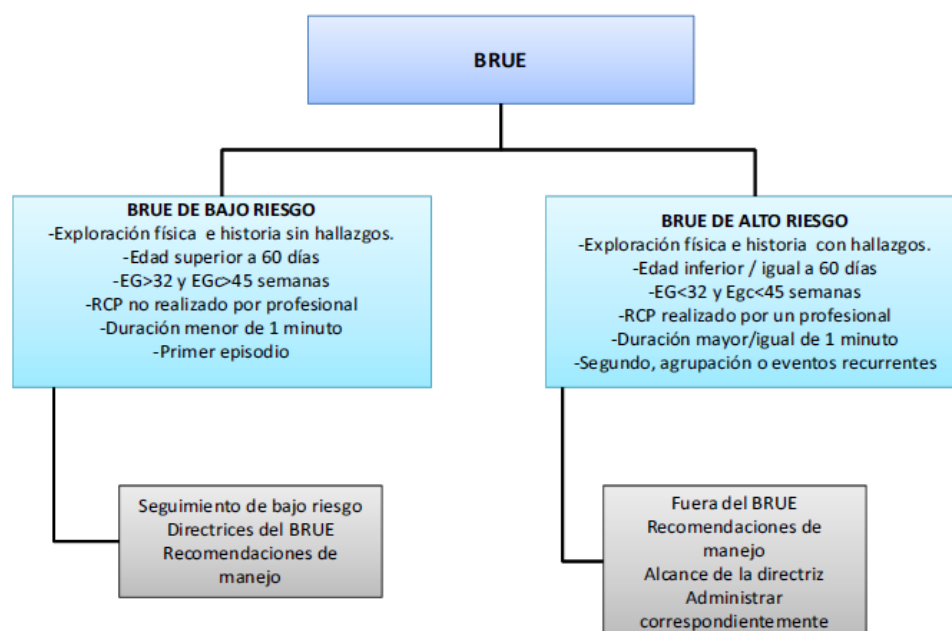


Figura 7 Comparación BRUE bajo riesgo y BRUE alto riesgo⁽⁷⁵⁾

La determinación de un episodio de BRUE se puede resumir mediante el siguiente algoritmo, conocido como Algoritmo del diagnóstico BRUE (Figura 8)

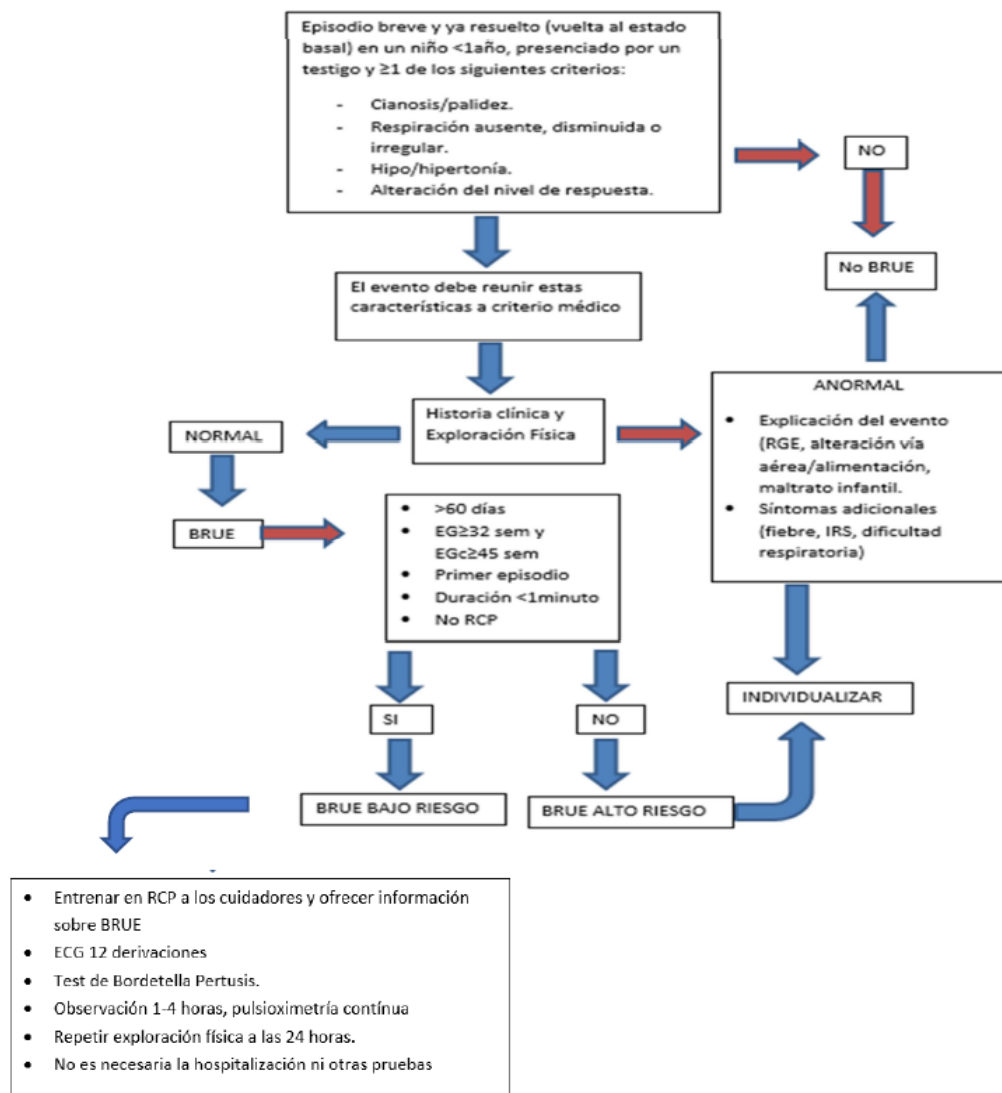


Figura 8. Algoritmo diagnóstico de BRUE.

Y este se traduciría en las siguientes conclusiones:

- Identificar factores de riesgo: clasificar en bajo/alto riesgo
- No realizar múltiples pruebas si el evento se caracteriza como de bajo riesgo, realizar seguimiento.
- Considerar ECG para detección de patologías cuyo infradiagnóstico puede tener graves consecuencias.
- Considerar realización de PCR para *Bordetella pertussis*: Puede ser asintomática al inicio y tiene tratamiento eficaz.
- Información y entrenamiento de RCP en cuidadores

- Individualizar manejo en niños sintomáticos y BRUE de alto riesgo.
- Detección de maltrato a partir de la Historia clínica y EF.

I.1.9 Clasificación de San Diego

La Clasificación de San Diego⁽¹⁾ apareció como un intento de revisar la definición de SMSL de 1989: “La muerte súbita de un niño de menos de un año que permanece inexplicada tras una minuciosa investigación, incluyendo la realización de una autopsia completa, examen del lugar/circunstancias de la muerte y revisión del historial clínico”⁽⁸¹⁾, teniendo en cuenta criterios diagnósticos positivos y una estratificación de los mismos para delinear los casos particulares. Y surge en 2004, cuando la CJ Foundation for SIDS convocó un encuentro en San Diego, con participación de patólogos pediátricos, forenses y pediatras especializados en Muerte Súbita Infantil de todo el mundo⁽⁸²⁾. De ahí surgió la definición actual “Muerte súbita e inesperada 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 y la revisión de las circunstancias de la muerte y de la historia clínica”.

La definición previa a San Diego era un diagnóstico de exclusión, aunque existían una serie de características que se repetían en la mayoría de los casos, y estas fueron las que llevaron a los investigadores a sugerir que la mayoría de las muertes súbitas e inexplicadas de lactantes representarían un síndrome propio, con una causa o mecanismo común de muerte, pero estos no se contemplaban en definiciones anteriores del SMSL: asociación con el sueño, mayor incidencia en los 2-4 meses o que las muertes que ocurren mientras el niño está despierto son más raras y probablemente se deban a otros mecanismos de muerte distintos de los del SMSL.

En esta clasificación se incluyen el máximo de muertes por lo que es la de mayor utilidad en la certificación y estudios epidemiológicos, dividiéndose en diferentes categorías:

- **CATEGORÍA IA:** Incluye las defunciones infantiles que cumplen los criterios de definición general y la totalidad de los siguientes criterios:

CLINICOS:

- Más de 21 días y menos de 9 meses de edad.
- Historia clínica normal, incluyendo embarazo a término.
- Desarrollo y crecimiento normal.
- Ausencia de muertes similares en hermanos, parientes cercanos u otros niños cuidados por la misma persona.

CIRCUNSTANCIAS DE LA MUERTE:

- Investigación de los posibles lugares y circunstancias que pueden haber implicadas en la causa de muerte para descartar su influencia.
- Demostrar que el niño dormía en un ambiente seguro que descarte una muerte accidental.

AUTOPSIA:

- Ausencia de hallazgos patológicos potencialmente mortales. Se aceptan infiltrados inflamatorios discretos en el sistema respiratorio. Las petequias hemorrágicas intratorácicas apoyan el diagnóstico, pero no son obligatorias o diagnósticas.
- Ausencia de trauma inexplicado, abuso, negligencia o heridas no intencionadas.
- Ausencia de “estrés tímico” (peso del timo < 15 g y/o moderada/severa depleción linfocitaria cortical). Se acepta el ocasional patrón en cielo estrellado de los macrófagos tímicos o la depleción cortical leve.
- Resultados negativos de los estudios toxicológicos, microbiológicos, radiológicos, bioquímicos en humor vítreo y screening metabólico.

- **CATEGORIA IB:** incluye las muertes infantiles que cumplan la definición general y los criterios de la Categoría IA, excepto que, no se haya realizado la investigación de los posibles lugares y circunstancias que pueden haber estado implicadas en la causa de la muerte y/o no se hayan realizado uno o más de los análisis toxicológicos, microbiológicos, radiológicos, bioquímicos en humor vítreo y screening metabólico.

- **CATEGORIA II:** Incluye las muertes infantiles que cumplan los criterios de la categoría I con excepción de uno o más de los siguientes:

CLINICOS

- Edad fuera del rango de la categoría I (menos de 21 días y más de 9 meses).
- Muertes similares en hermanos, en parientes cercanos o niños cuidados por la misma persona no sospechosa de infanticidio o defectos genéticos reconocidos.
- Condiciones neonatales o perinatales que se hayan resuelto en el momento de la muerte.

CIRCUNSTANCIA DE LA MUERTE:

- Posible asfixia o sofocación por recubrimiento sin poderse demostrar.

AUTOPSIA:

- Desarrollo y crecimiento anormal sin contribución en la causa de muerte.
- Cambios inflamatorios marcados o anomalías insuficientes para ser causa de muerte.

- **MUERTE SUBITA DEL LACTANTE INDETERMINADA.**

Esta categoría incluye aquellas muertes que no cumplen ninguno de los criterios establecidos para incluirlas en las en las categorías anteriores pero que no existe un diagnóstico alternativo de causa de muerte natural o violenta, incluyéndose también en esta categoría los casos en que no se ha realizado la autopsia.

- **CASOS POST-RESUCITACIÓN**

Los casos de muertes tras un periodo de reanimación (“SMSL temporalmente interrumpidas”) pueden incluirse en cualquiera de las categorías anteriores, dependiendo de los criterios que cumplan.

Esta división en categorías permite identificar e incluir casos que habían sido incorrectamente excluidos del SMSL, por estar asociados a “dormir en entorno inseguro”, como prono o colecho. Introducir términos uniformes para evitar la confusión en los diagnósticos, proporcionar normas para los investigadores e identificar los casos más típicos para estudios, ayudar en la evaluación de los datos publicados, proporcionar una clasificación de fácil acceso, basada en grupos de edad e información obtenida⁽⁸²⁾.

En esta clasificación, por tanto, cobra gran importancia dentro del diagnóstico la entrevista familiar de la que se extraerá la información clínica necesaria para incluir cada caso en la categoría adecuada y, a nivel epidemiológico puede aportar datos que permitan determinar factores de riesgos y prevenirlos.

Respecto a las circunstancias de la muerte hay un cambio significativo en relación a la terminología usada en la clasificación anterior⁽⁸¹⁾, algo fundamental para poder incluir un caso en la Categoría I es comprobar si el niño dormía en un ambiente seguro que descarte una muerte accidental por una situación de riesgo de hipoventilación (posible aplastamiento, sofocación o estrangulamiento relacionados con situaciones de atrapamiento por la cuna o la ropa de cama o la obstrucción de boca o nariz y, a veces por las circunstancias en las que se levanta el cadáver (Centros de salud, hospitales...) no se puede tener constancia concreta de estas condiciones y

puede ocurrir que los padres, por circunstancias, no sean fieles a los hechos ocurridos, lo mismo ocurre en casos de temperaturas elevadas, solo se demuestran durante el levantamiento del cadáver o en las maniobras de reanimación y se diferenciarían entre casos con temperaturas entre 40-42°C, sin hallazgos microbiológicos e histopatológicos se clasifican como SMSL-Categoría II y en casos con temperatura igual o mayor de 42°C como muerte súbita indeterminada⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾.

Para poder estandarizar los criterios de diagnósticos de las autopsias se ha publicado una guía consensuada de recomendaciones histológicas de los distintos órganos y sistemas⁽⁸⁵⁾. En esta línea se tienen en cuenta nuevas técnicas de biología molecular en los análisis microbiológicos han permitido detectar resultados positivos en cada vez más casos de muerte súbita, lo que puede ser un signo de infección subyacente, pero esto no se basa puramente en criterios objetivos⁽⁸⁶⁾ por lo que la discusión de los hallazgos debe ser abordada por equipos multidisciplinarios. Los resultados toxicológicos positivos durante la autopsia podrán determinar que se trate de una muerte accidental, SMSL o una muerte indeterminada.

La Clasificación de San Diego puede resumirse de forma gráfica en la tabla 8.

| | CRITERIOS CLINICOS | CIRCUNSTANCIAS DE LA MUERTE | AUTOPSIA |
|----------------------|---|--|--|
| DEFINICIÓN | Muerte súbita e inesperada Menor de 1 año Durante el sueño | Inexplicada por las circunstancias | Inexplicada por una autopsia completa |
| Categoría IA | 21 días- 9 meses Historia clínica normal Embarazo a término (>37s) Desarrollo y crecimiento normal Ausencia de muertes similares en hermanos/parientes | Investigación lugar y circunstancias Ambiente seguro | No hallazgos letales No trauma No estrés tímico Estudios complementarios negativos |
| Categoría IB | 21 días- 9 meses Historia clínica normal Embarazo a término (> 37s) Desarrollo y crecimiento normal Ausencia muertes similares en hermanos/parientes | No Investigación | Falta algún estudio complementario |
| Categoría II | <21 días> 9 meses Pretermino Patología neonatal resuelta Muertes similares en hermanos/Parientes | Asfíxia mecánica o sofocación (no demostrada) | Desarrollo y crecimiento anormal Cambios o anormalidades inflamatorias marcadas |
| Indeterminada | No se cumplen los criterios para la categoría I o II | Diagnóstico diferencial dudoso entre muerte natural o violenta | No se realiza autopsia |

Tabla 8. Clasificación de San Diego. Libro blanco MSI. GT de MSI de la AEP. 3º Ed. 2013⁽⁸⁾

Adaptada de: KrousHF, Beckwith JB, Byard RW, et al. Sudden Infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: A definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004;114:234-8

I.1.10 Certificación del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante

La certificación de la defunción es obligatoria e inherente a la medicina clínica ya que para proceder a la inscripción de la defunción en el registro civil será necesaria la certificación médica de la existencia de señales inequívocas de muerte. En el certificado se deben incluir, el diagnóstico de la muerte, conocer las causas inmediata y fundamental de la misma, el momento aproximado de la defunción, la identidad del fallecido, y sobre todo, que no se trate de una muerte violenta.

En este último caso o si hay sospecha de criminalidad se procederá a realizar la autopsia del cadáver por parte de médicos forenses, informando del origen del fallecimiento y sus circunstancias. Respecto a la certificación de la defunción, es importante señalar que una de las características del SMSL es que en principio, se desconoce la causa de la muerte que puede ser tanto natural como violenta, extremo este que se desconocerá tras la práctica de la autopsia que, en base a datos científicos, permitirá establecer cuáles han sido la causa y los mecanismos que llevaron al fallecimiento⁽⁸⁷⁾.

Para conseguir un estudio fiable se debe seguir este protocolo de actuación: examen del lugar del levantamiento, recogida de datos perinatales, encuesta epidemiológica, autopsia judicial con estudios complementarios (histopatológico, toxicológico, bioquímico, microbiológico y metabólico), estudio cardiológico (screening de canalopatías) a los familiares de casos clasificados como SMSL y, si hay hermanos en riesgo, remisión al pediatra para valoración de la monitorización domiciliaria, pero esto no resulta del todo efectivo si no existe una unificación en los criterios de clasificación y certificación, como ya se ha descrito en el punto *1.1.3 Incidencia. certificación/codificación del SMSL*, del presente trabajo.

Algo que también resultaría importante sería incluir los factores de riesgo en la opción de causa contribuyente de muerte, como serían: colecho con adulto, posición decúbito prono sobre superficie blanda, tal y como recomienda el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atalanta (CDC).

I. 2 ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

La investigación de la muerte súbita de un lactante debe abordarse de una manera interdisciplinar, empezando por una autopsia forense completa.

La primera causa de muerte súbita en el adulto es cardiaca, con origen poligénico y multifactorial⁽⁸⁸⁾. Las cardiopatías familiares (canalopatías y miocardiopatías) tienen más incidencia en niños⁽⁸⁹⁾ y son consideradas enfermedades raras, la mayoría de ellas de origen genético que se evidenciarían mediante un estudio familiar.

La excelencia en el abordaje de la MS en general, y la MS infantil en particular, debe agrupar en una misma línea de trabajo a patólogos, forenses, cardiólogos y pediatras, fundamentalmente, contando con la colaboración de microbiólogos, psicólogos y especialistas en otras disciplinas relacionadas puntualmente con algún caso.

Los motivos que justifican esta necesidad de colaboración se detallan a continuación.

Médicos Forenses y Patólogos

La MS es un suceso habitualmente extrahospitalario y normalmente acontece en un sujeto “sano”, sin antecedentes relevantes ni sintomatología alguna que hubiera podido presagiar el fatal desenlace. Toda MS de estas características debe ser sometida a una autopsia forense, por ello tanto los forenses como los patólogos su actuación es clave especialmente por:

1. Ser los únicos que van a poder explorar el escenario donde sucede la MS que juega un papel indiscutible en el estudio de esas MS.
2. Ser los únicos que tienen acceso al estudio macroscópico e histológico de los órganos.
3. Ser los profesionales que emiten un diagnóstico del fallecimiento con peso legal.

La autopsia no va a decir que gen está implicado en la muerte súbita pero la recopilación de información clínica del fallecido y sus familiares si pueden orientar el estudio genético de una forma más eficiente, esto va a permitir establecer un screening familiar en busca de portadores asintomáticos⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾, y ofrecer un tratamiento más personalizado que puede abarcar no solo cuestiones médicas y psicológicas, sino además, obtener un consejo genético cara a enfocar nuevas gestaciones.

Cardiólogos

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.

El hecho de que las canalopatías son cardiopatías potencialmente letales que cursan sin alteraciones estructurales en el corazón las hace imposibles de diagnosticar en la autopsia y candidatas a ser responsables de un porcentaje de los casos catalogados de SMSL. Sólo la constatación de las características electrocardiográficas premortem o la identificación de una mutación causal postmortem pueden permitir establecer un diagnóstico certero. La actuación de los cardiólogos es clave especialmente por:

1. Poseer conocimientos específicos y complementarios de los forenses y patólogos.
2. Ser los facultativos responsables de la evaluación clínica de los familiares de los fallecidos por cardiopatías familiares.

Pediatras

La participación de los pediatras en los equipos multidisciplinares que valoran los casos de MS infantil es incuestionable. La actuación de los pediatras es clave especialmente por:

1. Ser los profesionales que conocen las peculiaridades de expresión de las enfermedades en esas edades, muy especialmente en periodo de lactante
2. Haber promovido y promocionar líneas de investigación para delimitar los factores ambientales que incrementan el riesgo de sufrir un SMSL.
3. Ser los profesionales encargados de la monitorización de lactantes en riesgo de SMSL.
4. Ser responsables de la evaluación diagnóstica y el control posterior de los hijos y/o hermanos de los fallecidos por SMSL
5. Ser responsables del asesoramiento genético ante futuras gestaciones.

Microbiólogos, psicólogos y otros especialistas

La identificación etiológica de una infección puede ayudar a explicar los hallazgos clínicos e histopatológicos encontrados en los estudios necrópicos.

El apoyo psicológico precoz puede ayudar a evitar duelos patológicos en los familiares de la víctima de una MS y, en ocasiones, esta ayuda es especialmente importante al afrontar nuevos embarazos con la duda de si volverá a repetirse el mismo trágico suceso y cuándo.

Se han dado avances en el diagnóstico genético del SMSL, con la identificación de genes asociados con una relación directa o indirecta con la muerte súbita que incluye funciones cardíacas, metabólicas, infecciosas y serotoninérgicas. Por lo tanto, existe la necesidad de autopsia molecular o análisis genético *post mortem* ya que permite la identificación de otros portadores pre-sintomáticos por familia.

En casos concretos puede ser imprescindible realizar estudios funcionales para avalar o rechazar la importancia de algunas variantes genéticas y ahí la alianza con los investigadores básicos es la piedra angular.

En la actualidad carecemos de una normativa nacional que regule el tratamiento de casos de muerte súbita infantil y de la muerte súbita cardiaca en particular, y la unificación de criterios para que las familias sean derivadas a centros donde puedan ser atendidas adecuadamente, ya que después de que éstas recogen el informe de autopsia, son derivados a los familiares a su médico, y es aquí donde se produce la descoordinación a la hora de poder tratar a la familia en su conjunto(92), a esto se suman las trabas legales que, muchas veces impiden llevar a cabo un trabajo en equipo a nivel sanitario y judicial. Cada expediente judicial de una autopsia forense

está sometido a secreto sumarial. Los esfuerzos de forenses y patólogos, por un lado y cardiólogos y pediatras, por otro, avanzan en paralelo y de forma independiente ante la imposibilidad legal de compartir datos e impresiones sobre casos concretos para orientar a familias afectadas y esto es lo que hace necesario un cambio en el marco legal.

El grupo de trabajo de la sociedad Europea de Cardiología publicó un documento de consenso como guía para el estudio de los familiares de pacientes con miocardiopatías, en riesgo de haber podido heredarlas⁽⁹³⁾. En España, el Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares de la Sociedad Española de Cardiología, ha publicado recomendaciones de estudio y seguimiento de estas cardiopatías familiares, incluyendo canalopatías⁽⁹¹⁾, y con el desarrollo de la cardiogenética, se han publicado guías de práctica clínica para la realización de estudios genéticos⁽⁹⁴⁾.

El seguimiento de estas guías por parte de los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses aseguraría estos estándares de calidad en el estudio *post mortem* de la MS y permitiría la homogeneización de los datos en un único registro nacional.

I.2.1 Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar de la Comunidad Valenciana

Tal y como venimos diciendo, la prevención de la Muerte súbita puede abordarse mediante tres estrategias: 1) *Screening* universal a toda la población; 2) *Screening* de poblaciones de riesgo y 3) el *screening* familiar a partir del diagnóstico de una cardiopatía familiar detectada en un miembro de esta. Teniendo en cuenta los recursos con los que se cuenta, la tercera, es la que se ha planteado con un mejor coste-efectividad.

En España y, a nivel autonómico se han ido poniendo en marcha algunos programas de abordaje multidisciplinar de familias afectadas por casos de MSC. Fue precisamente, en la Comunidad Valenciana, donde se creó la primera unidad con acuerdo explícito entre las Consellerías de Sanidad y Justicia, la **Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar** (UVRMSF).

En Verano de 2006 y, tras las necesidades que dejó al descubierto la publicación en 2004 de la Clasificación de San Diego, pediatras con amplia experiencia en el SMSL y su prevención se pusieron en contacto con forenses y patólogos forenses de los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de la Comunidad y esto dio lugar a la creación del Grupo de Trabajo Multidisciplinar para el Estudio y Prevención del SMSL, durante el 55 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, integrando también a microbiólogos, expertos en

metabolopatías y psicólogos clínicos de distintas instituciones. A estos se sumó un grupo de cardiólogos especializados en cardiopatías hereditarias y, con la financiación obtenida de dos ayudas de investigación autonómicas, iniciaron su trabajo elaborando protocolos de actuación, volcando y analizando información mediante el modelo de San Diego, en el primer registro de datos fiables de la comunidad autónoma. En la figura 9 se esquematiza el Organigrama de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar con la subunidad forense y la subunidad hospitalaria, incluyendo las alianzas externas de cada subunidad⁽⁹⁵⁾.

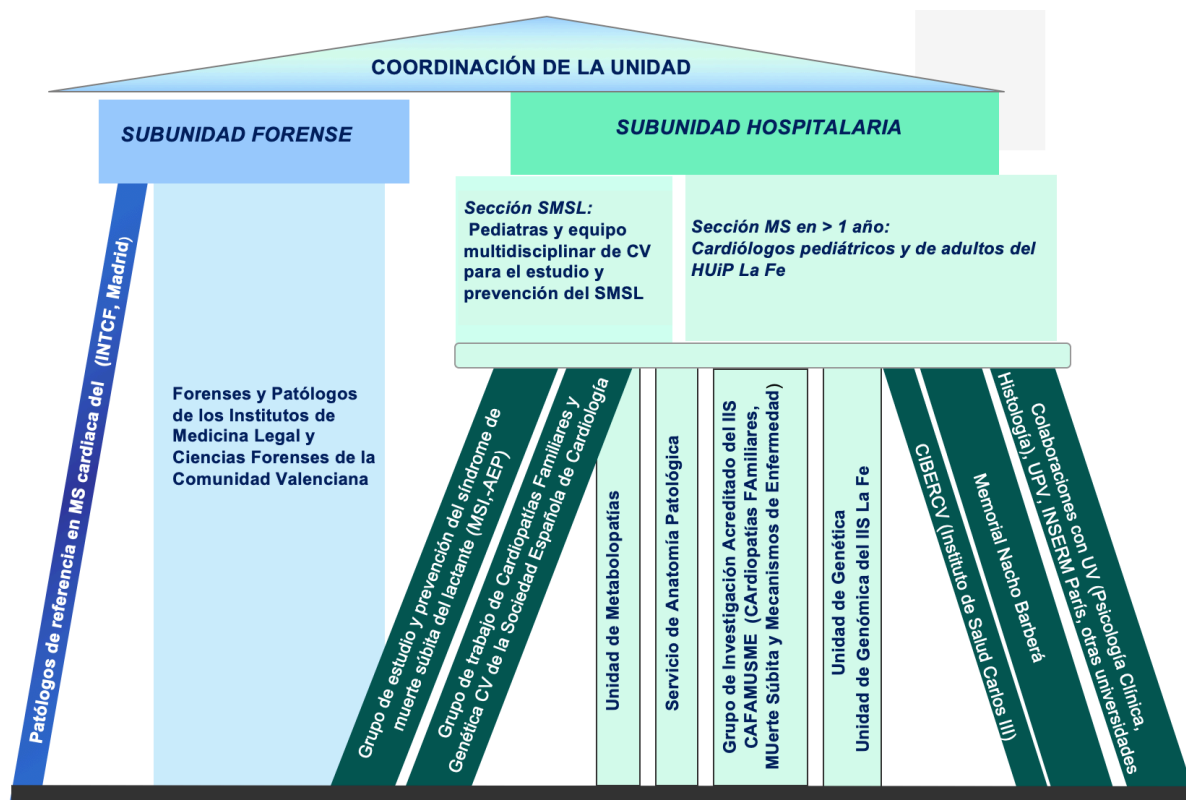


Figura 9. Organigrama de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar.

Así, en 2008 se creó esta Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar (UVRMSF), con el apoyo del Hospital La Fe, Consellería de Sanidad, Justicia y ayudas de investigación del Instituto de Salud Carlos III, dirigido a ofrecer un abordaje integral a las familias afectadas por MSC, en un arco que va desde pérdidas fetales tardías hasta los 55 años, y en las que se sospecha la presencia de cardiopatía hereditaria, Todo ello amparado por el marco legal que ofrece el DOCV 2008/8199 a nivel de colaboración y flujo de información judicial⁽⁹⁵⁾⁽⁹²⁾.

A partir de ese momento se comenzó a aplicar un protocolo nutrido, en gran medida de la experiencia previa de la literatura⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁷⁾, que incluye además de los familiares de casos de Muerte Súbita, a familias donde el caso índice había presentado un ALTE y familias con Muerte

Súbita en las que no se ha producido autopsia pero existen datos clínicos que sugieren la presencia de una cardiopatía familiar.

Los estudios cardiológicos que se ofrecen a los familiares de primer grado vienen determinados por la clasificación de cada caso índice y sus resultados se complementan con los resultados de estudios genéticos⁽⁹²⁾, realizados en sangre obtenida del caso índice y, de no ser posible, en sangre de algún familiar afectado por el fenotipo. En caso de identificar mutación/es se ofrece a los familiares completar el estudio clínico verificando su presencia/ausencia de en ellos. Con este tipo de trabajo en equipo y, desde una óptica multidisciplinar, es posible tener estadísticas más reales de Muerte Súbita en general, y muerte súbita cardíaca en particular, realizar investigación en este escenario al conseguir reunir un suficiente tamaño muestral y, revertir a la sociedad el beneficio de la investigación, al diagnosticar y tratar, no solo a sujetos afectados por la misma enfermedad, sino también portadores genéticos en riesgo de desarrollarla⁽⁹²⁾⁽⁹⁵⁾.

Los resultados de las autopsias y los resultados clínicos permiten clasificar los casos de MSI en los siguientes grupos: corazón estructuralmente normal (posible canalopatía), miocardiopatías y valvulopatías hereditarias.

El flujo de actuación de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar se describe de forma gráfica y más extensamente en la figura 15 del punto Material y Metodos del presente trabajo.

I. 3 ENTIDADES RELACIONADAS CON LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

I. 3.1 Patología Cardíaca

La primera causa de muerte súbita (MS) en niños y jóvenes es de origen cardiovascular⁽⁹⁸⁾, con una incidencia variable del 0,5 a 13 por 100.000 pacientes-año en lactantes, niños y adultos jóvenes. La Muerte súbita cardíaca suele ser más habitualmente causada por taquiarritmia ventricular y es la manifestación de una enfermedad que se desconocía hasta ese momento.

Las principales causas de Muerte Súbita Cardíaca en niños y jóvenes se desglosan en la Tabla 9⁽⁹⁹⁾⁽⁹⁸⁾.

| | |
|---|--|
| 1-CARDIOPATÍAS CONGENITAS | <ul style="list-style-type: none"> - Anomalías de arterias coronarias - Patología aórtica - Postoperados de CC: tetralogía de Fallot, cirugía univentricular, transposición de los grandes vasos (D-TGV), Mustard, Senning, lesiones obstructivas del corazón izquierdo, etc. - Enfermedad de Ebstein - Prolapso de la válvula mitral - T ransposición corregida de los grandes vasos - Síndrome de Eisenmenger |
| 2-TUMORES CARDIACOS | |
| 3-CONECTIVOPATÍAS | <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Marfan - Síndrome de Loeys-Dietz |
| 4-CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL | <ul style="list-style-type: none"> - Canalopatías: síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, Síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica - Síndrome de Wolff-Parkinson-White - Bloqueo auriculoventricular completo congénito |
| 5-MIOCARDITIS | |
| 6-MIOCADIOPATÍAS | <ul style="list-style-type: none"> - M. hipertrófica - M. arritmogénica - M. dilatada - M. compactada |
| 7-SINDROME DE KAWASAKI | |
| 8-CONMOTIO CORDIS | |
| 9- SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE DE CAUSA CARDIACA | |

Tabla 9. Causas de MS Cardíaca en lactantes. Libro blanco MSI. 3ª Ed⁽⁸⁾

I. 3.1.1. Cardiopatías Congénitas

La Muerte súbita en las cardiopatías congénitas puede darse tanto en la evolución natural de una enfermedad como tal como después de una cirugía correctora, que es lo más frecuente. La Muerte Súbita suele darse en individuos con estado hemodinámico deteriorado o con arritmias previas, pero también en pacientes en buen estado⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾. Los mecanismos de MSC se dividen en dos grupos: arrítmicos o no arrítmicos⁽¹⁰²⁾.

Las anomalías de las arterias coronarias son las más frecuentes dentro de las cardiopatías congénitas y la segunda causa de MSC. La más frecuente es el origen de la coronaria izquierda desde el seno coronario derecho con trayecto de la misma entre la arteria pulmonar y la aorta⁽¹⁰³⁾. La anomalía del origen de la arteria coronaria derecha del seno de Valsalva izquierdo con trayecto entre la arteria pulmonar y la aorta parece estar menos asociada a la muerte Súbita cardiaca que la anterior⁽¹⁰³⁾. Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda del tronco pulmonar, o síndrome Bland-White-Garland, que es otra variante rara pero que causa la muerte súbita cardiaca de un 80-85% de los niños afectados en el primer año de vida mediante un fenómeno de “robo coronario” que también causa isquemia miocárdica⁽¹⁰⁴⁾. La patología aórtica se ha documentado en pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica severa y con Coartación de Aorta⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾. Casi todos los casos se asocian a obstrucción ventricular izquierda (VI) moderada-severa. El tratamiento de la obstrucción valvular por cirugía o valvuloplastia con balón reduce, pero no elimina el riesgo de Muerte Súbita Cardiaca. Se piensa que la isquemia miocárdica inicial puede dar lugar a una posterior arritmia ventricular terminal.

En caso de postoperados de cardiopatías congénitas, el riesgo de muerte súbita aumenta con la edad y el tiempo transcurrido desde la cirugía, siendo la arritmia el mecanismo más frecuentemente asociado. La tetralogía de Fallot, se asocia a arritmias ventriculares y alteraciones de la conducción auricoventricular tras la corrección quirúrgica. En la cirugía univentricular la trombosis de la fistula aortopulmonar en el primer estadio de la cirugía univentricular ocurre en un 70% de los pacientes que mueren súbitamente⁽¹⁰⁷⁾. Bastante menor, del 5%, es el riesgo por década de mortalidad tardía en pacientes que se han sometido a cirugía de D-TGA, procedimientos quirúrgicos de Senning y Mustard.

I. 3.1.2 Tumores Cardiacos

Son raros, más de la mitad diagnosticados en el primer año de vida o, incluso en la ecocardiografía fetal⁽¹⁰⁸⁾, en su mayoría son benignos y de entre los diferentes tipos, los fibromas cardiacos asocian una alta tasa de muerte súbita cardiaca (10-30%). Los mecanismos por los que un tumor cardiaco puede conducir a una MSC son variados (compresión de cavidades cardiacas, compresión del tejido de conducción causando bloqueo auriculoventricular completo, compresión de vasos coronarios, obstrucción valvular y/o de tractos de salida y taquiarritmias ventriculares malignas).

1.3.1.3 Conectivopatías

Todas las conectivopatías se pueden asociar a MSC por disección aórtica, de entre ellas el Síndrome de Marfan se considera la más frecuentemente asociada a la MSC, dándose en estos pacientes la dilatación aórtica y/o de la arteria pulmonar, aneurismas aórticos, insuficiencia aórtica, prolapso y/o insuficiencia de la válvula mitral, arritmias cardíacas etc, siendo su forma neonatal la que presenta las arritmias cardíacas más severas⁽¹⁰⁹⁾ y según apuntan nuevos criterios diagnósticos se han constatado mutaciones en el gen de la fibrilina1 como posible causa.

Otra conectivopatía común es el síndrome de Loeys-Dietz, que tiene su origen en los genes *TGFBR1* y *TGFBR2*, y se asocia a alteraciones vasculares aórticas agresivas y que tiene un mayor riesgo de disección y ruptura a una edad más temprana y con diámetros de aorta menores, principalmente en la aorta descendente⁽¹¹⁰⁾.

1.3.1.4 Corazón Estructuralmente Normal.

La MSC con corazón estructuralmente normal (CEN), también conocida como MS con autopsia blanca, supone un 4-6% de todas las autopsias⁽⁸⁹⁾, un porcentaje que aumenta a medida que disminuye la edad del fallecido⁽¹¹¹⁾. En estos casos la línea de trabajo se basa en implementar estudios familiares, incluyendo el estudio genético del ADN del fallecido obtenido de sangre periférica debidamente almacenada tras la autopsia convencional⁽¹¹²⁾⁽¹¹³⁾. Este método ha permitido que en un 22-53% de los casos de Muerte súbita con CEN puedan ser etiquetados de una cardiopatía potencialmente letal (especialmente canalopatías y miocardiopatías), facilitando el diagnóstico y tratamiento de hasta el 33% de los familiares estudiados y con riesgo de MS⁽¹¹⁴⁾.

Las causas de MSC con CEN tiene en común la normalidad de las pruebas de imagen cardíacas y el diagnóstico clínico depende de poder identificar en vida las alteraciones características de cada una de ellas en el ECG. Todas estas cardiopatías pueden no dar síntomas o iniciarse con palpitaciones, síncope o, incluso, la propia MS como primera manifestación de la enfermedad.

1.3.1.4.1 Canalopatías.

Las canalopatías son cardiopatías hereditarias producidas por mutaciones en los genes que codifican en los canales iónicos del corazón, proteínas clave en el equilibrio eléctrico de este. Esta inestabilidad eléctrica, puede a veces reflejarse en alteraciones del ECG de forma

intermitente y por ello, ante la sospecha, las pruebas de desenmascaramiento pueden ser muy útiles para obtener un diagnóstico preciso que permita adoptar medidas terapéuticas adecuadas en cada caso y completar estudios con familiares⁽⁹⁹⁾. Una dificultad mayor en el tratamiento para niños de corta edad, es la falta de guías de práctica clínica específicas para la edad infantil y la estratificación de riesgo, junto con las propias limitaciones diagnósticas y la falta de tratamiento farmacológico eficaz.

a- Síndrome de QT largo (SQTL).

Su gravedad va asociada a la precocidad y parece que es ocasionada por la mutación de varios genes. En la actualidad existen 13 tipos diferentes que afectan a canales de potasio, sodio, calcio o a proteínas relacionadas con ellos, pero continúa sin conocerse la base genética del 25% de los pacientes, sin descartar que haya otros genes implicados⁽¹¹⁵⁾. Algún subtipo, de manera excepcional, puede presentar rasgos característicos, por ejemplo, pacientes con SQTL tipo 7 (Síndrome de Andersen) pueden presentar anomalías esqueléticas y comportarse ante prueba de esfuerzo como los pacientes con la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica pero más leve, los de tipo 8 (Síndrome de Timothy), asocia un marco sindrómico especial con malformaciones cardíacas, deficiencia inmunológica, hipoglucemia intermitente trastornos cognitivos como el autismo y fusiones interdigitales⁽¹¹⁶⁾. Destaca que el 75% de los pacientes genotipados pertenecen a los tipos 1 (gen KCNQ1, canal de potasio), tipo 2 (gen KCNH2, canal de potasio) y tipo 3 (gen SCN5A, canal de sodio). Este defecto genético suele ser autosómico dominante, aunque también se han descrito herencias autosómicas recesivas, habitualmente graves. Los desencadenantes de los eventos arrítmicos varían de un tipo a otro de SQTL: en el tipo 1 por ejercicio y emociones, en el 2 por emociones, estímulos auditivos, ejercicio y sueño, en el tipo 3 el sueño y las emociones⁽¹¹⁷⁾.

En las guías se recomienda betabloqueantes y/o la adición de flecainida, mexiletina, didocaína o ranolazina con buenos resultados⁽¹¹⁵⁾⁽¹¹⁸⁾.

b- Síndrome de QT Corto (SQTC).

Es la canalopatía de más reciente descubrimiento, se describió el primer caso por Gussak en el año 2000 y hasta 2011 no se disponía de criterios diagnósticos⁽¹¹⁹⁾. Este síndrome, que tiene una prevalencia de 1/10.000 habitantes, y se caracteriza por un QTc acortado sin un claro punto de corte en pacientes con alta incidencia de arritmias auriculares, ventriculares y muerte súbita, frecuentemente durante el sueño, en un rango de edad que va desde lactantes a los 70 años. Se han identificado 5 tipos de SQTC en función del gen mutado, incluyendo canales de

potasio (*KCNH2* es el más frecuente) y canales de calcio con, con herencia predominante autosómica dominante.

Esta canalopatía se considera una de las más letales a tenor de los datos publicados hasta la fecha, a nivel de tratamiento la hidroquinidina está resultando eficiente para prolongar el QT y disminuir la tasa de eventos arrítmicos, especialmente si la mutación afecta al gen *KCNH2*⁽¹²⁰⁾⁽¹¹⁴⁾⁽¹¹⁸⁾.

c- Síndrome de Brugada (SB)

Esta canalopatía tiene una prevalencia global de 1/1.000 habitantes, aunque se le reconoce endémica del Sudeste de Asia⁽¹¹⁵⁾. Su herencia es autosómica dominante, el 90% de los casos sintomáticos son hombres, sobre todo adultos jóvenes, y es excepcional en niños⁽¹¹⁷⁾. Los 10 genes actualmente relacionados con el SB (canal de sodio, canal de calcio, canales de potasio y distintas proteínas reguladoras) han dado origen a 10 tipos diferentes de SB en función del sustrato genético, siendo el más frecuente el tipo 1, con origen en el canal del sodio (gen *SCN5A*) y solo se identifica un 20% de mutaciones en el global en los estudios genéticos. El SB se caracteriza por el hallazgo de un patrón tipo 1 en el ECG basal o durante la prueba de desenmascaramiento con un fármaco bloqueante del sodio en presencia de síncope, taquicardia ventricular o muerte súbita precoz familiar.

Los desencadenantes más frecuentes de los eventos arrítmicos son la hipertermia y los estados de predominio vagotónico, como es el sueño.

d- Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP)

Esta canalopatía es una de las más raras y letales, con una prevalencia de 1/10.000 habitantes y mortalidad del 30% a los 40 años sin tratamiento⁽¹¹⁵⁾. La herencia es autosómica dominante y subyacen mutaciones en el gen del receptor de la rianodina (*RyR2*, en el 70-75% de los casos genotipados) y, cuando es autosómica recesiva las mutaciones afectan al gen de la calsecuestrina (*CASQ2*, 7% de los casos). Las proteínas disfuncionantes ocasionan una sobrecarga citoplasmática de calcio que ocasiona la aparición de postpotenciales tardíos, extrasistolia ventricular polimórfica aislada, en dobletes, en forma de taquicardia ventricular bidireccional precipitadas por descargas catecolaminérgicas (emociones o ejercicio) que pueden ser asintomáticas, ser causa de palpitaciones, síncope o muerte súbita a cualquier edad⁽¹¹⁴⁾⁽¹¹⁶⁾.

Su diagnóstico es complejo y se requiere una alta sospecha clínica para indicar la prueba de esfuerzo o la de adrenalina intravenosa, para acabar confirmándolo. En las guías se

recomienda tratamiento betabloqueante crónico a las dosis máximas toleradas en todos los casos de TVCP y niños sin arritmias portadores de la mutación, pero en los últimos años se ha cuestionado la protección de los betabloqueantes, ya que un 30% de los pacientes en tratamiento presentan eventos arrítmicos⁽¹¹⁵⁾, y se ha investigado satisfactoriamente bloqueantes del sodio (flecainida y propafenona) sumados al tratamiento habitual⁽¹²¹⁾⁽¹²²⁾. En ocasiones, la simpatectomía torácica izquierda puede ser útil en caso de arritmias malignas refractarias a betabloqueo⁽¹²³⁾. Se debe destacar una mayor cormobilidad del DAI en estos pacientes, pues las terapias favorecen las descargas catecolaminérgicas que pueden precipitar una muerte súbita por tormenta eléctrica⁽¹²⁴⁾.

I.3.1.4.2 Síndrome de Wolff-Parkinson-White (SPSW)

Este se caracteriza por la existencia de una vía anómala auricoventricular que preexcita parte del miocardio ventricular y, su incidencia en la población general es de 0,1-3% y, en ocasiones, las alteraciones electrocardiográficas en niños pueden desaparecer en la infancia y reaparecer en la adolescencia⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁴⁾ y, aunque en la edad adulta tiene una mayor incidencia en hombres, en niños no se evidencian diferencias por el sexo. La taquicardia supraventricular por reentrada antidrómica y la fibrilación auricular son arritmias con un gran peligro de degenerar a una fibrilación ventricular (FV).

I.3.1.4.3 Bloqueo auriculoventricular completo congénito (BAVCC)

Esta canalopatía consiste en un bloqueo congénito en el nodo auriculoventricular de todos los estímulos eléctricos auriculares, siendo el paciente dependiente de la existencia de un ritmo de escape subsidiario y, presenta una incidencia de 1/20.000 recién nacidos vivos⁽¹¹⁷⁾. El 30% de los casos se asocian a cardiopatía y el restante 70% se debe a trastornos embriológicos del desarrollo del sistema específico de conducción, donde la presencia de colagenosis y lupus eritematoso en la madre es muy frecuente. Se puede detectar en un 1-5% de las gestaciones en mujeres con anticuerpos anti-RO/La y en un 15-20% de los niños con lupus neonatal⁽¹¹⁷⁾. El pronóstico de la misma asociada a cardiopatía depende de su evolución y, en el caso de trastornos embriológicos, el pronóstico está muy ligado a la edad de presentación, con un 30-50% de mortalidad en la etapa fetal y un 80-100% de supervivencia en los que se diagnostican y se tratan en etapa neonatal o infantil, aunque la mayoría de los pacientes requieren de estimulación permanente.

1.3.1.5 Miocarditis.

La miocarditis es una inflamación difusa del tejido cardiaco que puede deberse a múltiples causas: por infección viral (Coxsackie B y otros enterovirus, adenovirus, parvovirus, herpes, VIH y citomegavirus, entre otros)^{(126) (98)}, aunque en los casos que derivan en muerte súbita, no es infrecuente que no exista cuadro infeccioso viral previo, por lo que la inflamación también puede ser secundaria a fármacos, enfermedades sistémicas autoinmunes, etc. Se estima una incidencia de 1/100.000 aunque muchos casos pueden pasar inadvertidos. La miocarditis suele asociarse a muerte súbita cardiaca. En menores de 2 años supone un 10% de todas las causas de MSC y en grupos de más edad (menores de 35 años) aumenta hasta el 35%, de las cuales menos de un 10% son víricas⁽¹²⁶⁾⁽¹²⁷⁾.

1.3.1.6 Miocardiopatías

Las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades intrínsecas del músculo cardiaco que ocasionan insuficiencia cardiaca, arritmia o MS. Pueden ser en su mayoría de origen genético, pero también adquiridas (virales, tóxicas o autoinmunes)⁽⁹⁸⁾, o mixtas⁽¹²⁶⁾. Se dividen en varios tipos:

1.3.1.6.1 Miocardiopatía Hipertrofica (MCH)

La MCH constituye una de las enfermedades cardiacas genéticas más comunes, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes⁽¹²⁹⁾, mientras que su incidencia en niños es baja, presentando una prevalencia global del 0,2% (1/500 personas)⁽¹³⁰⁾.

Morfológicamente se caracteriza por un corazón hipertrófico, con más de 500 gr de peso, con una cavidad ventricular izquierda muy reducida y trabéculas prominentes⁽⁹⁸⁾, a nivel macroscópico y, según la localización de la hipertrofia, se identifican cuatro tipos: Tipo I, porción anterior del septo; Tipo II, todo el septo; Tipo III, septo y pared anterior de IV; y Tipo IV, otras partes del ventrículo. También se han detectado formas sin hipertrofia macroscópica que evolucionan a formas más dilatadas. A nivel microscópico, lo que se observa es una marcada hipertrofia y desorganización de los miocitos, displasia de las arterias coronarias intramurales y fibrosis intersticial miocárdica, todo esto junto a un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, produce la aparición de arritmias ventriculares.

La incidencia de MSC entre población infantil, es heterogénea, registrándose una tasa muy baja por debajo de los 8 años y, detectándose la mayor incidencia entre los 9 y 14 años y, con un posterior descenso a partir de los 16 años⁽¹³¹⁾. A nivel genético, se han detectado cientos de mutaciones en al menos 24 genes que codifican proteínas sarcoméricas, siendo las más

usuales las que afectan a la cadena pesada de β -miosina y a la proteína C de unión a la miosina, seguidas de las troponinas (TnI, TnT), la α -Tropomiosina y la actina, la mayoría presenta un patrón de herencia autosómico dominante aunque con una débil correlación genotipo-fenotipo⁽⁹⁹⁾, y los estudios genéticos se han probado muy efectivos si hay familiares en riesgo.

El tratamiento difiere, en pacientes con síntomas de disnea y dolor torácico, MCH y obstrucción subaórtica se debe iniciar tratamiento con betabloqueantes a dosis de tolerancia máximas. Si el paciente presenta síntomas con gradiente obstructivo dinámico persistente se adiciona disopiramida al tratamiento betabloqueante.

Las guías recomiendan implante de DAI (clase I) en niños que han sufrido una MCH y MSC reanimada y TVS/FV y de DAI (Clase II) en pacientes con historia familiar de MSC, hipertrofia masiva del VI o síncope reciente.

I.3.1.6.2 Miocardiopatía arritmogénica

Esta afección era apenas conocida hasta hace pocos años y se caracteriza por un reemplazo progresivo del miocardio ventricular por tejido fibroadiposo⁽⁹⁸⁾, especialmente en regiones subepicárdicas y con reacción inflamatoria asociada. La afectación puede empezar por el ventrículo derecho y evolucionar hacia una forma biventricular o afectar exclusivamente al ventrículo izquierdo. La prevalencia se ha estimado del orden de 1/ 2.000-10.000 personas, siendo más frecuente en varones y la causa del 5-20% de los casos de MSC en individuos menores de 35 años⁽¹³²⁾, observándose una mayor incidencia en atletas jóvenes en España y el norte de Italia (24%) pero menor en Estados Unidos (2,8%)⁽¹³³⁾, siendo en España el trastorno estructural más frecuente en la MS durante el deporte, igualmente esta afección es poco frecuente en niños menores de 10 años.

A nivel genético predomina el patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia y expresividad variable, aunque también se han detectado casos de herencia autosómica recesiva en los llamados síndromes cardiocutáneos (pelo lanoso y queratosis palmo-plantar). Se han descrito mutaciones en 5 genes desmosómicos (plakoglobina, desmoplaquiina, plakofilina, desmogleina y desmocolina), pero también se han dado en 7 genes más involucrados en el desarrollo de MAVD/DAVD (desmina, proteína transmembrana 43, RyR2, factor de crecimiento transformante beta3, lamina, titina y estriatina)⁽¹³⁴⁾⁽¹³⁵⁾.

Los primeros síntomas de la enfermedad pueden presentarse durante la transición entre la adolescencia y la edad adulta temprana (entre los 15 y 25 años)⁽¹³²⁾, y pueden incluir múltiples manifestaciones clínicas: la propia MSC sin manifestación estructural aparente en la fase subclínica hasta en un 22% de los casos, palpitaciones y síncope en el contexto de taquiarritmias

del VD que suelen ser desencadenadas por un esfuerzo, y disfunción sistólica del VD o biventricular que requería de un trasplante cardiaco. Su diagnóstico se basa en una serie de criterios mayores y menores que tiene en cuenta tanto antecedentes familiares, criterios de ECG existencia de arritmias, características tisulares de la pared del VD y, disfunción general o regional y anomalías estructurales del VD en ecografía, cardiorrsonancia y angiografía⁽¹³⁶⁾⁽⁹⁹⁾.

I.3.1.6.3 Miocardiopatía dilatada (MCD)

Esta miocardiopatía se caracteriza por cardiomegalia con dilatación de uno o ambos ventrículos y disfunción sistólica contráctil progresiva, el peso cardiaco está elevado, pero el grosor de las paredes ventriculares está conservado o disminuido⁽⁹⁸⁾, y puede ser hereditaria (idiopática, familiar) o adquirida (miocarditis o tóxica). Su incidencia en niños suele ser baja 0,57/100.000 individuos y la incidencia de MSC asociada a MCD en población pediátrica ronda el 0,5%⁽¹³⁷⁾. Además, presenta mal pronóstico, ya que el 40% de los niños son sometidos a trasplante o fallecen durante los 5 primeros años tras el diagnóstico.

Se calcula que el 20-50% de las MCD “idiopáticas” son de origen genético, y en el caso de las hereditarias, su patrón de herencia suele ser autosómico dominante con penetrancia variable. Las mutaciones que las provocan suelen encontrarse en genes que codifican proteínas del miocardiocito, incluyendo proteínas sarcoméricas, del citoesqueleto, del núcleo, del retículo sarcoplásmico y de la membrana celular. A veces estas MCD pueden presentar fenotipos asociados que facilitan el estudio genético ya que orientan a mutaciones en genes concretos⁽¹³⁸⁾⁽⁹⁹⁾.

La MSC puede darse sin aviso de esta enfermedad, sin haber presentado signos previos de insuficiencia cardiaca. Su diagnóstico, se realiza en la mayoría de casos mediante ecocardiografía.

El estudio genético presenta un bajo rendimiento (menos del 20%) en pacientes con MCD común, pero elevada (más del 50%) cuando la MCD está asociada a fenotipos particulares⁽⁹³⁾, y puede ayudar a identificar individuos con alto riesgo de MCD (portadores de mutaciones en lamina A/C (LMNA)) que suponen el 6-8% de todas las MCD. En caso de no contar con estudio genético, las guías marcan iniciar el screening en familiares de primer grado mediante ECG, ecocardiograma y Holter (cuando el individuo presenta un defecto de conducción) en infancia precoz (excepto laminopatías, que se inicia a los 10-12 años) con seguimiento cada 1-3 años antes de los 10 años, cada 1-2 años hasta los 20 y cada 2-5 años hasta finalización a los 50-60 años⁽⁹³⁾.

El tratamiento farmacológico suele incluir, betabloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antialdosterónicos. También fármacos antiarrítmicos cuando se detectan arritmias siendo el más usado en niños la amiodarona por su seguridad y efectividad. Estudios recientes establecen como criterios de alto riesgo de MSC en niños con MCD la existencia de dilatación importante del VI, edad al diagnóstico de menos de 14,3 años y adelgazamiento de la pared posterior de VI⁽¹³⁷⁾. Estos autores indican que los niños con estos tres factores de riesgo deberían ser considerados para implante del DAI como prevención primaria del MSC.

I.3.1.6.4 Miocardiopatía no compacta (MCNC)

La también llamada cardiopatía esponjiforme es poco frecuente, de hecho, durante años los pacientes con MCNC fueron diagnosticados de miocardiopatía dilatada (MCD) o miocardiopatía hipertrofica (MCH)⁽¹³⁹⁾, aunque últimamente se ha incrementado su diagnóstico, coincidiendo con la mejora en las técnicas de imagen, en concreto Doppler Tisular, aumentando la prevalencia hasta alcanzar un 9% de todas las miocardiopatías en edad pediátrica⁽¹⁴⁰⁾. Fundamentalmente, esta miocardiopatía se presenta morfológicamente en el miocardio del ventrículo izquierdo (MCNCVI) caracterizándose por una gruesa capa interna no compactada que presenta hipertrabeculación y profundos recesos intertrabeculares y otra capa externa más fina compactada⁽⁹⁷⁾⁽¹⁴¹⁾.

Clínicamente puede presentarse desde el periodo neonatal por insuficiencia cardiaca ventricular, taquiarritmias, y fenómenos embólicos, presentando una tasa anual de mortalidad del 6-9%, y en concreto de estas, solo un 9% como muerte súbita⁽¹⁴²⁾.

Como otras miocardiopatías primarias la MCNCVI tiene un origen genético, vinculándose con diversas mutaciones (más de 20 mutaciones en más de 7 genes) que suelen presentar un patrón de herencia autosómico dominante⁽⁹³⁾ y, según teorías fisiopatológicas consecuencia de una detención en la maduración miocárdica embriológica normal⁽¹⁴³⁾⁽⁹⁹⁾. Una característica concreta de los niños con esta miocardiopatía es la presencia de un “fenotipo ondulante” con transición entre fenotipos dilatados e hipertróficos (asociación con cardiopatías congénitas, síndromes metabólicos y/o genéticos como la enfermedad de Pompe o la trisomía 21).

Su diagnóstico puede realizarse mediante ecocardiografía y cardiorresonancia⁽¹⁴⁴⁾. A menudo, el ECG de estos sujetos presenta alteraciones inespecíficas, como hipertrofia ventricular izquierda, retrasos de conducción auriculoventricular e intraventricular alteraciones de la repolarización y preexcitación propia de SWPW.

De no contar con estudio genético, las guías recomiendan iniciar el estudio mediante screening en los familiares de primer grado, mediante ECG y ecocardiograma desde la edad neonatal, con seguimiento cada 1-3 años⁽⁹³⁾.

Se aconseja el tratamiento sintomático de la insuficiencia cardiaca mediante IECAs y carvediol y algunos autores recomiendan antiagregantes y/o anticoagulantes orales en determinados casos⁽¹⁴⁴⁾. El DAI se debe usar siempre en pacientes con MSC reanimada. En cuanto al pronóstico, en estadios avanzados, la dilatación y disfunción del VI, y la presentación de enfermedad con inestabilidad hemodinámica son factores de mal pronóstico a corto plazo⁽¹⁴⁵⁾⁽¹⁴⁶⁾.

1.3.1.7 Síndrome de Kawasaki

El síndrome de Kawasaki es una vasculitis sistémica de pequeños y grandes vasos que afecta principalmente a niños menores de 4 años⁽¹⁴⁷⁾. Su diagnóstico se basa en fiebre alta durante más de 5 días y suele ir asociada a otros síntomas como inyección conjuntival bilateral no exudada, lesiones de la cavidad oral (quelitis y lengua aframbuesada, labios fisurados), eritema palmo-plantar con posterior descamación peri-ungueal, diarrea, vómitos⁽¹⁴⁸⁾, la fase aguda puede producir miocarditis y afectación valvular, y sin tratamiento puede llegar a ocasionar aneurismas en las arterias coronarias que conllevan un riesgo de infarto agudo de miocardio y, en casos puntuales, muerte súbita⁽¹⁴⁹⁾. En menores de un año, se presentan formas incompletas de difícil diagnóstico y con mayor afectación coronaria.

Respecto a la etiología, es de origen desconocido, pero por la similitud con el Síndrome del Shock Tóxico Estafilocócico y el Estreptocócico, parece incluir la participación de un superantígeno en su patogénia⁽¹⁴⁸⁾, que inicia una respuesta autoinmune innata⁽¹⁴⁹⁾.

Generalmente se inicia un tratamiento con inmunoglobinas que disminuye de por sí el porcentaje de afectación cardiaca entre un 20 y 5%, el tratamiento con estas y ácido acetil-salicílico busca además lograr un efecto antiinflamatorio para la neutralización de superantígenos bacterianos y disminuir así el riesgo de enfermedad coronaria, en los primeros 10 días este tratamiento parece que se ha mostrado efectivo, logrado prevenir la formación de aneurismas hasta en un 90% de los casos⁽¹⁴⁹⁾ y, en caso de desarrollo de aneurismas, se incluirían en el tratamiento anticoagulantes (warfarina) y antiagregantes. La MSC se relaciona con infartos agudos de miocardio en pacientes que padecen estenosis coronaria o trombosis en los aneurismas coronarios y se presentan en los 45 días posteriores a la fase aguda⁽¹⁵⁰⁾. No obstante el índice de mortalidad es muy escaso (0,01-0,004% y, en algunas series recientes no se identifica como causa de MSC⁽¹²⁸⁾).

1.3.1.8 Commotio Cordis

La *Commotio Cordis* es una fibrilación ventricular desencadenada por un traumatismo aislado en el corazón, no atribuible al daño estructural del corazón o las estructuras circundantes. Su etimología latina, "agitación del corazón", describe el mecanismo sospechoso, por el cual una distorsión significativa del miocardio crea suficiente energía mecánica para causar una despolarización inapropiada, lo que da lugar a una arritmia inestable⁽¹⁵¹⁾. La distorsión focal repentina del miocardio produce fibrilación ventricular, lo que provoca un paro cardíaco repentino en un corazón estructuralmente normal.

Este tipo de traumatismo aislado torácico es raro, teniendo una incidencia difícil de evaluar, dándose sobre todo durante la práctica de deportes o en casos de homicidio infantil⁽⁸⁾ y, aunque la intervención rápida y la reanimación cardiopulmonar mejoran la supervivencia, la *Commotio Cordis* sigue siendo una condición potencialmente fatal⁽¹⁵²⁾. Si bien su incidencia es mayor en individuos entre los 10 y 18 años de edad, se ha documentado casos en sujetos que van desde las 7 semanas a los 51 años⁽¹⁵³⁾.

1.3.1.9 Transplante Cardíaco

Tras un trasplante cardíaco siempre existe el riesgo de complicación que puede dar lugar a una MSC, en concreto en un 1,9% de los casos, que puede aumentar hasta el 10% de mortalidad tardía en más de 10 años de seguimiento⁽¹⁵⁴⁾.

1.3.1.10 Síndrome de Muerte Súbita del Lactante de Causa Cardíaca.

Durante el primer año de vida, las causas más comunes de muerte súbita cardíaca son las lesiones cardíacas congénitas y las miocarditis, aunque el grupo de SMSL incluye, entre otros, casos de arritmias primarias como el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada (SB) y el síndrome de QT corto⁽¹⁵⁵⁾.

Se han descubierto mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos en un 19,5% de los SMSL pero, de estas, un 6% parecen no tener trascendencia clínica por lo que se estima que el 13,5% de los SMSL son ocasionados por canalopatías, sobre todo en población entre los 1 y 12 meses de edad⁽¹⁵⁶⁾. Lo que es evidente, y siempre desde el punto de vista de la triple hipótesis, es que estas canalopatías hacen que un lactante con mutaciones sea más propenso a desarrollar taquiarritmias malignas, sobre todo en esta primera etapa en que su sistema nervioso vegetativo es más vulnerable e inmaduro. Y en especial cuando esos niños quedan expuestos a triggers específicos, como pueden ser la etapa del sueño (SB y SQT tipo 3), el dolor y el hambre (SQT tipo 1, SQT tipo 2 y TVCP), acidosis secundaria y apneas obstructivas leves.

Algunos estudios señalan que la Muerte Súbita puede ser el resultado de canales de iones cardíacos con varios niveles de disfunción, provocada por factores medioambientales. Más casos pueden deberse a la interacción de una ventana crítica del desarrollo durante la cual el sueño prolongado es la norma, donde la hipoxia relacionada con un entorno de sueño inseguro puede regular a la baja los canales iónicos vulnerables, y se requiere un desencadenante hipóxico o acidótico terminal para el paro cardíaco⁽¹⁵⁷⁾.

Solo la constatación de las características electrocardiográficas premortem o la identificación de una mutación casual postmortem permitiría establecer un diagnóstico de canalopatía, evitando la clasificación imprecisa de SMSL e iniciar la valoración familiar necesaria⁽⁹⁹⁾.

La mayoría las Muertes Súbitas debidas a SQT1 ocurren durante el sueño o el descanso, y las variantes/mutaciones raras en *SCN5A* son, con mucho, las más comunes, encontrándose en 50% a 75%, ⁽¹⁵⁷⁾. Este gen *SCN5A* es el del canal del sodio, en el que el sueño se considera el factor desencadenante más importante y puede dar lugar a un fenotipo de SB (hipofunción del canal) o SQT1 tipo 3 (hiperfunción del canal)^(156,158). Pero otros estudios han detectado otros 14 genes más en el SMSL, entre los que destacan, el gen del canal de potasio (*KCNH2* y *KCNQ1*) o del calcio (*RyR2*). En la Tabla 10 se resumen las evidencias que apoyan la implicación de canalopatías en el SMSL ^(8,150,152)

| Gen | Canal | Síndrome | Implicación en el SMSL % |
|--------------|---|------------------|--------------------------|
| KCNQ1 | Iks | SQTL 1 SQTC 2 | 2,2 |
| KCNH2 | IKr | SQTL2 SQTC1 | 2 |
| KCNE1 | Iks | SQTL5 | 0,3 |
| KCNE3 | IKr | SQTL6 | 0,5 |
| KCNJ2 | IK1 | SQTL7 | 0 |
| SCN5A | INa | LQTS3 SB1 | 5,2 |
| SNTA1 | Alfa 1-syntrophin modifica INa | SQTL12 | 2,7 |
| CAV3 | Caveolin, modifica INa | SQTL9 | 1,8 6 (Etnia negra) |
| SCN1B | INa | SB5 | 0 |
| SCN2B | INa | - | 0 |
| SCN3B | INa | SB7 | 0,7 |
| SCN4B | INa | SQTL10 | 0,3 |
| GPD1L | Glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1like modifica INa | SB2 | 0,9 |
| RyR2 | Calcio | TVCP | 1,5 |

Tabla 10. Implicación de canalopatías en el SMSL. Libro blanco MSI. 3ª Ed⁽⁸⁾

Además de estas mutaciones patogénicas, la presencia de polimorfismos y variantes raras identificadas en la población podrían ser responsables de algunos casos de SMSL⁽⁴¹⁾, como es el caso del polimorfismo *S1103Y* del gen *SCN5A* que presenta el 10% de los afroamericanos y el polimorfismo *V195L* del gen *SCN5A* presente en el 75 de los hispanos incrementa el riesgo de SMSL.

Estudios recientes han concluido que existe una fuerte evidencia clínica, sobre todo en estudios *in vitro*, que asocian una variante *NI774H* en el *SCN5A* como fenotipo predominante en el SQTl y muerte súbita cardíaca⁽¹⁵⁹⁾.

Algunas guías, basándose en el desarrollo de la cardiogenética, recomiendan la autopsia molecular centrada en la arritmia como un medio para permitir la detección sistemática de genes SQTl en el SMSL; todavía no es parte de la práctica estándar, y no se sabe si las pruebas genéticas deberían, por ejemplo, limitarse al SMSL "puro" o si puede tener un papel en los lactantes expuestos a un potencial desencadenante arritmico. Por ejemplo, las arritmias fatales pueden ser causadas por estrés adrenérgico en SQTl y por fiebre en el síndrome de Brugada, una condición también relacionada con *SCN5A*. El colecho puede causar estrés y sobrecalentamiento. La autopsia molecular presenta una oportunidad para identificar a más familiares en riesgo que puedan ser tratados⁽¹⁶⁰⁾.

Además de esto, las enfermedades metabólicas, como los déficit de la beta oxidación suponen un 5% de las causas del SMSL en niños de menos de 1 año, y un alto porcentaje de estas MSC se deben a arritmias cardíacas, siendo las mutaciones que más las desencadenan los defectos en ácidos grasos de cadena larga y el déficit de proteína trifuncional, que producen arritmias ventriculares por la elevación de acilcarnitinas de cadena larga, que son tóxicas para el tejido cardíaco⁽¹⁶¹⁾.

Con todo esto, se ha determinado que las medidas más eficaces para disminuir la incidencia del SMSL sea el screening neonatal metabólico ampliado con tandem de masas para detectar defectos de la betaoxidación, la disminución del consumo de tabaco durante el embarazo y el screening electrocardiográfico universal a los recién nacidos.

I.3.2 Patología Infecciosa

Las infecciones constituyen una de las causas conocidas más frecuentes de muerte súbita⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶³⁾, aunque es necesario recoger las muestras de una forma adecuada y en los tiempos precisos para que se valide a la presencia de agentes infecciosos en los estudios *postmortem*, además de hacer un completo estudio microbiológico y virológico⁽¹⁶⁴⁾.

Para que una infección sea conocida como la causa de la muerte, es necesario que en el estudio *postmortem* exista evidencia histológica de infección y/o inflamación con una entidad suficiente como para que sea considerada motivo de la muerte. Esta infección no tiene que ser exclusivamente bacteriana⁽¹⁶³⁾.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos y de falsos negativos, es fundamental tomar las muestras de modo estéril, en los tiempos adecuados (dentro de las 24

horas después de la muerte), con una conservación del cadáver idónea (4°C), con lo que se reduce al máximo el riesgo de contaminación o translocación postmortem⁽¹⁶⁵⁾. La esterilidad y la urgencia son fundamentales a la hora de realizar el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), algo que aporta información muy valiosa ya que su composición cambia tras la muerte, apareciendo células mononucleares, pero polimorfonucleares (PMN) generalmente no se observan en ausencia de inflamación. El problema es que estos PMN tiene una vida muy corta y solo son detectados si se realiza el estudio con rapidez. También puede ayudar a la interpretación de los resultados la medición de la cantidad de proteínas en LCR, ya que la integridad de la barrera hematoencefálica se mantiene 24 h después de la muerte⁽¹⁶³⁾⁽¹⁶⁶⁾.

Hoy en día, en ausencia de reacción inflamatoria en los tejidos, no se puede atribuir la causa de la muerte exclusivamente a una infección, incluso cuando en los cultivos microbiológicos proliferen organismos patógenos, inclusive cuando estos pueden detectarse con mayor facilidad en muestras *postmortem*, usando nuevas técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR)⁽¹⁶⁵⁾⁽¹⁶⁸⁾.

Dentro de la hipótesis de infección, se han hallado bacterias potencialmente patógenas (p. ej., *Staphylococcus aureus* y *coliformes*) en un número notable de casos de SMSL y se considera que estos hallazgos, posiblemente representan una prueba de un episodio bacterémico fatal en las últimas horas de vida⁽¹⁶⁹⁾.

La evidencia de infección bacteriana, en concreto por *E. coli* o *S. aureus*, que afecta las vías respiratorias, los pulmones, el corazón y el intestino delgado es relativamente común⁽¹⁷⁰⁾, observándose una mayor proliferación en casos de exposición a madre fumadora. Además, se observa en muchos estudios la presencia de estos agentes bacterianos en porcentaje mucho mayor en casos de Muerte súbita que permanecen de causa inexplicada tras los estudios de rigor, comparando con los que se ha determinado una causa conocida no infecciosa como responsable^(163,171) y, dado que ambas bacterias pueden llegar a producir toxinas letales, podrían tener un papel en la fisiopatología de la muerte súbita, más cuando esas toxinas no pueden tomarse por contaminación postmortem ya que estas se producen a una temperatura de 37-40°C y el cadáver se mantiene a 4°C antes de la autopsia⁽¹⁷²⁾.

Pero para que se dé el fatal desenlace, no sólo es necesaria la presencia de estas bacterias y toxinas, además se deben dar una serie de circunstancias que han sido identificadas como factores de riesgo o factores asociados al SMSL:

- La edad de máxima incidencia del SMSL coincide con el descenso de IgG materna y por tanto con un periodo más vulnerable a la infección⁽²⁰⁾.

- El hallazgo de cambios inflamatorios en el epitelio respiratorio es algo común en casos de SMSL. La infección vírica puede afectar al aclaramiento mucociliar y así favorecer la colonización bacteriana^(8,20).
- Mayor incidencia de SMSL en invierno.
- Predominio de SMSL y de infecciones en los primeros meses de vida en varones.
- Congruencia entre el mayor riesgo de una posición de sueño en prono, ya que dificulta el drenaje de secreciones hacia el esófago, agravada además por el mayor riesgo por la posibilidad de acostar a los bebés a dormir en superficies contaminadas⁽¹⁷⁰⁾. Además, en esta posición la temperatura de la mucosa nasofaríngea aumenta, llegando a 37-41°C, temperatura a la que se producen determinadas toxinas.
- La presencia de tabaquismo en el ambiente también es un factor agravante ya que la nicotina aumenta la letalidad de ciertas toxinas.
- Algunos estudios han encontrado mayor número de portadores de *S. aureus* en lactantes durante los 3 primeros meses de vida, siendo también este periodo el que registra una mayor incidencia de SMSL.
- La letalidad de las toxinas bacterianas puede incrementarse por la coexistencia con una infección viral.
- Las toxinas bacterianas pueden funcionar como superantígenos que ponen en marcha respuestas incontroladas del sistema inmune⁽¹⁶⁷⁾.
- La mayor vulnerabilidad a las infecciones de las víctimas de SMSL también puede venir inducida por la presencia de polimorfismos en genes que regulan la respuesta inmune⁽¹⁷³⁾, esto explicaría en parte la diferencia de incidencia de SMSL entre grupos poblacionales, ya que también existen variaciones entre la distribución de polimorfismos entre los diferentes grupos étnicos.

Otro hecho que apoyaría la hipótesis infecciosa es que tanto la lactancia materna como las vacunaciones son factores protectores frente al SMSL.

Para abordar la investigación de las causas directas de la muerte o bien los agentes coadyuvantes en el SMSL, es fundamental:

- Una completa entrevista a padres y cuidadores donde se recaba información sobre el estado del niño en las horas o días previos con relación a infecciones, antecedentes de infecciones severas, tanto en el niño como en otros familiares y vacunaciones.
- En cuanto a un estudio *postmortem*, cuando un caso de SMSL llega a urgencias se debe tratar como un enfermo grave, enfocado a determinar la causa de la muerte: analítica de

sangre completa con bioquímica y electrolisis, muestras de sangre, LCR y si es posible orina, para cultivo, bioquímica LCR, lavado nasofaríngeo para virus y bacterias, muestra para cultivo si existe lesión visible, radiografía de torax y otra de abdomen.

Todas las muestras deben tomarse con técnica estéril, enviarse en soportes adecuados, y conservarse en las condiciones y temperatura optima⁽⁸⁾.

Posteriormente, durante la autopsia, el patólogo completa el estudio histológico y microbiológico. En el caso de confirmar un agente infeccioso como causa de la muerte, podría ser debida también a una inmunodeficiencia por lo que se recomienda estudiar a los hermanos.

I.3.3 Patología Respiratoria / Otorrinolaringológica

La apnea es una patología respiratoria que se relaciona con la MSL. Estas apneas, pueden ser de origen neurológico (central) u obstructivo, aunque la apnea central es más frecuente en periodo de lactante que la apnea obstructiva. En ambos casos representan una expresión de patología respiratoria y otorrinolaringológica, que puede ocasionar EAL e incluso un SMSL. No así las hipopneas y las resistencias de vías aéreas superiores.

En el caso de las apneas obstructivas, siempre hay exclusivamente, un cese de flujo aéreo nasobucal, mientras que en las centrales, además de esto, se une ausencia de actividad de la musculatura respiratoria, (principalmente diafragma y músculos intercostales). Y por último en el caso de las mixtas se componen por una central seguida de otra obstructiva. Además, puede haber alteraciones prenatales en la maduración del sistema nervioso, sobre todo del sistema de la serotonina, que hacen al sistema respiratorio de los recién nacidos más vulnerables, lo que aumenta el riesgo de muerte súbita del lactante⁽¹⁷⁴⁾.

A la hora de definirla, algunos autores consideran que debe haber un cese del flujo de aire, al menos de 5 segundos, pero para otros que esta pausa respiratoria debe durar al menos 10 segundos. Además se debe cumplir que haya al menos 5 apneas en una hora y durante el estudio nocturno (8 horas de sueño) deben producirse al menos 30 episodios de apnea.⁽¹⁷⁵⁾

Estas apneas ocurren durante el sueño, por lo que es interesante conocer las fases del sueño.

- Fase No REM: se da un control de su respiración metabólico-automático, intervienen neuronas bulbares, y de la protuberancia de las que sale la vía eferente respiratoria, baja por el tracto retículoespinal hasta hacer sinapsis con las neuronas motoras de la médula cervical, que inervan los músculos respiratorios, de los corpúsculos carotídeos y aórticos

de los centros bulbares (vago y glosofaríngeo), de la protuberancia y del cortex. Esta fase se divide en las siguientes etapas:

- Etapa 1: estado de somnolencia, que dura unos minutos y es la fase de transposición entre la vigilia y el sueño.
 - Etapa 2: Sueño ligero, disminuye el ritmo respiratorio y cardiaco.
 - Etapa 3: Transposición al sueño profundo que dura 2-3 minutos.
 - Etapa 4: Sueño delta, sueño lento, profundo, del que cuesta mucho despertarse, dura aproximadamente 20 minutos y corresponde al 20% del tiempo total del sueño.
- Fase REM: o sueño paradójico. Se caracteriza por movimientos oculares debajo de los párpados. Es la fase en la que se producen los sueños. Durante esta fase existe un control respiratorio conductual, que incluye un control voluntario, recibe las influencias tónicas reticulares y las de los patrones respiratorios reactivos programados.

Durante la noche se van alternando ambas fases. El control de la respiración durante la vigilia es a la vez voluntario e involuntario, realizándose desde las células tronco-cerebrales (sistema reticular) de modo activador en la vigilia e inhibitorio durante el sueño.

En las vías aéreas superiores existe un aumento de las resistencias al flujo aéreo en la fase NREM y todavía más en la REM ⁽¹⁷⁵⁾.

Además, en los niños, el sueño cambia y se modifica continuamente, dependiendo del intervalo de edad:

Durante el primer mes de vida, el neonato presenta una sucesión de actividades que se denomina “ritmo biológico” que tiene una periodicidad de 3-4 h. Desde que el niño cierra los ojos se puede considerar que está dormido, y el sueño se divide en las dos fases anteriores. Después de unos 40-50 min de esta fase, el recién nacido pasa por un sueño tranquilo, que posteriormente se convierte en un sueño NREM, en la que el niño permanece en completo reposo, dando la sensación de dormir profundamente, y con respiración irregular. La duración de este sueño tranquilo es similar a la del sueño activo. El niño suele dormir 16-20 h al día, aunque no puede dormir muchas horas seguidas, teniendo 5-6 periodos de sueño diarios⁽⁸⁾.

En los niños de 1-2 meses cambia la forma de dormirse, dividiéndose en 4 fases (adormecimiento, sueño superficial, y las 2 fases de sueño profundo), el niño continúa realizando ciclos de 3-4 h relacionados con la comida.

En los 2-3 meses y gracias al núcleo supraquiasmático del hipotálamo que ayuda a regular los horarios del niño en función de sus distintas necesidades, el lactante comienza a

presentar periodos nocturnos de sueño, que primero son de 5 h, luego de 6 y así sucesivamente hasta llegar a las 10-12 h de sueño nocturno, adaptando el ritmo biológico de 24 h al ritmo solar, aprendiendo a asociar estímulos externos como son el ruido y la luz con la vigilia y el silencio y la oscuridad con el sueño.

A los 6-7 meses, se suele tener bien establecido el ciclo, vigilia-sueño, durmiendo unas 11-12 h, además se suelen realizar 3 siestas.

A medida que el niño va creciendo, hasta los 4-5 años, disminuyen las horas de sueño, sobre todo las diurnas⁽⁸⁾.

Las apneas obstructivas pueden darse por múltiples causas:

- a) Causas mecánicas: que van desde alteraciones anatómicas como atresia de coanas, alteración del tabique nasal, retrognatias, encefaloceles, anquilosis de la articulación temporomandibular, macroglosia, glosoptosis, paladar blando hipotómico, hipertrofia y aumento de tamaño de la úvula, hipertrofia del anillo de Waldeyer y tejido faríngeo redundante, entre otras. Por otro lado, afecciones nasales como rinitis infecciosas, pólipos nasales, abscesos retrofaríngeos, tumores y quistes faríngeos, laringo/traqueomalacia, membranas traqueales y laríngeas, estenosis traqueales, compresiones de la vía aérea, por ejemplo por cuerpos extraños y reflujo gastroesofágico.
- b) Malformaciones: hipoplasia del macizo facial, micrognatía, retrognatía, cavidad faríngea pequeña, cómo ocurre en el síndrome de Down, Pierre-Robin, Treacher-Collins, Klippel-Feil, Beckwith-Wiedemann, Rett, entre otros.
- c) Patología neuromuscular: atrofia muscular espinal, miopatías, miastenias, alteraciones motoras de la deglución y de los músculos espinal, miopatías, miastenias, alteraciones motoras de la deglución y de los músculos faríngeos, parálisis de cuerdas vocales, hiperreflexia vagal, postcirugía mediastílica con afectación de nervios frénicos.
- d) Patología endocrina: hipotiroidismo, síndrome de Prader-Willi.
- e) Patología infecciosa: bronquitis por VRS, tosferina, botulismo y mononucleosis.
- f) Alteraciones anatómicas de la columna y del torax, escoliosis.
- g) Patología crónica pulmonar: displasia broncopulmonar, fibrosis quística.

Las apneas de origen central están causadas por lesiones del cerebro o troncoencéfalo⁽¹⁷⁵⁾⁽¹⁷⁶⁾:

- a) Síndrome de Ondine (hipoventilación alveolar central).

- b) Malformación tipo Arnold-Chiari, síndrome de Klippel-Trenaunay, síndromes con siringomielia o siringobulia.
- c) Miopatías: miastenia gravis, distrofia miuscular de Duchernne.
- d) Epilepsias.
- e) Encefalopatías mitocondriales como déficit de carnitina y déficit de acil-Co A deshidrogenasa de cadena media.
- f) Otros.

A nivel de sintomatología, se pueden diferenciar entre síntomas diurnos y nocturnos.

Entre los diurnos, se pueden presentar desde asintomáticos hasta dificultad para la respiración, que empeora con las infecciones respiratorias y rinolalia. Puede existir cierto retraso en el desarrollo psicomotor en los lactantes, suelen ser más irritables y tener mas dificultades para la respiración, por lo que suelen hacer tomas más cortas y más frecuentes. Tambien se produce un retraso pondero-estatural, por disminución de la secreción de hormona de crecimiento, al faltar los periodos de sueño III y IV del sueño NREM, causado por el gran numero de veces que se depiertan por la noche aumentando el consumo calórico.

El grado de obstrucción puede ser tan grave que puede afectar al medio interno, ocasionando acidosis respiratoria con hipercapnia, hipoxia y, si esto se mantiene en el tiempo, pueden tener hipertensión pulmonar secundaria e incluso cor pulmonale.

Como síntomas nocturnos, hay mayor trabajo respiratorio, tiraje e incluso movimientos paradójicos del torax que, en lactantes muy inmaduros, puede ocasionar deformidades de las costillas y del esternón, producen ronquidos y ruidos respiratorios de las vías altas, tanto en inspiración como en espiración y a veces tienen cianosis perioral.

Durante el sueño se puede presentar sudoración, por el esfuerzo que requiere el trabajo de la respiración. Suelen darse posturas de hiperextensión del cuello, para mejorar la apertura de la vía aérea. No existen signos de inicio a fin de las apneas, aunque suelen estar acompañadas de alteraciones del ritmo cardiaco (bradicardia, bloqueo A-V y taquicardia al final de la apnea). La hipertrofia de adenoides y amígdalas no aumenta la frecuencia de apneas, pero si en duración.

Se pueden tratar estas apneas mediante tratamiento farmacológico y apoyo mecánico y quirúrgico. En este tratamiento farmacológico destacan los antagonistas de la serotonina ya que la 5-HT que juega un papel crucial en la respiración. Las xantinas, sobre todo la cafeína, actua como estimulante del sistema central, pero presenta algunos efectos como pueden ser taquicardias, agitación y vomitos. Tambien se pueden usar medroxiprogesterona, protriptilina y clomipramina que inhiben la fase REM del sueño. En pacientes con patología pulmonar

crónica se ha mostrado eficaz la oxigenoterapia y la ventilación mecánica no invasiva domiciliar que se inicia en patología obstructiva de la vía aérea alta como síndromes malformativos craneofaciales, laringomalacia y SAOS, usándose la CPAP y BIPAP⁽¹⁷⁵⁾.

I. 3.4 Patología Neurológica

Entre las múltiples patologías que pueden estar asociadas, tanto a SMSL como a EAL, se encuentra la patología neurológica y esta, a su vez puede ser muy heterogénea; desde malformaciones cerebrales, tumores o hematomas diferidos por traumatismos craneales hasta enfermedades metabólicas, neuromusculares o la epilepsia ⁽¹⁷⁸⁾ que se resumen en la siguiente Tabla 11.

| |
|---|
| EPILEPSIA |
| -Síndrome de Dravet (mutación <i>SCN1A</i>) -Epilepsias generalizadas con crisis tónico-clónico -Epilepsias focales |
| TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS |
| -Espasmos del sollozo -Hiperekplexia |
| TUMORES SISTEMA NERVIOSO |
| -Tumores vasculares -Ependimoma -Oligodendroglioma |
| NEURODERMATOSIS |
| -Esclerosis tuberosa -Neurofibromatosis |
| MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO |
| -Chiari tipo I/II -Síndrome de Joubert -Malformaciones del desarrollo cortical y arterio-venosas -Alteraciones estructurales del troncoencéfalo |
| ENFERMEDADES METABÓLICAS |
| -Encefalomiopatías mitocondriales -Trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos -Glucogénesis tipo V -Mutaciones en el ADN mitocondrial en pacientes oligosintomáticos |
| ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES |
| -Miopatías congénitas/ Sdrs. miasténicos -Distrofia muscular tipo Fukuyama |

| |
|---|
| -Botulismo infantil |
| OTROS |
| -Displasias esqueléticas |
| -Traumatismos craneoencefálicos o medulares altos |
| -Síndrome de Ondine |

Tabla 11. Patología neurológica asociada al SMSL

El interés en la investigación del troncoencefálico en el SMSL comenzó con los hallazgos de Naeye, quien informó de astrogliosis en esta región en el 50% de los casos de SMSL, con la hipoxia considerada como la causa subyacente. Sobre la base de estas observaciones, otras investigaciones se enfocaron hacia la investigación de neurotransmisores en las vías relacionadas con el tronco encefálico, particularmente aquellas ubicadas en el bulbo raquídeo, que controla la respiración, la quimiosensibilidad, la función autónoma y la excitación⁽¹⁷⁹⁾.

Existen evidencias suficientes de que ciertos tipos de SMSL están asociados con alguna forma de disfunción neutra o sistemática subyacente en el control homeostático medular⁽¹²⁾. Se cree que estas disfunciones pueden perjudicar las respuestas críticas a los sucesos que sean una amenaza para la vida como la hipoxia, hipercapnia, y asfixia durante periodos de sueño y esto es lo que se denomina “Hipótesis del tronco encefálico”. Esto se basa en la evidencia de que este órgano el tiene un papel crucial en el control respiratorio, cardíaco y de la presión circulatoria, igual que en la quimiosensibilidad, termorregulación y modulación de los reflejos de las vías respiratorias superiores, en especial durante el sueño. Algunas investigaciones sobre defectos en el control medular, en las que se ha determinado alguna disfunción del tronco encefálico en los bebés víctimas de SMSL, en estos casos se ha detectado una autoresucitación alterada (jadeo), patrones respiratorios anormales y apnea obstructiva episódica durante el sueño, disfunción autonómica (taquicardia / bradicardia episódica, variabilidad anormal de la frecuencia cardíaca) y déficit de excitación⁽¹²⁾.

La respiración surge como una función fisiológica espontánea y autónoma crucial para la vida que se regula por los niveles de oxígeno, dióxido de carbono y pH en el torrente sanguíneo y está controlado por señales neuronales generadas en el bulbo raquídeo y este a su vez se regula por aminoácidos que actúan como una señal primaria neuroquímica y, existen múltiples sistemas amino y péptido neurotransmisores y neuromoduladores⁽¹⁸⁰⁾. No es algo extraño que surjan problemas respiratorios durante la infancia, pero, del mismo modo, estos se superan mediante la evolución de los sistemas de defensa, con respuestas integradas a nivel

neuroanatómico y neuroquímico. En condiciones normales, la hipercapnia o la hipoxia, estimulan al bebé para que se produzcan mecanismos de defensa respiratoria y motora, incluidos suspiros, tos, apertura de los ojos, elevación o inclinación de la cabeza y llanto, para provocar la respuesta⁽¹⁸¹⁾, y es esta respuesta durante el sueño lo que hace que se supere con éxito el problema respiratorio y restablece la red al estado respiratorio "eupneico" normal, y una característica clave para el desarrollo del control de la respiración en los recién nacidos.

Cuando se da un fallo, el estado de respiración normal cambia a jadeo, que es un fuerte indicador de exposición a la hipoxia. Si el oxígeno está disponible durante el jadeo, la recuperación del fallo respiratorio todavía es posible mediante la "autoresuscitación", donde se consigue una recuperación completa y rápida de la función de todos los órganos. Sin embargo, el jadeo y la autoresuscitación son las defensas finales para superar los problemas respiratorios, en el caso de fallen ambos se produce la imposibilidad de restaurar los niveles de oxígeno en la sangre con la pérdida del impulso de la frecuencia cardíaca⁽¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾, en este caso el bebé experimentará más tensión respiratoria, no podrá superar la crisis respiratoria y sucumbirá rápidamente a la muerte⁽¹⁸⁴⁾.

También se ha observado que estos bebés víctimas de SMSL pueden tener una capacidad marcadamente reducida para voltear la cara o levantar la cabeza de un microambiente peligroso, además de una habilidad reducida para producir una actividad adecuada de la musculatura respiratoria⁽⁵²⁾⁽¹⁸⁴⁾. Igualmente, los estudios de bebés que sucumbieron a SMSL mostraron una disminución de las reacciones espontáneas e inducidas durante el sueño, presentaban patrones alterados de sueño, y presentan apneas obstructivas o mixtas significativas asociadas con respuestas autonómicas alteradas, y esto sugiere que hay un defecto subyacente en el control de tales mecanismos en los niveles subcelulares⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾. Otros estudios han indicado que los episodios de SMSL, pueden no ser siempre repentinos, sino que la muerte puede estar precedida por ciclos episódicos de taquicardia, bradicardia o apnea en horas, días, antes del evento letal y esto se ve respaldado por los marcadores de hipoxia tisular crónica, que incluyen la gliosis del tronco encefálico⁽¹⁸⁸⁾⁽¹⁸⁹⁾, la deposición de proteína precursora de β -amiloides y la apoptosis.

Los neuroquímicos son mediadores de los procesos sensoriales, motores, integrales y modulares, del sistema respiratorio, incluyendo los múltiples neurotransmisores y neuromoduladores. El sistema respiratorio es controlado por el balance y las acciones específicas de estos sistemas neurotransmisores y neuromoduladores, que desempeñan diversos roles en la regulación de la amplitud y frecuencia del ritmo respiratorio, y estos se activan desde el sistema nervioso central⁽¹⁹¹⁾. Este mecanismo funciona mediante modificaciones de las

membranas y de las propiedades sinápticas de las neuronas generadoras de ritmo, al alterar su actividad durante diferentes estados, particularmente la hipoxia. La acción neuroquímica está determinada por la modulación e interacción concurrentes entre sí, y cualquier deficiencia en una será compensada de inmediato por la acción de otros⁽¹⁹²⁾.

Por lo tanto, las diferentes redes probablemente se adaptan a los cambios en la expresión del neurotransmisor y neuromodulador al alterar la concentración de otros neuroquímicos liberados de forma endógena⁽¹⁹³⁾.

Como se ha comentado, la vulnerabilidad subyacente en niños víctimas de SMSL se cree que se caracteriza por anomalías en las múltiples redes neurotransmisoras en el bulbo raquídeo que controlan estos mecanismos homeostáticos críticos. De hecho, las anomalías en varios factores neuroquímicos del tronco encefálico, incluyen catecolaminas, neuropéptidos, indolaminas (principalmente serotonina y sus receptores), aminoácidos (principalmente glutamato), factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento neurotrópico del cerebro, y algunos sistemas de citocinas, se han observado en estos niños fallecidos por SMSL⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽¹⁷³⁾¹⁹³⁻¹⁹⁷.

Si bien la hipótesis del "transmisor múltiple" para el SMSL reconoce que existen una serie de anomalías neuroquímicas, que no se limitan a un solo sistema, como responsables de los fallos de los mecanismos de protección para contrarrestar los desequilibrios homeostáticos que afectan a un bebé dormido.

Sistema Serotoninérgico Medular.

Sin embargo, la investigación más convincente y reproducible hasta la fecha se centra en la hipótesis de que el SMSL se debe a un trastorno del desarrollo de los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos medulares y relacionados que ocurre, prenatalmente pero ejerce sus efectos en el período posnatal⁽¹⁹³⁾⁽¹⁹⁸⁾⁽¹⁹⁹⁾. De entre estos, la serotonina (5-HT) es una de las varias monoaminas biológicas ubicadas en terminales axónicas específicas que tienen un papel clave en el sistema de activación reticular dentro del cerebro de los mamíferos y están involucradas en múltiples funciones fisiológicas, entre ellas destaca como un regulador clave de los sistemas de control homeostático del cerebro, incluido el control de las vías aéreas superiores, ventilación y jadeo, control autónomo, termorregulación, quimiosensibilidad, excitación y plasticidad inducida por hipoxia⁽³¹⁾⁽²⁰⁰⁾.

Se han documentado múltiples anomalías serotoninérgicas en niños víctimas de SMSL de diversos orígenes étnicos, sociales y culturales, y estas anomalías involucran al tronco encefálico. Otro factor regulador que tiene una función en la modulación de las funciones

homeostáticas del ritmo respiratorio, la integración del control cardiovascular o los reflejos ante la hipoxia, es el llamado neuropéptido Sustancia P⁽²⁰²⁻²⁰⁴⁾ (SP). Con respecto a la patogénesis del SMSL, la presencia de disfunción medular de 5-HT dentro de regiones críticas del tronco encefálico, puede estimular una respuesta compensatoria por SP o puede tener efectos adversos en la neurotransmisión de SP dentro del mismo núcleo medular. Por lo tanto, la retirada o la alteración de la combinación de control homeostático llevada a cabo por 5-HT y SP dentro del tronco encefálico infantil en desarrollo, podría contribuir a la disfunción de la red en determinados casos de SMSL. Esto puede explicar la incapacidad de un bebé con SMSL para ejecutar respuestas apropiadas a los cambios que amenazan la vida durante el sueño.

El desarrollo del control respiratorio es complejo y comienza temprano en la gestación, y la red respiratoria experimenta un refinamiento y ajuste extenso después del nacimiento para alcanzar niveles de madurez de adultos. Los humanos experimentan un largo periodo de gestación y un prolongado periodo de maduración postnatal, durante este tiempo los bebés son vulnerables a un gran número de factores ambientales, que pueden exponerlos a estímulos nocivos, como hipoxia, hiperoxia y/o toxinas potenciales⁽²⁰⁴⁾⁽²⁰⁵⁾.

Los eventos adversos durante este "período crítico de desarrollo" pueden dar lugar a alteraciones a largo plazo de la estructura y función de la red respiratoria.

Durante el nacimiento se activa una cascada de factores neurotransmisores, neuromoduladores y de sus receptores que actúan como señales del desarrollo. Después del nacimiento, el sistema respiratorio opera en condiciones de alerta, con un incremento de la excitabilidad. Si se analiza la incidencia de SMSL, el 90% de las muertes ocurren en los 6 primeros meses de vida⁽²⁰⁷⁾, y el pico se produce entre los 2 y 4 meses de edad, lo que coincide con el periodo de desarrollo de la red respiratoria del tronco encefálico en el que las capacidades de un bebé para responder y vencer los problemas respiratorios disminuyen. Sin embargo, cuando se dan cambios en la expresión y actividad de los neurotransmisores y neuromoduladores durante el desarrollo del cerebro, estos pueden hacer al niño más vulnerable frente a un episodio de SMSL. Identificar las anomalías y cuando ocurren estas señales neuroquímicas en el tronco encefálico es necesario para entender este periodo crítico, y poder actuar de manera preventiva.

Además de estas anomalías en los sistemas de control troncoencefálico, existen otras enfermedades neurológicas que también pueden asociarse al SMSL.

1.3.4.1 Epilepsia.

Los pacientes con epilepsia pueden fallecer súbita e inesperadamente sin una causa clara; esto es conocido como SUDEP (*Sudden unexpected death in epilepsy*). Se han detectado como posibles factores de riesgo, el inicio de la epilepsia a una edad temprana, las crisis tónico-clónicas generalizadas, la falta de supervisión por un adulto y la posición en prono⁽²⁰⁷⁾⁽¹⁷⁸⁾.

Una de las Epilepsias del lactante que más se ha asociado al SUDEP es el síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica severa del lactante. La prevalencia de mortalidad es del 5-20%, bastante más alta que en el resto de epilepsias, y aproximadamente en un 50% de los casos esta se debe a SUDEP. No se ha encontrado relación entre el número de antiepilépticos utilizados ni la frecuencia de las crisis con la muerte súbita⁽²⁰⁹⁾.

El mecanismo de la muerte súbita puede estar relacionado con alteraciones a nivel de los canales de sodio, puesto que en el 70-80% de este síndrome se encuentra mutación en el gen *SCN1A*, que regula el canal del sodio y que está asociada también a la muerte súbita, lo mismo ocurre con el gen *MECP2* y el síndrome de Rett⁽²¹⁰⁾, y estos genes también son responsables de arritmias cardíacas como el QT largo, o el Brugada, por lo que se expresan doblemente, en el corazón y el cerebro, por lo que sería recomendable que se realizara valoración cardíaca, respiratoria y autonómica a estos niños en riesgo.

1.3.4.2 Trastornos Paroxísticos No Epilépticos.

La mayoría de trastornos paroxísticos no epilépticos que acontecen en la etapa del lactante son procesos benignos que no conllevan ningún riesgo para el niño, pero alguno de estos eventos puede producir anoxia cerebral y simular episodios aparentemente letales como son los espasmos del sollozo pálidos. Este episodio suele aparecer a partir de los 6 meses, y puede parecer un EAL, el lactante no puede romper a llorar y pierde el conocimiento con palidez e hipotonía, esto produce una anoxia cerebral por aumento de la respuesta cardioinhibitoria y asistolia. Otro evento es la *hyperekplexia* neonatal, un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por una respuesta de sobresalto exagerada y rigidez corporal intermitente. Su pronóstico es benigno, pero se han descrito casos de muerte súbita debida a espasmos severos⁽²¹¹⁾.

1.3.4.3 Tumores.

Esta es una causa rara de muerte súbita, hayandose en estudios anatomopatológicos *postmortem*, en su mayoría del SN o del corazón, con una incidencia de 0,5-1% de los casos⁽²¹²⁾. En el caso de tumores cardiacos, la muerte suele darse por obstrucción del flujo ventricular o por provocación de arritmias. En el caso del sistema nervioso, la muerte puede darse por crisis epiléptica, hemorragia con efecto de masas, hidrocefalias obstructivas o afectación directa del centro respiratorio⁽¹⁷⁸⁾, pero la muerte súbita es muy rara ya que en estos casos se presentan síntomas de larga evolución. Los tumores más comunes son los vasculares, el ependimoma u oligodendroglioma, neurodermatosis.

1.3.4.4 Malformaciones del Sistema Nervioso.

Se han detectado malformaciones capaces de producir muerte súbita de un lactante, de apariencia sana, como las malformaciones de Chiari tipo I y tipo II. Malformaciones del tronco encefálico, del desarrollo cortical, y malformaciones arterio-venosas y las anomalías estructurales del tronco cerebral⁽²¹³⁾.

1.3.4.5 Enfermedades Neuromusculares

Se han detectado síndromes miastenicos congénitos que pueden causar muerte súbita, se cree que debido a la presencia de apneas episódicas desencadenadas por fiebre o excitación y asociadas a defectos en la acetilcolina⁽²¹⁴⁾, también miopatías congénitas que tuvieron un fallo respiratorio súbito no relacionado con su debilidad muscular no progresiva⁽²¹⁵⁾. Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama, que se caracteriza por una distrofia muscular presente al nacimiento y asociada a malformaciones del desarrollo cortical y alteración a nivel de los tractos córtico-espinales, cambios neuronales que pueden producir fallos en el control respiratorio asociados a la muerte súbita.

1.3.4.6 Otros

La muerte súbita puede aparecer por la compresión cérvico-medular debida a displasias esqueléticas. Cuando viene ocasionada por traumatismos craneales se desencadena por hemorragias o hematomas subdurales, que pueden pasar desapercibidos en primera instancia. Otra causa es el síndrome del niño zarandeado, que en apariencia pasa por muerte súbita pero los estudios anatomopatológicos y una adecuada anamnesis a los familiares en busca de posibles malos tratos nos harán sospechar este cuadro.

Otro síndrome descrito es el de hipoventilación alveolar congénita o síndrome de Ondine, que se caracteriza por un fallo en la regulación autonómica de la respiración produciendo una depresión del centro respiratorio durante el sueño.

La patología neurológica es el origen de muchos casos de episodios aparentemente letales y, en menor medida, de muerte súbita del lactante. Ante un niño que ha sufrido un EAL, se recomienda realizar una serie de exámenes complementarios para realizar un diagnóstico diferencial y descartar patologías importantes. En la tabla 12 se describe un resumen diagnóstico de la patología neurológica⁽¹⁷⁸⁾.

INICIO

- Hemograma y bioquímica sanguínea que incluya glucosa, CPK y transaminasas
- Electroencefalograma y vídeo EEG
- Ecografía cerebral
- Estudio metabólico: Amonio, Lactato. Lactato/piruvato

SITUACIONES COMPLEJAS

- Electroencefalograma durante el sueño
- Resonancia Magnética cerebral y medular
- Electromiograma
- Biopsia muscular
- Estudio metabólico: Acilcarnitinas, Ácidos orgánicos en orina, Lactato en LCR

Tabla 12 Resumen estudio diagnóstico de la patología neurológica

I. 3.5 Patología Digestiva

La patología que más frecuentemente se da en los primeros meses de vida y que más se ha relacionado con el SMSL es el reflujo gastroesofágico (RGE), aunque principalmente es un hecho fisiológico y autolimitado que se corrige antes del año de edad. Sin embargo, su amplia incidencia en lactantes, y la relación con vías aéreas superiores, ha hecho que se haya considerado que el RGE juega un papel etiopatogénico en el SMSL, los episodios aparentemente letales (EAL) y la apnea, pero hay estudios a favor y en contra de su papel etiológico, por lo que debe diagnosticarse y tratarse.

Como argumento a favor de esta implicación del RGE en el SMSL, el hecho de que ambas entidades se presentan por debajo de los 6 meses⁽²¹⁶⁾. El reflujo gastroesofágico es más frecuente durante la fase de sueño activo (REM), durante esta fase del sueño están disminuidos los episodios de succión-deglución no nutritiva, el despertar y la autorresucitación, produciéndose el mayor número de apneas, y es más probable que se pueda producir la MSL.

Hay estudios que reflejan que tanto el RGE primario como secundario fueron el factor causal de EAL en un 4,8%⁽²¹⁷⁾.

En contra está el hecho de que la gran mayoría de los niños menores de cuatro meses tienen RGE prácticamente fisiológico sin que condicione ninguna patología. El reflujo empeora con la posición de supino, y sin embargo la MSL disminuye en dicha posición, no habiéndose registrado ningún tipo de factor de riesgo asociado con ella. Los niños que presentan RGE severo, con patologías respiratorias importantes, nunca presentaron apneas o situaciones que se puedan relacionar con la MSL. Otros estudios hablan del papel protector del reflujo gastroesofágico para el SMSL al aumentar el número de despertares⁽²¹⁸⁾.

Se tuvieron evidencias de que salvo un pequeño número de casos, la presencia de contenido gástrico como hallazgo en las autopsias no era significativa, por lo que el RGE descartó como factor etiopatológico⁽²¹⁹⁾. Pero a través de la hipótesis de triple riesgo, se ha vuelto a considerar el RGE como uno más de los posibles factores de riesgo, capaz de desencadenar el SMSL, a través de los quimiorreceptores laríngeos, cuyo estímulo por el material refluido hacia la faringe superior daría lugar a una apnea prolongada que condiciona hipoxia y puede producir la muerte si no funcionan bien sus mecanismos de despertar y autoresucitación. Si en el momento en que ocurre este episodio, alguien se da cuenta de la situación del niño, puede sacarle de ella mediante estimulación o reanimación más o menos avanzada según el tiempo de apnea/hipoxia y subsiguientes cambios metabólicos producidos con lo que nos encontraremos ante un EAL.

En relación al reflujo y la posición en la cuna, desde el Grupo de Trabajo de MSI de la AAP, se han hecho varias afirmaciones:

1. Contrariamente a lo que se cree, hay evidencias clínicas y experimentales que demuestran que los niños que vomitan tienen un mayor riesgo de ahogarse si duermen en prono.
2. No hay evidencia de un aumento de aspiraciones o de vómitos a partir de la recomendación de que los bebés deben dormir boca arriba.
3. A pesar de que siempre se nos ha informado que es menos frecuente el reflujo gastroesofágico en la posición prono, no se aprecia un aumento de muertes de niños atribuibles a aspiración con el cambio de posición para dormir.

Lo que sí parece quedar constatado en los estudios es que tiene un mayor efecto protector la posición en supino en los lactantes durante el sueño, la importancia del RGE como factor etiológico y, parece tener también relevancia el uso del chupete, como factor protector, una vez establecida la lactancia materna, hasta el año, ya que durante su uso los niños tienen

un patrón de sueño más superficial aumentando los despertares y los episodios de succión-deglución no nutritiva que favorece el aclaramiento esofágico si existiera reflujo⁽²¹⁹⁾.

El reflujo gastroesofágico ocurre en cualquier individuo sano de forma esporádica, sobre todo en el periodo postprandial. Sucede en un porcentaje muy elevado, en los lactantes menores de 4 meses y es secundario a la incontinencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y/o a la dismotilidad gastrointestinal superior. Tiene una prevalencia del 8-18% población infantil. El hecho de que presente una mayor frecuencia en las primeras semanas de vida, sugiere una inmadurez en el desarrollo de la regulación funcional del EEI, que puede ser el mismo mecanismo que subyace en la MSL, en relación con el control autonómico de la respiración y función vasomotora.

El RGE primario funcional, es el que presentan la mayoría de los niños, y que les facilitan regurgitaciones, sin afectar al estado general y se corrige de forma espontánea entre los 6 meses y el año. En el patológico primario, el material refluído produce síntomas que pueden ser digestivos y extradigestivos y se deben a lesiones locales en el esófago y/o en vías respiratorias, microaspiraciones, entre otros. Como RGE secundario se consideran todos los procesos que cursan con vómitos⁽²¹⁹⁾.

En la tabla 13 se muestran los síntomas de la enfermedad por reflujo.

DIGESTIVOS

- Rechazo de tomas. Alteraciones del desarrollo
- Vómitos. Hematemesis
- Esofagitis. Disfagia. Estenosis esofágica

EXTRADIGESTIVOS

- Apnea. EAL
- Tos crónica. Estridor. Laringitis
- Neumonía aspirativa. Broncoespasmo.
- Alteraciones posturales: Sdr. Sandifer, Tortícolis.

Tabla 13. Síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se debe investigar el diagnóstico en lactantes que presentan un EAL, con síntomas sugestivos de reflujo, para establecer la relación con apneas; también hay que valorar el tránsito digestivo alto para descartar malformaciones anatómicas y la pHmetría/impedancia para cuantificación de episodios. Los test inmunológicos y características de la pHmetría pueden sugerir alergia a proteínas de leche de vaca como causante del reflujo secundario⁽²²⁰⁾. El Tránsito Digestivo Superior (TDS), se realiza para detectar anomalías anatómicas, pero es poco

específico para diagnosticar y evaluar la cuantía del reflujo. La pHmetría intraesofágica se aplica a lactantes con EAL importantes y con apneas repetidas. La impedanciometría, que es una técnica basada en el registro de los cambios de impedancia esofágica originados por el material refluído, la manometría esofágica, gammagrafía o la endoscopia.

El manejo diagnóstico y terapéutico del RGE va a depender de la historia clínica del paciente, y se puede clasificar en función de la gravedad.

1-Niños que consultan por dificultades en relación con la alimentación que se manifiestan como episodios de apnea, asfixia con o sin cianosis, en relación con la ingesta, regurgitaciones o vómitos. En este caso se valora un estudio de la deglución o tránsito digestivo alto. En el caso de que se sospeche que el RGE es el causante de disfagia se valorará el tratamiento farmacológico con inhibidores de la secreción ácida y domperidona.

2-Niños que presentan apneas de repetición durante el sueño, con o sin sintomatología de reflujo, sobre todo si son obstructivas o mixtas, y no existe una causa que lo justifique. En este caso se debe realizar registro de polisomnografía con impedancia/pHmetría, además de tránsito digestivo alto. El tratamiento implica antiácidos y monitorización domiciliaria. Habitualmente se podrá retirar la medicación en 2-3 meses.

3-Niños que sufren Episodio Aparentemente Letal, que precisaron estímulo vigoroso para recuperarse o reanimación, con o sin sintomatología específica de reflujo, ya que en ellos es importante tratar cualquier factor de riesgo presente. Deberán ingresar para estudio y observación, se hará el primer nivel de estudio con neumocardiograma durante 24-48 horas. Estos casos constituyen los episodios aparentemente letales EAL genuinos, se llevará a cabo el primer nivel de estudio, con una valoración cuidadosa de todas las etiologías posibles para determinar que pruebas se realizan en segundo nivel ⁽²¹⁹⁾, ver tabla 14.

PRIMER NIVEL.

- Monitorización hospitalaria
- Hemograma, Bioquímica, Iones, Glucemia, PCR
- Función hepática
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma

SEGUNDO NIVEL

- Tránsito digestivo superior.
- Estudio de la deglución
- Ph metría / Impedancia esofágica
- Frotis para VRS y Bordetella Pertruis
- Polisomnografía
- EEG
- Ecografía cerebral
- Despistaje metabolopatías

Tabla 14 Protocolo de estudio en pacientes que han sufrido un EAL

Se ha recomendado en algún caso la eliminación de la proteína de la leche de la vaca, en niños con alergia IgE y no IgE mediada.

A nivel de tratamiento farmacológico, se emplean antisecretores como los anti H2, inhibidores de bomba de protones, y procinéticos como la domperidona. Y a nivel postural es beneficioso mantener al niño incorporado algún tiempo después de las tomas, e intentar que no degluta mucho aire mediante el uso de tetina adecuada, esperando a que lo expulse durante y después de las tomas. Pese al reflujo, la posición para acostar al niño es decúbito supino, desaconsejando el decúbito lateral, se pueden semi-incorporar algún tiempo después de las tomas con el fin de mantener el esófago algo más elevado que el estomago y, aunque la posición prono parece disminuir el numero de episodios de RGE, se demuestra que la protección de la vía aérea superior se ve más comprometida durante el sueño activo en la posición prono, por lo que la supina sigue siendo más indicada⁽²²¹⁾. Tampoco se recomienda mantenerle sentado en portabebés ni sillitas, porque esta posición con la cintura doblada aumenta el reflujo. También existe tratamiento quirúrgico que se usa de manera excepcional y solo si las demás terapias fracasan.

I. 3.6 Patología Inmunoalérgica

Según lo que se ha llamado el “triángulo fatal” de la MSL, se debe tener en cuenta la concurrencia de tres condiciones indispensables para el fallecimiento del lactante⁽²²⁾:

- Predisposición genética
- Vulnerabilidad en el desarrollo del sistema nervioso central y del sistema inmune.
- Factor desencadenante.

En este último factor se puede incluir la hipoxia crónica, infecciones víricas, toxinas bacterianas, los estados inflamatorios, alteraciones bioquímicas, anomalías genéticas (mutaciones y polimorfismos genéticos) involucrados en el metabolismo y en el sistema inmune⁽⁸⁾.

Aproximadamente el 50% de las víctimas de SMSL presentan en el momento del fallecimiento un cuadro infeccioso (generalmente respiratorio o gastrointestinal)⁽¹⁷²⁾⁽²²¹⁾, poniendo de manifiesto la activación del sistema inmune, hiperestimulación del sistema inmunitario mucoso y, la presencia de respuestas inflamatorias anómalas⁽⁵³⁾⁽²²²⁾⁽²²³⁾. En las necropsias de niños fallecidos se muestra una densidad elevada de macrófagos y eosinófilos pulmonares y cifras elevadas de linfocitos T y B⁽²²⁵⁾, en estos casos también se ha detectado un mayor número de inmunocitos IgM en la pared traqueal, así como un mayor número de inmunocitos IgA en la mucosa duodenal⁽¹²⁾. Además, se ha informado un mayor número de leucocitos estromales CD45, así como una expresión epitelial intensificada de el antígeno-antígeno D (HLA-DR) y el componente secretor, y una mayor expresión de HLA clase I y II en las glándulas salivales⁽²²⁶⁾. Todas estas observaciones confirman que esta estimulación lleva asociado un aumento de síntesis de citoquinas que, a su vez, activarían el sistema inmune y posteriormente deprimirán el centro respiratorio.

En el SMSL se ha evidenciado una mayor presencia bacteriana. Se ha visto que existe una mayor prevalencia de *S. aureus* en la flora nasofaríngea de sujetos víctimas de SMSL, y en las muestras del tracto intestinal se ha demostrado que el *S. aureus* podría contribuir al SMSL a través de interacciones sinérgicas con otras especies colonizadoras, en particular *E. Coli*⁽¹⁶⁷⁾. Esta bacteria coloniza el intestino de los recién nacidos durante los primeros días de vida, y se evidencia una mayor tasa de detección con una mayor variedad de serotipos en los casos de SMSL⁽¹⁶²⁾⁽²²⁶⁾. Además, se ha detectado el antígeno *H. pylori* tanto en las heces en el SMSL como en muertes por infecciones⁽⁸⁵⁾. En resumen, es plausible que las toxinas bacterianas comunes, junto con una infección viral, puedan causar el SMSL en un bebé vulnerable⁽²⁰⁾.

También hay varios estudios que indican que las infecciones por virus pueden desempeñar un papel en el SMSL, y se han aislado tasas más altas de virus en muestras de casos de SMSL. La implicación de los virus puede ser directa, por inducción de una tormenta de citoquinas tras la infección viral, o indirecta, a través de interacciones sinérgicas con factores de virulencia bacteriana y/o polimorfismos inmunorreguladores. Sin embargo, hasta ahora, no se ha encontrado ningún virus respiratorio único en una alta proporción de casos de SMSL, sino una variedad de virus^(228–230).

En muchas víctimas del SMSL se evidencia una hiperactivación del sistema inmune, que condiciona una mayor vulnerabilidad que podría atribuirse a deleciones parciales en el gen del factor C4 del complemento. Esto se presenta hasta en el 20% de individuos de raza caucásica, y condicionaría una respuesta inmune subóptima, con dificultades para neutralizar al agente patógeno⁽²³¹⁾.

El término citoquinas define un amplio grupo de pequeñas proteínas no estructurales involucradas en las señales celulares, incluidas en esta familia se encuentran las interleuquinas (IL), interferons (IFN) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Estas, actúan sobre las células objetivo al unirse a receptores específicos, desencadenando así vías de transducción de señales dentro de la célula. Estas citoquinas se producen en cascada y actúan en secuencia, como parte de una compleja red de coordinación. Estas juegan un papel importante en el sistema inmune mediante la regulación del inicio, intensidad y duración de la respuesta inmune. Las citoquinas se dividen en dos grupos, de acuerdo a sus funciones: Las citoquinas pro-inflamatorias son aquellas que favorecen la inflamación, las principales responsables de la aparición temprana de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, y TNF- α . Las citoquinas antiinflamatorias contrarrestan diversos aspectos de la inflamación, incluida la producción de actividades proinflamatorias, dependiendo de la situación. Muchas de ellas pueden actuar como pro o anti-inflamatorias dependiendo de la situación. El balance entre estas determina el efecto neto de la respuesta inflamatoria y la homeostasis de la citoquina alterada deshabilita la función adecuada del sistema inmune.

Son muchas las pruebas que indican que, tanto el riesgo de adquirir infección, como el riesgo de desarrollar complicaciones graves, están determinados por factores genéticos del huésped⁽²³²⁾. Estos factores genéticos incluyen defectos de un solo gen con graves consecuencias, pero también variantes genéticas con efectos sutiles sobre la regulación y la función del sistema inmune. La producción anormal de citoquinas puede contribuir a procesos patológicos, y está implicada en la patogénesis de diferentes enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

En lactantes, la presencia de hipoxia crónica en periodos infecciosos/inflamatorios, libera grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias (“tormenta de citoquinas”)⁽²³³⁾, constituyendo, en caso de que su producción no esté controlada, una potencial fuente de daño tisular. Estas citoquinas proinflamatorias regulan a la baja la expresión génica del citocromo p-500 y de otras enzimas relacionadas con la síntesis de ARNm, la expresión proteica y la actividad enzimática, afectando así a al metabolismo de varias sustancias lipofílicas endógenas, como esteroides, vitaminas liposolubles, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, y contribuyendo al daño tisular⁽⁸⁾. Se cree que el edema pulmonar y las hemorragias petequiales que se observan con frecuencia en casos de SMSL, pueden ser el resultado de fugas capilares ocasionadas por la IL-2 y el IFN α , de la hipoxia crónica, a través de la liberación de mediadores proinflamatorios como IL-1 α , IL- β e IL-6, de la sobrecarga de los sistemas cardiocirculatorio y respiratorio, y de reacciones inflamatorias a nivel del sistema nervioso central (SNC), con el desarrollo de gliosis y de alteraciones de neuromediadores relacionados con el patrón del sueño. Todo ello contribuiría a alteraciones homeostáticas, que combinadas con el efecto de la nicotina⁽²³²⁾⁽²³³⁾ y del trauma metabólico, llevarían al fallecimiento de los lactantes con predisposición genética⁽²²⁵⁾.

Durante la infección, las citoquinas periféricas pueden cruzar la barrera hematoencefálica, o unirse a los receptores correspondientes en las neuronas que determinan las respuestas al estrés en el hipotálamo y/o el tronco encefálico y de ese modo determinar comportamientos ante la enfermedad, incluida la excitación y la respiración deprimida⁽²³⁵⁾. En un bebé con una vulnerabilidad subyacente en el tronco encefálico, como se ha descrito en el SMSL, una infección leve que inicia una cascada de citoquinas puede desencadenar la muerte súbita⁽³²⁾.

Se han investigado los genes relacionados con la producción de muchos tipos de citoquinas, en el ámbito del SMSL, pero los más relevantes son los que tiene que ver con las interleuquinas IL-10 y la IL-6⁽¹⁷³⁾. La IL-6 forma parte de la cascada inflamatoria y juega un papel clave en la transición de la inmunidad innata a la inmunidad adquirida limitando, a través de su receptor soluble, el acúmulo de neutrófilos y la migración de linfocitos T CD3+ en procesos inflamatorios agudos⁽²³⁶⁾. Esta es una proteína de fase aguda que, entre otras cosas, induce el crecimiento y la diferenciación de las células β y T. Esta citoquina es un mediador importante de la fiebre e influye en el efecto de otras citoquinas. En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de IL-6 son apenas detectables, pero durante las primeras etapas de la inflamación hay un aumento masivo. Debido al rápido aclaramiento plasmático de IL-6, los niveles circulantes de esta citoquina están ampliamente regulados a nivel de expresión génica. La sobreexpresión de IL-6 juega un papel fundamental en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias y

autoinmunes⁽¹²⁾. El gen que codifica IL-6 se localiza en el cromosoma 7, y se han descrito varios polimorfismos con efecto funcional.

Se han encontrado concentraciones de esta citoquina en el líquido cefalorraquídeo de lactantes fallecidos por SMSL, que equivalen a niveles encontrados en niños fallecidos por causa infecciosa, como meningitis o sepsis⁽²³⁷⁾, apoyando la teoría de que el cerebro es el principal órgano diana del mecanismo letal desencadenado por la región inmunológica⁽¹⁷³⁾. Por este vínculo entre inmunidad mucosa y el SNC, se establece una relación con el sistema serotoninérgico cerebral. Este regula funciones vitales como la respiración, la presión arterial y la frecuencia cardíaca a nivel tronco encefálico. Una anomalía en este sistema provocaría la incapacidad para restaurar la homeostasis y esto puede conducir a la muerte del lactante durante el sueño en el primer año de vida, ya que la homeostasis es aún inmadura.

Otra importante citoquina es la IC-10 que juega un importante papel durante procesos infecciosos y tiene funciones antiinflamatorias, antiinmune y antifibrosis. La variabilidad en su producción presenta un componente hereditario del 50-70%, atribuido a polimorfismos del gen motor, en las posiciones 1082*A, 819*T y 592*A, que constituirían haplotipos determinantes en su capacidad de síntesis⁽²³⁸⁾. Algunos hallazgos sugieren que un niño con un genotipo IL-10 desfavorable, en presencia de factores predisponentes, podría presentar una infraproducción de la misma, lo que ocasionaría reacciones exageradas ante infecciones en apariencia banales⁽²³⁹⁾.

La interleuquina 1 (IL-1) es una citoquina proinflamatoria que contribuye a la respuesta de fase aguda. La IL-1 tiene la capacidad de inducir fiebre y también puede suprimir la respiración. Hay dos formas estructuralmente distintas de IL-1: IL-1 α , que es la forma ácida, e IL-1 β , que es la forma neutra. El grupo de genes IL-1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2 y se han descrito varios polimorfismos, incluidos los polimorfismos de repetición en tándem de número variable (*VNTR*), polimorfismos de repetición de dinucleótidos y varios *SNP*. Otro miembro de la familia de IL-1, el antagonista del receptor de IL-1, IL-1Ra, funciona como un inhibidor específico tanto de IL-1 α como de IL-1 β . También en este gen se han descrito varios polimorfismos, el más investigado es un *VNTR* de 86 pb en el intrón 2. La desregulación de la expresión de IL-1 está asociada con una amplia gama de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), es una proteína transmembrana producida como resultado de la presencia de toxinas bacterianas. La TNF- α actúa como una citocina proinflamatoria y es un importante regulador de las células inmunes; Además, estimula la inflamación y controla la replicación viral. El gen que codifica TNF- α está situado dentro de la región HLA en el cromosoma 6 y es altamente polimórfico. El nivel de producción de TNF- α

en individuos sanos muestra una variación amplia y estable, con niveles altos y bajos que producen fenotipos en la población. Esto indica una influencia genética sustancial en la producción de esta citoquina. El primer paso de control en la expresión de TNF- α es a nivel transcripcional, lo que hace que los Polimorfismos de un Solo Nucleotido (*SNP*) en la región promotora del gen sean importantes⁽¹²⁾ y, dado esto, es probable que influyan en la expresión y, por lo tanto, en los niveles de TNF- α . Sin embargo, es difícil decir si estos perfiles conducen a una producción mayor o menor de TNF- α : de cualquier manera, pueden, dependiendo de las circunstancias, posiblemente contribuir a una homeostasis inmunológica alterada en el SMSL.

Además de los genotipos en interleuquinas, existen otros factores de riesgo bien conocidos para el SMSL, que incluyen la posición de sueño en prono, el tabaquismo materno, los ambientes de sueño desfavorables y una infección leve. Sin embargo, la mayoría de los bebés que están expuestos a uno o varios de estos factores no morirán. Por lo tanto, debe haber factores adicionales presentes para que se desencadene el SMSL. Uno de estos factores bien puede ser una vulnerabilidad innata en el sistema inmune, heredada como una combinación desfavorable de diferentes polimorfismos en genes involucrados en la mediación de la respuesta inmune. La figura 10 expresa el concepto de triángulo fatal en el SMSL⁽²³⁰⁾.

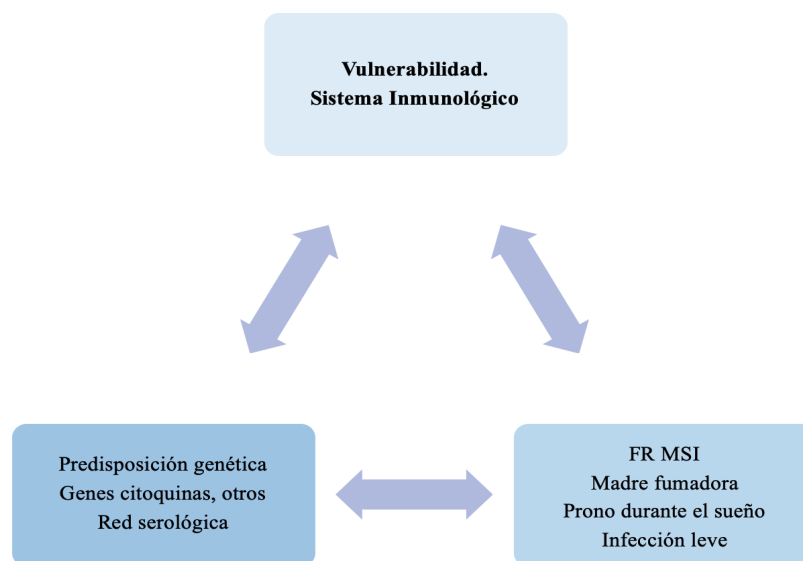


Figura 10 Concepto del Triángulo Fatal en el SMSL⁽²³⁰⁾.

Uno de los factores de riesgo más documentados es que la madre sea fumadora, El riesgo de SMSL se incrementa cuando se incrementa la exposición al humo del tabaco⁽²⁴⁰⁾. Se sabe que fumar influye en la producción de citoquinas, y los estudios indican que los fumadores tienen niveles más bajos de IL-10, IL-1 β , e INF- γ ^(241–243).

También hay evidencias que respaldan el hecho de que la exposición al humo del cigarrillo altera las respuestas de las citoquinas, más para algunos genotipos que para otros. La capacidad de los bebés para suprimir las respuestas inflamatorias puede verse afectada si los niveles de citoquinas proinflamatorias son constitutivamente bajos debido a factores genéticos del huésped, y luego se reducen aún más por las interacciones con la nicotina debido a la exposición al tabaquismo materno. Además, la exposición a la nicotina puede aumentar el riesgo de SMSL al dar una mayor susceptibilidad a las infecciones virales y bacterianas⁽¹²⁾.

También se ha demostrado que la nicotina, en dosis dentro del rango de lo que un niño de una madre fumadora podría recibir a través del humo ambiental del tabaco y la leche materna, interfiere con la autoresuscitación y la excitación después de una apnea normal⁽²³⁴⁾, esto se agrava gravemente cuando se combina con la presencia de IL-1 β liberada durante una infección, y esta puede ser la situación de niños víctimas de SMSL que padece infección leve antes de la muerte. Por lo tanto, además de aumentar la susceptibilidad a las infecciones, fumar puede aumentar el riesgo de SMSL al suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias y disminuir la excitación.

Otro factor de riesgo bien conocido para el SMSL es el sueño del niño en posición prono. Esta puede incrementar la temperatura en las vías aéreas superiores y también estimular la colonización bacteriana y la producción de toxinas. Esta hipertermia resultante de la infección o la posición en prono durante el sueño puede desencadenar eventos que conducen a SMSL. Se ha demostrado que la temperatura nasal en la posición prono aumenta y puede alcanzar la temperatura requerida para la producción de toxinas, lo que sugiere que esta podría ser una de las razones por las cuales el sueño en prono es un factor de riesgo para el SMSL⁽²⁴⁴⁾.

Un factor más sobre el que se ha discutido es la relación entre vacunas y SMSL. Se han investigado varias vacunas como la difteria, tétanos, tosferiona, pero no se han podido establecer todavía asociaciones estadísticas significativas entre el momento de aplicación de las vacunas y el SMSL⁽²⁴⁴⁾⁽²⁴⁵⁾.

Por último, también se ha estudiado el vínculo entre la alergia y el SMSL, ya que una respuesta inflamatoria anómala y las alteraciones de la coagulación puede estar relacionada con un número elevado de mastocitos y la degranulación de los mismos, la liberación de heparina, TNF- α y otros componentes vasoactivos, que pueden contribuir a respuestas pseudoanafilácticas en el SMSL⁽¹¹⁾⁽²²¹⁾.

Se han realizado análisis de las moléculas relacionadas con los mecanismos anafilácticos en casos de SMSL. La activación de los mastocitos provoca la producción de triptasa, y se han detectado niveles elevados de dicha proteasa en el suero de lactantes

procedentes de SMSL, estableciéndose el nivel crítico por encima de 10ng/ml como marcador de activación mastocitaria *premortem*, por lo que la anafilaxia mediada por la degranulación mastocítica podría ser el mecanismo patogénico en algunos casos de SMSL⁽²³⁾⁽²⁴⁶⁾. Otros estudios sugieren que la elevación de la triptasa y la IgE sérica no se debería totalmente a fenómenos alérgicos, sino a la degranulación mastocitaria provocada por la hipoxia en lactantes que duermen en posición decúbito prono; otros en cambio rechazan la anafilaxia como mecanismo relacionado con el SMSL al no encontrar relación entre este y la elevación de la triptasa sérica⁽²⁴⁸⁾.

Algunos factores alimentarios pueden estar relacionados con la hiperestimulación del sistema inmune, como pueden ser las reacciones anafilácticas a antígenos presentes en la leche de vaca, pero esta hipótesis no ha podido ser confirmada clínicamente, en cambio la presencia de antecedentes familiares de atopía u otros síntomas alérgicos no se han relacionado estadísticamente con la MSL.

I. 4 INVESTIGACIÓN *POST-MORTEM* DE LA MUERTE SUBITA DEL LACTANTE

La Sociedad Española de Patología Forense (SEPAF), estableció en sus estatutos la actualización de los conocimientos en patología forense, así como la unificación de protocolos de actuación y establecimiento de lazos de unión con otras sociedades científicas afines, mediante la conformación de grupos de trabajo.

I.4.1 Protocolo de Levantamiento del cadáver.

Un punto esencial para realizar una completa investigación en los casos de Muerte Súbita Infantil (MSI) es el levantamiento del cadáver y el examen del lugar de los hechos. La información recogida en este punto complementa la obtenida tras la práctica de la autopsia y el examen del historial clínico del fallecido. Los datos que se recaban durante el levantamiento del cadáver suponen una gran ayuda para el patólogo forense a la hora de poder interpretar los hallazgos *post mortem*, permitiendo en la mayoría de casos admitir o descartar las distintas hipótesis acerca de la etiología, causa y mecanismos de muerte.

El proceso de levantamiento del cadáver ayuda a identificar datos relacionados con el nivel de higiene y salud en el entorno ambiental y familiar del niño que permiten detectar

riesgos asociados en los casos de muerte súbita infantil, dentro de la investigación para establecer las causas de la muerte⁽²⁴⁹⁾.

En los casos de muerte súbita infantil se generan múltiples escenas en el lugar de los hechos y ello requiere que el médico forense haya de establecer una adecuada y fluida relación con otros participantes que tienen diferentes roles y responsabilidades, y que son fuentes valiosas de información (servicios médicos de emergencia, servicios hospitalarios, policía judicial, fuerzas y cuerpos de seguridad del estado, familiares, testigos).

Se debe aplicar criterios de evaluación homogéneos a la hora de recoger múltiples datos, tanto en el lugar del levantamiento, como relativos a antecedentes y durante la práctica de la autopsia. Para ello sería necesario estandarizar las técnicas de investigación, recogida de evidencias biológicas y homogeneizar la actuación médico-forense en el lugar de los hechos. Este protocolo debe estar sistematizado en orden cronológico, desde que se comunica el hecho, hasta que se realiza el levantamiento y se recogen los datos relativos al procedimiento judicial, de filiación, las características de la muerte, circunstancias del sueño, lugar donde se halló el cadáver y antecedentes patológicos. En el ANEXO 4. Se describe el Protocolo de Levantamiento del Cadaver, y en la figura 11 se esquematiza el protocolo de autopsia.

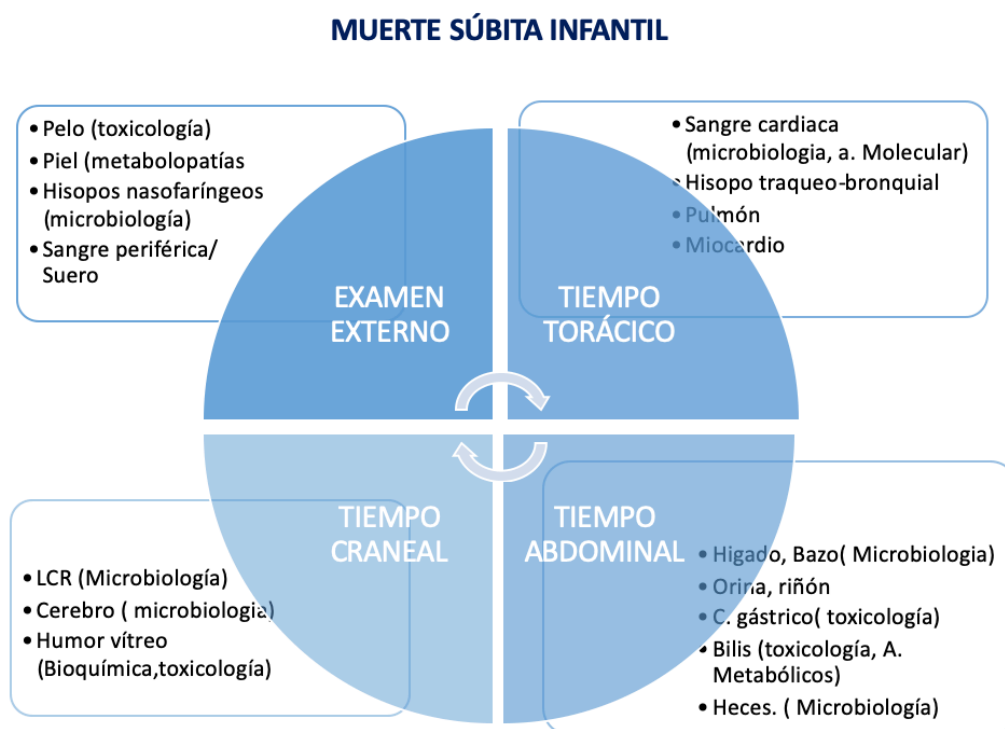


Figura 11. Protocolo de autopsia.

I.4.2 Protocolo de recogida de datos perinatales en la Muerte Súbita Infantil.

Es fundamental conocer los datos perinatales, en los casos de una muerte súbita del lactante, tanto los referentes al niño (sexo, prematuridad, peso, alimentación, uso del chupete, vacunación, antecedentes familiares), circunstancias del último sueño (colecho, temperatura elevada en la habitación, gran cantidad de ropa), los de la madre (enfermedades, tabaquismo, hábitos tóxicos...), y que pueden implicar un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

Respecto al lactante, se debe valorar especialmente la prematuridad y el bajo peso, los antecedentes obstétricos y perinatales. En la madre, se valoran las enfermedades que alteran el desarrollo y maduración fetal como la diabetes, cardiopatías, hipertensión gravídica, etc, y las enfermedades infecciosas.

El médico forense realizará la diligencia del levantamiento de cadáver y es en ese momento cuando se tiene que iniciar la recogida de los datos de interés, tanto medicolegales como clínicos. Se tienen que completar estos datos con los recogidos durante las entrevistas con los familiares y los de los historiales médicos del niño y la madre, elaborando una historia clínica lo más completa posible.

En el ANEXO 3 se describe el protocolo de recogida de datos perinatales ó estudio epidemiológico.

I.4.3 Examen externo del cadáver.

En los casos de autopsias medico-forenses se debe realizar un examen externo minucioso, ya que el mismo puede ofrecer información esencial sobre las causas y los mecanismos de la muerte. Esto está enfocado a excluir una muerte de origen traumático o asfíctico/sofocación (valorar si existen secreciones en nariz y boca, cianosis acra, petequias conjunivales), detectar signos de deshidratación o desnutrición, negligencia en el cuidado del niño o de maltrato. En este tipo de cuadros el examen externo puede ser el único método para orientar al diagnóstico de la causa de la muerte o las muestras a recoger a la hora de poder solicitar estudios complementarios. Se debe comprobar si existe equimosis, erosiones, heridas, etc... y documentarlas detalladamente mediante descripción y archivo fotográfico. También se deben recoger datos sobre el desarrollo madurativo, nutritivo y de higiene. Se debe evaluar la posible existencia de anomalías congénitas. La presencia de vómito, fluido sanguinolento, exudados en cavidad bucal o en fosas nasales debe ser registrada. Se deben observar cuidadosamente los ojos en búsqueda de petequias conjuntivales. En los decesos no presenciados se necesita valorar los cambios *post mortem* de cara a la determinación exacta del

momento de la muerte. La distribución de las livideces puede ser un dato esencial para determinar la posición en la que estaba el lactante en el momento del fallecimiento, al igual que las marcas de presión en la cara. Otro dato que también puede ser útil para valorar una hipertermia, es la toma de la temperatura rectal, aunque esta puede estar afectada por numerosas variables (tipo de ropa de cama, estación del año, calefacción de la habitación, masa corporal, etc). Y también hay que documentar las evidencias en relación a las maniobras de reanimación cardiopulmonar que se hayan podido realizar.

Los datos aconsejados en el protocolo de autopsia internacional estandarizado para el estudio de la muerte súbita del lactante pueden verse en el ANEXO 6. Protocolo de autopsia Medico-legal ⁽²⁴⁹⁾.

I.4.4 Toma de muestras.

La toma de muestras para análisis microbiológicos, toxicológicos, bioquímicos, genéticos y metabólicos deberá realizarse de manera sistematizada y protocolarizada para evitar contaminación secundaria de las muestras.

Debido a que estas muestras tomadas durante la autopsia tienen carácter judicial, debe seguirse el protocolo de cadena de custodia, para evitar que puedan darse errores en la trazabilidad de las mismas. Cada una debe estar correctamente rotulada, fechada y firmada. En esta recogida de muestras deben usarse frascos estériles.

Los análisis se deben solicitar atendiendo a los antecedentes patológicos, sintomatología prodrómica en las horas y días previos, y a las circunstancias en torno a la muerte. Esto es recomendable principalmente en lactantes donde las muestras y, particularmente, los fluidos biológicos son escasos. Como norma general, los estudios toxicológicos son prioritarios. Por otro lado, y como ya se ha dicho en otro apartado, una de las causas más frecuentes de MS en lactantes son las enfermedades infecciosas, por lo que en estos casos es muy conveniente un estudio microbiológico. Otra muestra que debe preservarse de cara a un diagnóstico de deshidratación en un caso que presente signos externos de la misma es el humor vítreo, que deberá remitirse para análisis bioquímico. En cada caso se debe evaluar que análisis precisos serán los que se realizarán, teniendo en cuenta utilidad, disponibilidad y coste de los mismos.

Tal y como se ha comentado en el punto anterior, se deben tomar una serie de precauciones a la hora de tomar las muestras destinadas al análisis microbiológico para evitar que se vean alteradas.

- Conservación del cadáver a 4°C con la mayor rapidez posible y hasta la realización de la autopsia.
- La autopsia se debería realizar en un periodo de tiempo que no supere las 24 horas y preferentemente en las primeras 15 horas.
- Las muestras de sangre y otros fluidos corporales (exudado nasofaríngeo, orina, heces...) se tomarán al principio de la autopsia.
- Se deben emplear envases y medios especiales para microbiología: tubos de sangre con EDTA, tubos de sangre con SPS (polietanol sulfonato sódico) o citrato; frascos con hemocultivo; hisopos con medio de transporte para bacteriología (tipo Amies) y virus, (se deben tomar al menos 2 hisopos por muestra) se debe disponer al menos de solución fisiológica estéril.
- La apertura de cavidades y disección de órganos se realizará empleando las técnicas de esterilidad y asepsia quirúrgicas usuales. Se evitará romper vasos sanguíneos u otros órganos, especialmente el intestino.
- Las muestras se obtendrán esterilizando la superficie del órgano con una espátula ardiente y cortando bloques de tejidos desde la zona central del área cauterizada o aspirando fluidos a través de ésta.
- Se aconseja realizar tomas de dos o más órganos empleando un bisturí estéril para cada órgano o tejido.
- Se deberá reseñar la hora de la toma de muestra y el tiempo transcurrido entre la muerte y su envío.

En concreto, para la toma específica de muestras para microbiología, se deben seguir una serie de recomendaciones para evitar translocación bacteriana, como tomar la sangre para el hemocultivo antes de la manipulación del intestino.

En los lactantes y niños pequeños es complicado acceder a la vena yugular, por lo que se suele tomar una muestra de sangre por punción del corazón derecho, al que se accede tras abrir el saco pericárdico. Para ello se esteriliza la zona a punzar y, tras dejar secar la superficie, se aspira sangre con jeringa estéril de 5-10 ml. Una vez obtenida la muestra, la sangre se inyecta directamente en un tubo con con SPS (polietanol sulfonato sódico) o citrato sódico, en un tubo con EDTA y en un tubo con activador de coágulo, que se dejará sedimentar y se centrifugará, para la obtención de suero. Adicionalmente se puede recoger un frasco de hemocultivo para aerobios.

Se recomienda tomar una porción en fresco de los siguientes órganos: pulmón, bazo, miocardio, riñón, cerebro e hígado para el estudio bacteriológico. El bazo es prioritario pues completa el cultivo de sangre. Del pulmón se debe tomar también más de un lóbulo si el aspecto macroscópico de estos es distinto. En total, incluyendo pulmón y bazo, se deben recoger un mínimo de 5 órganos para el cultivo bacteriológico, que se seleccionarán de acuerdo con los hallazgos de la autopsia. La toma de glándulas suprarrenales está recomendada cuando en estas se evidencian hemorragias (sospecha de Waterhouse-Friderichsen).

Además, es recomendable congelar una porción de estas muestras de órganos y de sangre, preferiblemente a -70°C , de manera que sea posible realizar estudios moleculares con posterioridad, tanto enfocados a microbiología como estudios de enfermedades hereditarias (principalmente, miocardiopatías estructurales y canalopatías). La recogida de miocardio para posteriores estudios moleculares microbiológicos será de gran utilidad tras el diagnóstico histopatológico de miocarditis.

También se recogen las heces en un frasco estéril, tomando una porción para bacteriología con medio de transporte Cary-Blair, y la porción para virus en medio de transporte viral.

Para la recogida de LCR se coloca el cadáver en decúbito ventral. En los lactantes y niños pequeños, en los que se puede abrir la calota craneana se toma una muestra de LCR con jeringa o pipeta estériles. Esta muestra puede complementarse con una porción de cerebro obtenida inmediatamente después de quitar la calota craneana, con instrumental estéril. Otra opción es la toma en el conducto raquídeo, por punción lumbar percutánea, en cisterna magna o en ventrículos laterales. La zona de piel donde se va a realizar la punción lumbar se desinfectará con un antiséptico eficaz antes de proceder a la extracción de la mayor cantidad de líquido ⁽²⁴⁹⁾.

Este protocolo queda resumido en el ANEXO 5. Protocolo de recogida de muestras.

I.4.5 Examen interno del cadáver.

Se debe realizar una autopsia completa. La incisión de apertura recomendada es la de “Y” o la de “Virchow”. Se practicará preferentemente la técnica de evisceración en bloque único cérico-tóraco-abdominal y pélvico. En las muertes perinatales es necesario el estudio de la placenta y del cordón umbilical.

Una vez seccionadas las costillas, se procede al examen *in situ* de la cavidad abdominal y la cavidad torácica. Del mismo modo se deben inspeccionar *in situ* el corazón y los grandes

vasos, se valorará si los órganos están en el lugar anatómico esperado, que las cavidades estén libres y sin derrames.

La disección y estudio macroscópico de cada una de las vísceras debe realizarse de manera que no interfiera el posterior diagnóstico de confirmación histológico, por ello, y dadas las pequeñas dimensiones de las vísceras en los lactantes, cuando las circunstancias y los medios supongan un impedimento y no garanticen el diagnóstico, se recomienda la evisceración y remisión del paquete visceral en bloque íntegro o por bloques cérvico torácico, abdominal y genitourinario, sin disecar individualmente y con la proporción de formol adecuada. En caso de estudio macroscópico visceral deben anotarse los pesos de los órganos.

Es recomendable que el oído medio se inspeccione en todos los casos de de MSI (estudios sugieren una mayor incidencia de otitis media en esta población) mediante la apertura del peñasco del hueso temporal. De forma excepcional podría ser necesaria la extracción del globo ocular, peel-off y disección de cara⁽²⁵⁰⁾.

El protocolo se recoge en el ANEXO 6. Protocolo de autopsia médico legal. Examen interno⁽⁸⁾.

I.4.6 Hemorragias Petequiales

Una de las evidencias a tener en cuenta durante en el examen externo e interno son las petequias.

Las hemorragias petequiales (PET) en el timo y en las superficies serosas de los órganos y paredes torácicas se pueden detectar en casos de síndrome de muerte súbita del lactante como un hallazgo típico⁽²⁵¹⁻²⁵³⁾. Estudios han constatado que se observa una menor prevalencia de petequias internas en casos donde se han dado traumatismos. En cambio, se detecta una mayor prevalencia de petequias externas (cutánea y conjuntival) en casos de asfixia, con un (38% y 31% respectivamente). Sin embargo, incluso con baja prevalencia, tales hemorragias se detectaron en todos los grupos. Otros factores como el sexo, la edad, la reanimación cardiopulmonar y su duración no influyeron en la presencia de petequias⁽²⁵⁴⁾. La detección de las petequias externas en la autopsia es un hallazgo sospechoso que puede sugerir asfixia. Debido al posible origen natural de estas hemorragias, la investigación médico legal debe ser lo más completa posible e incluir la histología como obligatoria.

La patogenia de las hemorragias petequiales es heterogénea. Todos los autores están de acuerdo con el origen mecánico, es decir, se produce la ruptura de los vasos debido al aumento de la presión intravascular⁽²⁵⁵⁾. Pero también existen varios factores predisponentes o modificadores como la edad, el sexo, la constitución y el peso del corazón. Los capilares pueden volverse más susceptibles a las fuerzas mecánicas si se dañan por procesos hipóxicos,

inmunológicos o tóxicos⁽²⁵⁶⁾. Entre las fuerzas que aumentan la presión intravascular, existe en primer lugar la congestión venosa inducida por insuficiencia cardíaca aguda, estrangulamiento, mecanismo de Valsalva, compresión del tórax, etc. A ciertos fallos de funcionamiento se les ha atribuido una fuerza adicional, es decir un fuerte aumento de la presión arterial que se produce en condiciones tales como ataques de tos exagerados (tos ferina, aspiración) y asfixia aguda. Se han observado presiones sistólicas máximas superiores a 300 mmHg. Finalmente, puede producirse un desplazamiento sanguíneo retrógrado, especialmente en el caso de asfixia traumática.

Otro factor que también puede desempeñar un papel importante es el aumento de la presión dentro de los vasos que predispone a un mayor riesgo de ruptura, especialmente en la conjuntiva y los párpados donde el tejido conectivo laxo no puede proporcionar un soporte externo válido a la pared del vaso⁽²⁵⁶⁾.

Existen casos en los que el SMSL no se puede diferenciar de la asfixia accidental o infligida por los hallazgos *post mortem* que son mínimos, y ninguno se considera patognomónico de una causa de muerte. Esto es particularmente cierto en los casos de asfixia "blanda" donde los hallazgos anatómicos diagnósticos de oclusión oronasal o compresión torácica no se identifican durante el examen *post mortem* de algunos casos de SMSL, sofocación accidental o provocada después de la exhaustiva evaluación de las circunstancias de la muerte⁽²⁵⁷⁻²⁵⁹⁾. En última instancia, la diferenciación de SMSL respecto a la asfixia accidental o infligida puede resultar imposible en ausencia de una prueba convincente de la existencia de unas condiciones de sueño inseguro en el caso de la primera o una confesión clara en el caso de la segunda. Por lo tanto, los investigadores han continuado buscando marcadores *post mortem*, como es el caso de la hemorragia pulmonar.

La hemorragia pulmonar severa y/o los siderófagos intraalveolares pulmonares han sido propuestos previamente como marcadores morfológicos para ayudar a distinguir el SMSL de la sofocación "suave"⁽²⁶⁰⁻²⁶²⁾. Son varios los estudios de bebés que murieron de SMSL o asfixia accidental o infligida en los que se ha demostrado que los siderófagos pulmonares no pueden usarse como un marcador independiente para distinguir el SMSL de la sofocación.

Se han realizado estudios en los que las edades medias de los grupos de control de SMSL y asfixia no fueron significativamente diferentes, aunque la mayoría de los casos de SMSL ocurrieron entre los 30 y 180 días, en comparación con los casos control cuyas edades se distribuyeron de manera más uniforme entre 30 y 330 días. Aproximadamente el 60% de los casos eran varones, y aproximadamente las tres cuartas partes nacieron al término de la gestación y se vio una proporción similar en partos vaginales. Para evitar confusiones, se

excluyeron en estos estudios, categóricamente las muertes causadas por otras enfermedades naturales, como la neumonía o la sepsis que podrían contribuir a la hemorragia pulmonar, así como los casos en los que la causa y la forma de la muerte no se clasificaron como muerte súbita o indeterminada.

Según Henry F. Krous, et al. la hemorragia pulmonar en todos los niveles de gravedad se encontraba en bebés cuyas muertes se deben a SMSL, asfixia accidental o infligida, por lo tanto, la hemorragia pulmonar no puede usarse como un marcador independiente para determinar la causa y la forma en que un bebé muere repentina e inesperadamente⁽²⁵⁷⁾.

La hemorragia pulmonar debe interpretarse en contexto con otros hallazgos obtenidos de la revisión del historial médico, las circunstancias de la muerte y el examen *post mortem*⁽⁸⁵⁾. En presencia de hemorragia pulmonar de grado 3 o 4, se debe realizar una búsqueda cuidadosa de otros signos físicos, como petequias faciales, sangre oronasal, marcas de presión en la cara y el cuello, o frenillos labiales y linguales desgarradas^(257, 263).

Los investigadores continúan su búsqueda de hallazgos patológicos *post mortem* que puedan servir para distinguir el SMSL de la asfixia. En este sentido, la sangre oronasal en lactantes descubiertos sin vida y antes del inicio de cualquier reanimación cardiopulmonar se ha identificado después de los intentos de asfixia infligida y se ha sugerido como otro posible marcador *post mortem* para la asfixia accidental o infligida en lactantes⁽²⁶²⁾⁽²⁶³⁾.

I.4.7 Selección de cortes para estudio microscópico.

En toda autopsia pediátrica es fundamental el estudio microscópico, ya que la mayoría de las causas de la muerte súbita a esa edad no pueden detectarse exclusivamente con el examen macroscópico. Tal y como se ha visto, la patología infecciosa, tan prevalente entre las causas de la muerte súbita en niños, requiere un estudio microscópico para su diagnóstico, salvo en casos de sepsis meningocócica fulminante con petequias y hemorragia suprarrenal porque a simple vista no pasa desapercibida⁽²⁴⁹⁾. Se debe tener un muestreo suficientemente amplio para poder precisar la extensión de un proceso patológico y determinar si puede ser responsable de la muerte. Se requiere un protocolo detallado para establecer criterios diagnósticos, además de la selección de muestras para estudio microscópico, aplicado para todos los servicios de anatomía patológica involucrados. Es importante también guardar tejidos en parafina para investigaciones futuras en este campo de la muerte súbita tan desconocido.

Este protocolo de toma de muestras se describe en el ANEXO 6. Protocolo de autopsia. El estudio microscópico⁽²⁴⁹⁾ toma como base el protocolo de autopsia internacional estandarizado

para el estudio de la muerte súbita del lactante y se ha consensuado por el Grupo de Trabajo de patología Perinatal e infantil de la Sociedad Española de patología Forense (SEPAF).

I.4.8 Recogida de muestras en el hospital

Uno de los protocolos de actuación es el elaborado por médicos especialistas en Pediatría de la UCI Pediátrica del Complejo Hospitalario de Navarra, junto con médicos forenses del Instituto Navarro de Medicina Legal y Ciencias Forenses y el conocimiento y aprobación de la Juez decana de los Juzgados de instrucción de Pamplona. ANEXO 5. Recogida de muestras.

Dado que las muertes súbitas en edad pediátrica se consideran, como norma general, muertes sujetas a investigación judicial y especialmente en los casos de la muerte súbita del lactante, se decidió que era muy importante una colaboración entre medicina asistencial y pericial para lograr afinar en los diagnósticos.

Además, como ya se ha apuntado, es muy importante la rapidez en la toma de muestras para mejorar la calidad en la valoración e interpretación de los resultados *post mortem*⁽²⁶⁵⁾, y que en el ámbito bioquímico existe una importante limitación en cuanto a relacionar los hallazgos con la causa de la muerte⁽²⁶⁶⁻²⁶⁹⁾.

Estos protocolos no siempre se aplican en su totalidad, se debe adaptar a cada caso en concreto, y al medio en el que se vaya aplicar.

En cuanto a su desarrollo, este consta de varios epígrafes:

Procedimiento:

- A ingreso, tomar temperatura central al menor mediante toma de temperatura rectal.
- Avisar al forense de guardia.
- Recoger muestras biológicas forenses, clínicas y necesarias para ser incluido en el protocolo de transplante de tejidos, útiles para determinar en todo caso la causa de la muerte.
- Realizar pruebas radiológicas.
- Traslado al Servicio de Patología del IMLCF.

Recogida de muestras:

Esta debe realizarse lo antes posible, en urgencias o en la UCIP, por el pediatra responsable del paciente.

- Extracción de sangre, la máxima cantidad posible, de vía central o por punción intracardiaca.
- Orina: se extrae la máxima cantidad por sondaje o punción suprapúbica.

- LCR: extracción por punción intraventricular si es posible dada la edad del menor, sino se realiza por punción de la cisterna magna con una aguja larga desde la parte posterior del cuello.
- Aspirado nasofaríngeo y endotraqueal mediante tubo viral-pack si la muestra es escasa o se va a tardar en procesar y en tubo colector con sistema de aspiración (BAS), si la muestra es abundante y se va a procesar de inmediato.
- Frotis nasofaríngeo mediante torunda esteril en tubo con medio.
- Biopsiar a realizar por el Pediatra de Urgencias/UCIP: biopsia cutánea, biopsia muscular, biopsia hepática.

Conservación y envío de muestras:

Es muy importante que, una vez recogidas las muestras, en función del tipo de analítica se establezca el método de conservación y un destino final, acreditando en el caso de las muestras forenses una decuada custodia mediante el pertinente documento.

I.5 IMPLICACIONES MÉDICO-LEGALES DE LA MUERTE SUBITA DEL LACTANTE. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LA MUERTE VIOLENTA

La muerte súbita infantil genera implicaciones médico-legales basadas en la etiología médico-legal que hace necesaria la práctica de autopsia para establecer un diagnóstico diferencial con muertes violentas, accidentales u homicidas.

Cuando se determina que la muerte es natural, la investigación y el expediente judicial se archivan; sin embargo, si es violenta, el procedimiento judicial continua con investigaciones para determinar si se trata de una muerte accidental u homicida, adquiriendo relevancia la realización de diagnóstico diferencial entre MSI y la muerte violenta.

Las asfixias mecánicas (sofocación y sumersión), intoxicaciones y caídas, en especial los traumatismos craneoencefálicos (TCE) constituyen las causas de muerte accidentales más importantes.

En homicidios, el mecanismo de muerte más frecuente es el TCE, asfixia por sofocación y estrangulamiento, otras situaciones son el síndrome del niño zarandeado o la muerte por abandono en lactantes o neonatos.

En casos de MSI que sucede horas después de una atención médica o durante la misma, puede ser sospechosa de mala praxis.

Con respecto a los fundamentos legales, estos se basan en los artículos 340 y 343 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal. Sin embargo, este ordenamiento no acota ni define el concepto de sospecha de criminalidad, por lo que corresponde a la autoridad judicial o juez instructor del caso decidir que casos son subsidiarios de investigación judicial.

La Ley 20/2011, de 21 de julio del Registro Civil, en su Título tercero "Inscripción de defunción" y en su artículo 67 establece los supuestos especiales de inscripción de defunción. Como muerte sospechosa de criminalidad, no podrá emitirse el certificado de defunción y la inscripción de la misma en el Registro Civil, constituye una situación especial, y precisa de la práctica de autopsia judicial.

Todos los casos de MSI, refrendados por los fundamentos legales, requieren una minuciosa investigación *post mortem*, que descarte la muerte violenta.

Las características médico-legales de los homicidios difieren en función de la edad: en el recién nacido la autora suele ser la madre, sin embargo, en el lactante adquiere preferencia en la autoría el marido, compañero, cuidador o cuidadora, y no es raro que acudan al hospital con falsas explicaciones de lo ocurrido y suelen responder más al modelo "impulsivo" que al del niño maltratado.

Desde el punto de vista ético, la autopsia no solo es un deber hacia el conocimiento, sino una obligación hacia el enfermo y su familia; en la MSI a la acepción ética se le suma la obligación legal de la práctica de la autopsia judicial⁽²⁷⁰⁾.

I.5.1 Muerte Súbita Infantil, versus Muerte Violenta.

Existen muertes violentas que, debido a la ausencia de signos evidentes, pueden quedar enmascaradas como una muerte natural o por el contrario, muertes *a priori* consideradas como violentas, tras un minucioso estudio *post mortem* se diagnostican como muertes naturales.

Determinados mecanismos de muerte requieren diagnóstico diferencial con la MSI por sus características especiales: asfixia accidental durante el sueño y asfixia homicida, sumersión, traumatismos craneoencefálicos e intoxicaciones, aparte de situaciones especiales como el síndrome del bebé zarandeado, muerte perinatal y homicidio por abandono.

I.5.1.1 Asfixia

Asfixia accidental o durante el sueño.

En casos de estrangulación accidental, los signos externos son evidentes y el diagnóstico diferencial con la muerte natural no deja dudas. Mientras que, en los casos de asfixia posicional por compresión o recubrimiento, no suelen evidenciarse signos específicos, o tan solo

secreciones sanguinolentas por nariz y boca. La presencia de sangre oronasal no atribuida a maniobras de reanimación cardiopulmonar es más frecuente en muertes por sofocación accidental (principalmente colecho), o intencionada, pero nunca deben valorarse aisladamente. Ahora bien, si los datos que aporta la diligencia del levantamiento del cadáver orientan a un contexto favorable pueden ayudar en el diagnóstico de causa de la muerte.

Asfixia homicida.

El mecanismo de muerte violenta intencional que más se detecta es el de asfixia por sofocación, que consiste en la existencia de un obstáculo que impide la entrada de aire en los orificios o vías respiratorias.

Es el diagnóstico más difícil de realizar por un patólogo forense, se da más frecuentemente en el lactante y niños pequeños y puede, dependiendo del mecanismo, no dejar signos evidenciables, incluso las petequias conjuntivales o faciales no son suficientes para establecer un diagnóstico ya que pueden verse tras un ataque de tos, vómito o una crisis convulsiva⁽²⁵⁴⁾.

Las lesiones que pueden darse en sofocación por obstrucción de orificios faciales con objetos blandos, se deben diferenciar de las producidas por maniobras de reanimación cardiorrespiratoria, que pueden ser muy similares, fundamentalmente erosiones-abrasiones.

En los casos de sofocación intencional por introducción de un cuerpo extraño a través de orificios oral o nasal, puede haber lesiones internas en boca o faringe o fracturas y contusiones típicas de un maltrato continuado.

Por tanto, el diagnóstico de sofocación debe basarse en signos positivos y excluyendo mecanismos que puedan ocasionar lesiones similares. En ausencia de los mismos y ante sospecha por los datos aportados en la diligencia de levantamiento del cadáver, el patólogo informa de ello a la autoridad judicial para que dirija las investigaciones a recabar datos circunstanciales que permitan esclarecer el mecanismo de la muerte.

Sumersión

Se define como el proceso que da como resultado un fallo respiratorio secundario a una inmersión o sumersión en medio líquido.

Cuando ocurre en niños de muy corta edad, la etiología médico-legal es con gran probabilidad accidental. En el caso de sumersión homicida, lo importante es hacer un diagnóstico diferencial con la valoración de las lesiones que, aunque específicas pueden orientar

a la existencia de defensa o resistencia, siendo más difícil cuanto más pequeño es el niño, debido a la desproporción de fuerzas.

1.5.1.2 Traumatismos Craneoencefálicos

Suele ser más frecuente encontrar TCE aislados frente a los traumatismos torácicos o abdominales únicos, en casos de homicidios por mecanismo contusivo en niños menores de un año. En muchos casos, los padres o cuidadores se escudan en caída accidental como causa de la muerte, sin embargo, salvo los accidentes de tráfico, las caídas desde poca altura no suelen provocar lesiones graves o la muerte del lactante.

1.5.1.3 Intoxicaciones

En diversos países se ha observado que el ingreso por intoxicaciones constituye, como media, entre el 2 y el 5% de las hospitalizaciones infantiles, siendo una causa de muerte importante en la infancia.

Las intoxicaciones con el origen en medicamentos son raras en lactantes y cuando ocurren apuntan a una etiología homicida.

Los tóxicos más frecuentes son drogas y medicamentos (más frecuentemente antitérmicos, psicofármacos y anticatarrales). Las vías de absorción más probables de drogas por lactantes y niños pequeños son: directa por administración de padres o cuidadores, indirecta inhalatoria por respirar en un ambiente donde se fuma o por la leche materna de madre consumidora. En estos casos se detectan los niveles en sangre, orina o pelo, inferiores a los establecidos para producir efectos fisiológicos, con lo que se deben tener en cuenta otros hallazgos de la autopsia.

1.5.1.4 Síndrome del Bebe Zarandeado.

Este fue descrito en 1972 por el radiólogo infantil, J. Caffey, quien describió el Síndrome del niño zarandeado o sacudido como una forma de maltrato infantil, producida por zarandeo y que se caracteriza por la presencia de hemorragias retinianas y hemorragia subdural y/o subaracnóidea con evidencia mínima o ausente de traumatismo craneal. Sin embargo, esto se ha observado también en traumatismos severos de etiología accidental como los ocurridos durante el parto, accidentes de tráfico y caídas desde diferentes alturas, incluso asociadas a situaciones cerebrales de tipo infeccioso o vascular ⁽²⁷⁰⁾.

Hasta hace unos años, con la presencia de estos signos y, en ausencia de antecedente traumático o posible patología que lo explique, se hacía el diagnóstico del maltrato infantil por

síndrome del bebe zarandeado. Pero en la actualidad existe un debate sobre la existencia o no de este síndrome, por lo que ante un caso de de hemorragia cerebral sin fractura craneal, con o sin hemorragia retiniana y en ausencia de otras lesiones indicativas de maltrato, deberá procederse con cautela y objetividad a la hora de interpretar los hallazgos.

1.5.1.5 Muerte por Abandono

Se define como la muerte que se produce cuando las personas encargadas de su cuidado omiten voluntariamente los cuidados básicos necesarios para el mantenimiento de la vida. El niño se encuentra en una situación de desamparo en la que se necesita cuidados específicos para vivir fuera del claustro materno y, si se le priva de ellos, se incrementa el peligro de muerte.

En recién nacidos la muerte suele darse por hemorragia aguda por fallo al cortar el cordón umbilical y por asfixia por oclusión de los orificios respiratorios debido a las secreciones que, de forma intencionada, no son retiradas. Tanto en recién nacidos como en lactantes, la muerte puede producirse por exposición excesiva al frío o al calor, así como por inanición y deshidratación por falta de alimentación.

Aquí la autopsia no siempre es suficiente para esclarecer la causa de la muerte, serán los hallazgos que induzcan a sospecha unidos a información judicial y policial obtenida de la declaración de padres y testigos, lo que permita llegar a conclusiones validas.

1.5.1.6 Muerte Perinatal

Lo más frecuente son homicidios producidos por madres (jóvenes, solteras) tras partos en solitario o con ayuda de terceros. Puesto que en muchos casos la madre defiende que el niño ha nacido muerto, uno de los principales objetivos de la autopsia es determinar si el feto llegó a respirar fuera del vientre materno antes de la muerte.

1.5.1.7 Malpraxis

Cuando se produce una actuación imprudente o negligente, con un defecto en la conducta, en la voluntad o en el intelecto por parte de un médico, que se puede materializar en una desatención o descuido al paciente, con el consecuente estado de deterioro de la salud del paciente, hablamos de malpraxis médica.

Cuando la MSI ocurre en el contexto de una actuación médica, el desconcierto y la confusión que se generan la convierte en sospechosa de malpraxis por lo que es susceptible de denuncia por posible actuación inadecuada, diagnóstico o tratamiento erróneo. La autopsia judicial ayudará a diferenciar en que casos la muerte es secundaria a una mala praxis, o por el

contrario, la muerte es debida a causas patológicas que, pese a la actuación medica de acuerdo con *lex artis*, ha sido inevitable⁽²⁷⁰⁾.

I.6 ACTUACIÓN DEL PEDIATRA ANTE UNA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Mediante un estudio minucioso y protocolizado, se puede llegar a conocer la etiología en un porcentaje de los casos siendo las causas más frecuentes: infecciones, malformaciones, canalopatías cardiacas, alteraciones metabólicas, enfermedades mitocondriales, maltrato, etc. Muchas de las etiologías anteriores pueden ser de transmisión genética por lo que un buen diagnóstico puede prevenir nuevos casos dentro de la familia, pero su detección requiere de estudio genético.

Ante un episodio de muerte súbita, lo más frecuente es que los padres o cuidadores acudan con el niño al hospital o centro de salud más próximo, aunque también se pueden dar casos en los que se avisa al servicio de urgencias domiciliario, quienes pueden facilitar instrucciones para la reanimación mientras acuden a la vivienda, y, suele ser el pediatra, quien recibe al niño. Una vez realizada la primera asistencia, se encargará de avisar al representante del Grupo de Trabajo de la AEP correspondiente, que realizará el seguimiento posterior indispensable. En la figura 12 se describe el algoritmo de actuación inicial en el servicio de Urgencias ⁽²⁷¹⁾.

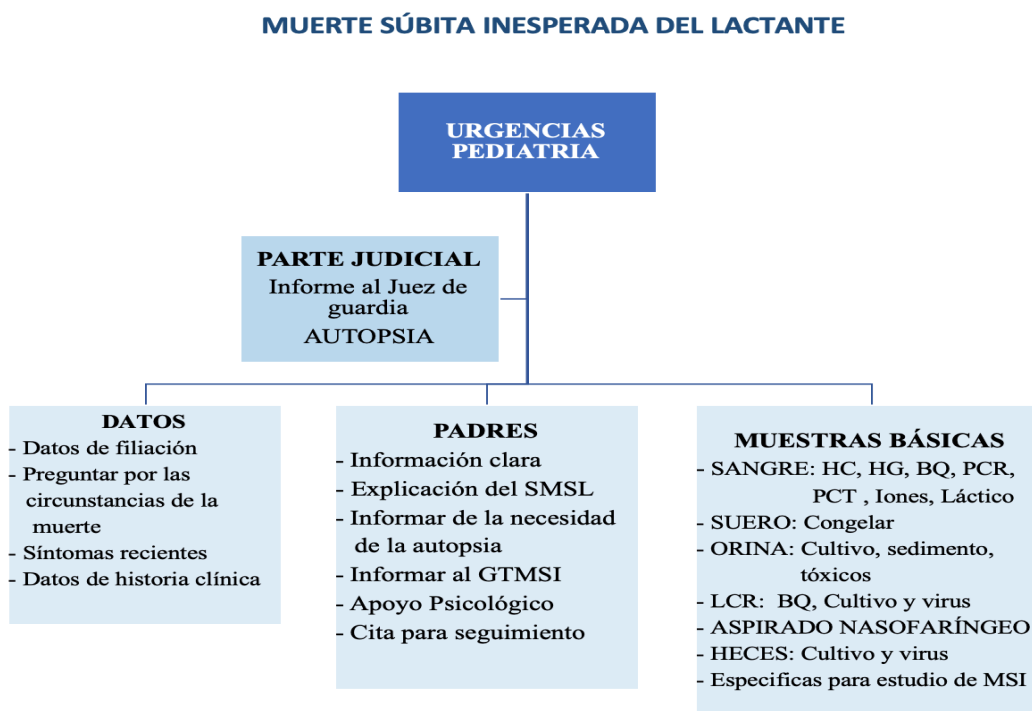


Figura 12. Actuación inicial de urgencias.

En la atención al niño se pueden dar dos situaciones:

- 1- Que el lactante llegue vivo, porque haya sido reanimado o se le haya encontrado en situación de hipopnea y bradicardia sin llegar a parada. En este caso, a la vez que el personal realiza las maniobras correspondientes de reanimación y, si se consigue, estabilización e ingreso o traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, otro miembro del equipo recopilará toda la información posible en relación con el suceso y los antecedentes del niño. En este caso se realizará el protocolo de estudio del Episodio Aparentemente Letal, siendo de especial interés el cardiológico, metabólico y genético.
- 2- Lo más frecuente es que el niño llegue en parada, siendo inviable la resucitación dados los signos de muerte y tiempo transcurrido, o que no responda a la reanimación, dándose el fallecimiento en urgencias, en estos casos se realizará analítica encaminada al diagnóstico, como si se tratara de un paciente crítico, y además se tomarán muestras específicamente dirigidas a descartar aquellas patologías que pueden cursar como una muerte súbita infantil, con autorización del juez y siguiendo el protocolo.

En ambos casos se realiza exploración física exhaustiva, que debe figurar en el informe, especificando el tipo de reanimación y exploraciones realizadas.

Se debe preguntar a los padres o cuidadores toda la información posible sobre los últimos momentos del niño⁽²⁷¹⁾, dicho cuestionario se resume en la tabla 15

| |
|---|
| LUGAR: domicilio propio, familiar, guardería |
| SITIO: cuna, cochecito, cama de los padres, sofá, vehículo |
| POSICIÓN en la que fue colocado (prono, lateral o en supino) |
| POSICIÓN en la que fue encontrado (prono, supino) |
| RELACIÓN CON LA TOMA, restos de alimentos donde fue hallado, sangre o acúmulo de secreciones. |
| SITUACIÓN. Cubierto por ropa de cuna, atrapado entre la cama cama y colchón |
| TEMPERATURA, sobreabrigo |
| COLOR: cianótico, pálido, presencia de livideces (especificar dónde) |
| REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR |
| PROCEDIMIENTOS diagnósticos y terapéuticos realizados. |

Tabla 15. Información relacionada sobre el lactante.

Se debe buscar cualquier dato que haya podido pasar desapercibido y que de alguna manera se pueda relacionar con el suceso, por ejemplo, valorar la posibilidad del accidente, intoxicación, incluso, aunque poco frecuente, no olvidar el riesgo de maltrato.

Durante el proceso se debe informar de manera continua de la evolución del niño durante las maniobras de reanimación, explicando de manera clara la gravedad y notificando el fallecimiento, si se produce en el Centro o si hubiera sucedido con anterioridad.

Se debe elaborar la historia clínica previa del niño en cuanto sea posible, recabando en la medida de lo posible la siguiente información⁽²⁷¹⁾, como puede verse en la tabla 16.

| |
|--|
| Datos personales: nombre, domicilio propio, familiar, guardería |
| Fecha de nacimiento y la edad actual |
| Hora en la que estaba vivo y hora en la que se le halló muerto |
| Antecedentes personales: embarazo, parto, periodo perinatal, edad gestacional, tipo de alimentación: LM/LA/LM |
| Antecedentes obstétricos de la madre: N° de partos y abortos previos. Patología y medicación que haya tomado durante el embarazo |
| Antecedentes patológicos: enfermedades o síndromas recientes, medicaciones previas y dosis, apneas, cianosis, hipotonía, gastroenteritis, ingresos hospitalarios previos. Si presentaba alguna patología de base |
| Antecedentes Familiares: muerte súbita en niños o adultos, síncope, cardiopatías, enfermedades hereditarias |
| Factores sociales: nivel socio-económico, situación de los padres, número de hijos, personas que conviven en el domicilio, cuidadores. Hábitos del niño y si asistía a guardería |

Tabla 16. Recogida de datos en la Historia clínica del niño.

En caso de que el niño fallezca, se les debe informar en lugar adecuado, tratando de transmitir empatía y apoyo por el terrible trauma que están viviendo y explicándoles lo imprescindible sobre la muerte súbita infantil, su problemática y posibilidades diagnósticas. Es importante dejarles solos en un espacio confortable, facilitarles avisar a alguna persona de confianza o familiares que puedan confortarles y ayudar a asumir los hechos y, poder permanecer un tiempo a solas con el cuerpo de su hijo. En este punto sería muy recomendable contar con asistencia psicológica profesional que pueda proporcionar herramientas para asimilar lo sucedido.

Por último se debe comunicar la necesidad e interés de la autopsia, explicándoles que es imprescindible y realizándola según los protocolos ya descritos. Y esto es importante debido a estos tres aspectos:

- *Judicial*, que es necesario para descartar una muerte violenta y de practica obligada.
- *Diagnóstico*, permite encontrar la etiología de la muerte en un porcentaje importante de los casos, siempre que se realice de manera completa y siguiendo protocolos establecidos para el examen macroscópico o en estudio histológico.
- *De investigación*: permite conocer sustratos morfológicos y fisiopatológicos que subyacen en este tipo de muertes, así como otros hallazgos anatomopatológicos, y que se pretende que permita conocer la causa de todas estas muertes súbitas inesperadas en un futuro.

Se debe hacer el parte judicial y contactar con el Juez de Guardia para notificar lo sucedido y que este ponga en marcha los mecanismos previstos para el estudio y diagnóstico del caso. Se le solicita permiso para la obtención de muestras del cadáver y se elabora un informe detallando todos los datos, actuaciones, exploraciones, que se adjunta al parte judicial para que el forense que realice la autopsia disponga de toda la información posible.

En el hospital se realizan una serie de pruebas:

- **Exploraciones básicas** para tratar de orientar el diagnóstico lo antes posible, actuando como si fuera un paciente crítico, estudio microbiológico de sangre, orina, heces, líquido cefalorraquídeo. Hemograma, PCR, bioquímica y orinas basales para realizar en el hospital, así como suero y orina que se congelan a -18°C para pruebas posteriores.
- **Recogida de muestras específicamente dirigidas al estudio de MSI**, humor vítreo, biopsias de piel, músculo, e hígado.

Se elaborará una **encuesta epidemiológica**, donde se incluye la anamnesis sobre las circunstancias del fallecimiento recopilando los datos que ya se han comentado y, para ello es fundamental conocer el contexto en el que se produjo el suceso ⁽³⁵⁾⁽¹⁶¹⁾⁽²⁷¹⁾, que incluye todos los datos relacionados con el niño y su entorno, así como el examen del lugar ⁽²⁷³⁾ en el que se produjo la muerte, que será realizado por la policía, por orden del juez del caso y que debe hacerse con el máximo cuidado respecto a los padres, ya que su misión es colaborar en el diagnóstico, pudiendo descubrir algún detalle que a ellos se les haya pasado e, incluirá también la historia clínica que se realizó inicialmente en urgencias y será repasada en profundidad cuando las circunstancias de los padres lo permitan.

Una vez realizados los estudios según el protocolo establecido, se reunirá el equipo multidisciplinar correspondiente para el estudio y cierre del caso y el seguimiento posterior de la familia⁽²⁷¹⁾. La figura 13 muestra el algoritmo de actuación ante una MSI

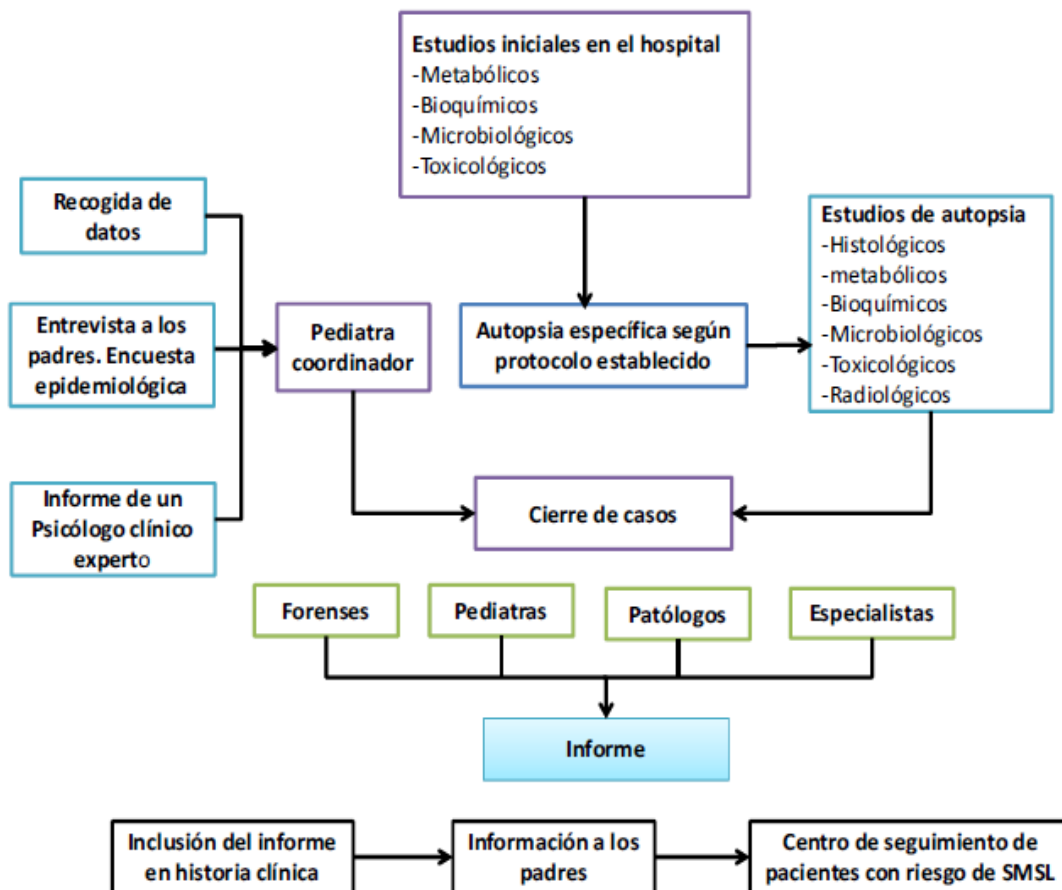


Figura 13. Actuación ante una MSI, cierre casos y seguimiento familia.

Libro blanco de la MSI. 3ª Ed⁽⁸⁾

Es fundamental el seguimiento posterior de la familia, por un pediatra coordinador que pertenezca si es posible a una Unidad de Prevención de la Muerte Súbita Infantil.

La misión de este profesional en las primeras entrevistas será:

- Informarles con claridad sobre la MSI.
- Ofrecerles ayuda psicológica.
- Realizar la encuesta epidemiológica, a ser posible pronto tras el fallecimiento para evitar el olvido de datos que puedan ser de interés, pero cuando su estado sea más sereno.
- Reunir toda la información obtenida, los resultados y el informe psicológico, en una historia clínica del niño fallecido que se aportará en las reuniones del equipo multidisciplinar.

- Se programará un seguimiento posterior:
- Se recomendará a los progenitores un cuidadoso control de embarazo, pudiendo enviarles a una Unidad de Embarazo de Riesgo y se les informará de los factores de riesgo de la MSI.
- Realizar un estudio y seguimiento de posteriores hermanos.
- En determinados diagnósticos se realizará un estudio de los hijos previos que puedan tener un riesgo por la patología diagnosticada.
- El coordinador del Grupo de trabajo Multidisciplinar se ocupará del cierre del caso.
- Explicar los resultados a los padres, ayudándoles a entender su significado y las posibles implicaciones, les dará un informe con diagnósticos y o conclusiones de la reunión y los informes de autopsia para que dispongan de ellos en el futuro.

Para unos padres que han perdido un bebé aparentemente sano, es muy necesario una labor de información, apoyo y prevención, ante el siguiente hijo, en coordinación con su pediatra de atención primaria.

- Se les debe informar sobre los factores de riesgo de MSI y las medidas de sueño seguro.
- Realizar encuesta epidemiológica del hermano.
- Realizar estudio de los hijos posteriores teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el cierre del caso del niño fallecido que se resume en la tabla 17

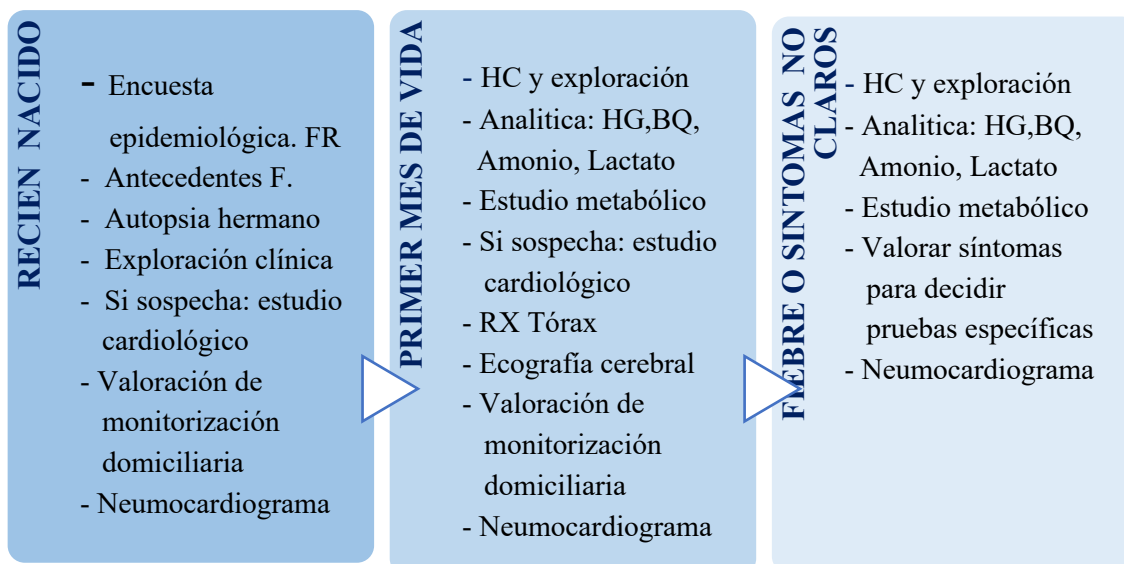


Tabla 17. Estudio de hermanos de niños víctimas de MSI⁽²⁷¹⁾.

I.7 PROCESO DE DUELO ANTE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Es importante para el personal sanitario contar con conocimientos de carácter general acerca del proceso del duelo y como intervenir en este en función de las necesidades de los dolientes en cada momento del proceso.

Cuando se trata de la pérdida de un hijo, nos enfrentamos a la vivencia de la violación de las leyes de la naturaleza, ya que los acontecimientos no suceden en el orden natural y esperado. Para los padres es una sensación de pérdida de una de sus extremidades y a la toma de conciencia de la inexistencia de la inmortalidad a través de la pérdida de su hijo. Es un suceso traumático que supone un antes y después de la experiencia de pérdida, y resulta mucho más traumático cuando la pérdida de un bebé por SMSL, acontece de forma súbita e inesperada, sobre un ser querido que, además es totalmente dependiente de sus padres. Para ellos es un hecho dramático que destroza sus expectativas y visión previa del mundo. Además, en el caso de padres primerizos supone la pérdida de su paternidad, es decir, su rol de padres. Se muestra una discrepancia entre el mundo de “es” y el mundo “que debería ser” y, en muchos casos coloca a los padres en la tesitura de una revisión profunda de su sistema de creencias, valores y presupuestos sobre el mundo, que afectará a muchos aspectos de su vida: el sistema de creencias sobre la vida, sobre la persona, sobre relaciones interpersonales, sobre la sociedad y en general sobre el mundo que se ha vuelto imprevisible⁽²⁷⁴⁾.

En muchas ocasiones se pueden observar las siguientes reacciones a través del discurso de los padres y familiares que han perdido un niño por MSL:

- Los días posteriores se *detecta sensación de incredulidad, irrealidad y negación* de los hechos.
- Puede darse también la *vivencia de insensibilidad o ausencia de sentimientos*, como una reacción adaptativa, un bloqueo de sensaciones que funciona como una defensa ante un dolor desbordante.
- *Posteriormente, se observa la presencia de sentimientos de tristeza.*
- *Presencia de un intenso sentimiento de enfado*, que puede dirigirse hacia el personal sanitario u otros medios de la familia, incluso contra uno mismo y puede dar lugar a conductas autolesivas o suicidas.
- En algunos padres aparece *culpa y autoreproche* por no ser capaces de experimentar la cantidad de tristeza y dolor que considera apropiada.

Por otro lado, el hecho de que durante semanas se encuentren a la espera del resultado de la autopsia que revele la causa real de la muerte, puede generar en algunos casos sentimiento de

culpa al atribuirse la responsabilidad de la muerte. Esto puede hacer que, aunque la causa del fallecimiento descarte negligencia, alguno de los progenitores desarrolle de forma posterior una vivencia de incapacidad para ejercer adecuadamente el rol paternal, y poder hacerse cargo correctamente de otros hijos, además de la citada culpa por la muerte del bebé. Este sentimiento de culpa dificulta notablemente la elaboración del duelo y bloquea el proceso de aceptación de la pérdida.

Si bien la experiencia de la pérdida de un bebé ya resulta tremendamente dolorosa, la falta de comprensión y apoyo pueden producir a veces igual o mayor daño que la propia pérdida. Si su entorno familiar no es capaz de escuchar, comprender o apoyar, vivirá los efectos de la pérdida en soledad. Por ello, en muchas ocasiones se busca este apoyo en profesionales sanitarios, desde la necesidad de que se cuestione su experiencia subjetiva y con la esperanza de sentirse aliviados. Este apoyo es muy importante ya que permite el reconocimiento y validación de su sufrimiento, legitima la expresión de sus necesidades y sentimientos. Los profesionales sanitarios tienen entonces la importante tarea de convertirse en figuras que proporcionen contención emocional.

La llegada al hospital de unos padres cuyo bebé ha fallecido, en principio por causas desconocidas, supone un hecho altamente estresante para el equipo médico, que en muchos casos no cuenta con suficientes recursos para satisfacer adecuadamente las necesidades de los padres. La muerte de un lactante por muerte súbita genera a su vez una gran frustración, impotencia y angustia, que puede conectar con sus conflictos internos o procesos de duelo. El profesional debe ser capaz de manejar su propia angustia y la de los demás, teniendo en cuenta que la situación puede generar un intenso malestar psíquico que debe ser mitigado para no bloquearse y poder continuar con el desempeño de sus funciones.

El equipo médico debe, en primer momento, responder de manera satisfactoria a la demanda de los padres y familiares del lactante fallecido en una situación de emergencia. La intervención seguirá en estos casos los principios de crisis por lo que se recomienda:

- Crear un ambiente que facilite la escucha activa. Se debe atender sus necesidades en un ambiente privado e íntimo dentro del propio recinto hospitalario y, por otro lado, fomentar el contacto físico y respetar el silencio de los dolientes.
- Mantener actitud empática y de aceptación de las diferentes formas de reacción desde el bloqueo emocional a la sensación de volverse locos.
- Permitir y normalizar la expresión del dolor y del sufrimiento.

- Facilitar información clara y concisa a cerca de lo sucedido y también de los trámites burocráticos.
- Ayudar a “aceptar la realidad” de la pérdida desde los momentos iniciales a los dolientes que se encuentran en la fase de shock, que se caracteriza por el desconcierto profundo por el que atraviesan. Se recomienda que los padres se despidan físicamente de su hijo a fin de hacer real la pérdida y evitar las dificultades a la hora de elaborar el duelo.
- Se debe evitar tratar de tranquilizar o aliviar a los dolientes a través del relato de situaciones o de experiencias o casos similares, dar consejos, minimizar el dolor, etc.

La muerte súbita del lactante es una pérdida traumática, esto hace que muchos padres presenten problemas a la hora de resolver el duelo de manera eficaz. El asesoramiento psicológico debería comenzar cuando los padres ya no se encuentren en el shock inicial, se recomienda para todos los padres y se deben seguir unos principios:

- Ayudar a los padres a hacer real la pérdida, hablando sobre el bebé fallecido y de lo sucedido el día de su fallecimiento.
- Ayudar a los padres a identificar y experimentar sus sentimientos, han de poder expresar sus emociones de una forma dosificada para evitar que se desborden emocionalmente.
- Facilitar la recolocación emocional del lactante fallecido, ya que algunos padres manifiestan angustia ante la posibilidad de tener otro hijo a medio plazo y manifiestan temor al olvido del bebé fallecido. Se debe ayudar a los padres a entender que, aunque nunca reemplazarán al bebe fallecido, no hay nada malo en plantearse tener otro en el futuro.
- Dar tiempo para elaborar el duelo, advirtiéndolo a los dolientes de que este es un proceso largo y no es lineal, sino que habrá momentos en los que se sentirán peor que en días o semanas anteriores.
- Ayudar a los padres en su proceso de toma de decisiones. Desde el inicio del proceso, los padres se ven en la obligación de tener que tomar multitud de decisiones y el profesional debe actuar como facilitador, no como alguien que responda a las cuestiones por ellos.
- Asesoramiento de parejas y familiares. Se debe incluir a toda la familia en las sesiones, ya que interactúa como unidad y cada individuo influye en los otros, aunque cada miembro puede tener su propio proceso de elaboración del duelo.

La terapia se hace muy necesaria en aquellos casos en los que el proceso se complica, bien porque se prolonga en el tiempo o se difiere su inicio, o porque pueda dar lugar a la aparición de un trastorno psiquiátrico, aquí se debe identificar y resolver aquellos conflictos que dificultan o imposibilitan la realización de las tareas del duelo y, por ende, la resolución del mismo⁽²⁷⁴⁾.

II. JUSTIFICACIÓN

La muerte súbita (MS) es un evento de muy alto impacto familiar, social y mediático. La MS es una muerte natural rápida e inesperada siendo muchas las posibles causas subyacentes. Actualmente y a pesar de los avances científicos el síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) sigue siendo un enigma.

Las tasas de mortalidad, gracias a las campañas de prevención, se han reducido considerablemente en los últimos 25 años, no obstante, varían de un país a otro y dentro de nuestro propio país de unas Comunidades Autónomas a otras. Estas discrepancias podrían deberse a la falta de consenso a la hora de hallar una definición de SMSL satisfactoria para todos.

Conocemos algunos factores de riesgo modificables y factores protectores. Recientes estudios han demostrado que un porcentaje no desdeñable de muertes atribuidas al SMSL y que habían sido etiquetadas como inexplicables, se deben realmente a trastornos genéticos identificables por “necropsia molecular” y que podrían detectarse preventivamente en otros miembros de la familia. La excelencia en el abordaje de la MS en general, y la MS infantil en particular, debe agrupar en una misma línea de trabajo a patólogos, forenses, pediatras y cardiólogos, fundamentalmente, contando con la colaboración de microbiólogos, expertos en metabolopatías, psicólogos clínicos y especialistas en otras disciplinas relacionadas puntualmente con algún caso.

En el año 2006 se celebró en Valencia el VI Simposium Nacional sobre el SMSL, a partir del cual se creó el Grupo de Trabajo Multidisciplinar para Estudio y Prevención del SMSL a nivel regional. En el 2008 se reconoció de forma institucional con un convenio firmado por la Consellería de Justicia y Sanidad. De todo lo anterior surgió el germen del estudio multidisciplinar de la Muerte Súbita en la Comunidad Valenciana, este pequeño grupo se integró posteriormente en otro mayor, la Unidad de Valoración de Riesgo de MS Familiar. A través de financiación competitiva autonómica nos permitió la elaboración de protocolos de gran interés con la actuación conjunta de clínicos, epidemiológicos y forenses, volcando toda la información recogida de forma prospectiva con el modelo de San Diego en el primer registro de datos fiables del SMSL de la Comunidad Valenciana.

Previamente se publicaron 2 libros blancos sobre el SMSL y posteriormente editamos la tercera edición, además de múltiples publicaciones científicas.

Las aportaciones a nivel del conocimiento científico, de la práctica clínica y de la metodología del trabajo durante estos años, me han permitido acumular experiencia en la

atención y estudio de los lactantes afectos del SMSL y a sus familias, así como en la participación en diversos foros científicos.

Finalmente, a partir de todo este trabajo realizado he desarrollado el presente proyecto de tesis doctoral, aportando cierta luz en las actuaciones clínico-epidemiológicas y realización de autopsias forenses y demás estudios complementarios en el SMSL. Se ha mejorado en la homogeneización de la práctica clínica y medicina forense a través de los protocolos de actuación. Se ha potenciado el Registro de datos del SMSL en la Comunidad Valenciana, participación en la Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar, y en la elaboración de un estudio sobre el nivel del conocimiento de la población general sobre las medidas preventivas y protectoras del SMSL con el fin de elaborar campañas de concienciación al personal sanitario y a la población general.

Considero que el presente estudio puede ayudar a resolver problemas clínico-epidemiológicos y forenses, fomentar la colaboración interdisciplinaria y sobre todo aportar información relevante que pueda servir para proyectos posteriores con la creación de otros grupos multidisciplinares en otras Comunidades Autónomas.

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Mediante el grupo de trabajo para el Estudio y Prevención del SMSL se espera realizar un estudio integral de la MS, desde los aspectos etiopatogénicos hasta el diagnóstico diferencial para clasificar las muertes explicadas de las que carecen de causa conocida, asesorar a las familias, planificar las estrategias de prevención tanto a la población general como de riesgo y conocer la incidencia real del SMSL en la Comunidad Valenciana.

La Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar de la Comunidad Valenciana, podría servir de modelo para la creación de grupos de trabajo multidisciplinares en otras Comunidades Autónomas.

La realización de un estudio sobre el nivel del conocimiento que tiene de la población general acerca de las medidas preventivas y protectoras del SMSL serviría de base para elaborar campañas de concienciación sobre los puntos débiles en la prevención de la muerte súbita tanto al personal sanitario como a la población general.

IV. OBJETIVOS

IV.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Investigar, analizar las características y clasificar las muertes súbitas e inesperadas de los lactantes menores de un año, según los antecedentes clínicos, factores epidemiológicos, factores de riesgo, circunstancias, examen del lugar de la muerte y hallazgos de la autopsia de los fallecidos, así como obtener un perfil epidemiológico de las víctimas en la Comunidad Valenciana.

IV.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la incidencia de Muerte Súbita y SMSL en la Comunidad Valenciana
- Conocer los factores epidemiológicos a través de la “encuesta epidemiológica” tanto para el SMSL como en la muerte súbita explicada
- Conocer los factores de riesgo de la muerte súbita inesperada del lactante
- Comparar los factores de riesgo de sueño inseguro en el grupo de lactantes de muerte no explicada con el grupo de muerte explicada.
- Clasificar los casos de la Muerte Súbita Inesperada del lactante según la “Clasificación de San Diego”
- Establecer el estudio cardiológico ante sospecha de Muerte Súbita Familiar de causa potencialmente hereditaria.
- Determinar el nivel de conocimientos sobre el SMSL, los factores de riesgo y factores de protección en la población general.
- Plantear el asesoramiento médico-legal para los facultativos, en previsión de responsabilidades que puedan derivarse ante toda muerte súbita e inesperada de un lactante.
- Facilitar la creación de grupos de trabajo multidisciplinares similares en otras Comunidades Autónomas.
- Apoyar a la creación de Registros Nacionales de SMSL.

V. POBLACIÓN Y METODOLOGIA

V.1 DISEÑO Y POBLACIÓN

Estudio de cohortes transversal, prospectivo, observacional y descriptivo, realizado a los lactantes menores de 12 meses, incluidos los recién nacidos, fallecidos súbita e inesperadamente en la Comunidad Valenciana desde septiembre de 2006 hasta diciembre de 2017 sometidos a estudio multidisciplinar aplicándoles la Clasificación de San Diego tras la práctica de una autopsia judicial en los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia, Alicante y Castellón en los que se haya procedido al cierre de cada caso.

En aquellos casos en los que tras el estudio necrópsico no se encuentre una causa que pueda explicar el fallecimiento, o presenten una patología cardiaca estructural, se les completará el estudio en la Unidad de Valoración de riesgo de Muerte Súbita Familiar en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Los estudios clínicos, epidemiológicos y de cardiopatías hereditarias se han centralizado en el Servicio de Neonatología y de Cardiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, los estudios relacionados con la autopsia, procesos médico-legales y cierre de casos en el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia y los estudios microbiológicos en el Hospital Dr. Peset de Valencia.

Para cada caso se ha llevado a cabo un algoritmo de actuación. Figura 14 que persigue un alineamiento riguroso hasta el cierre del mismo.

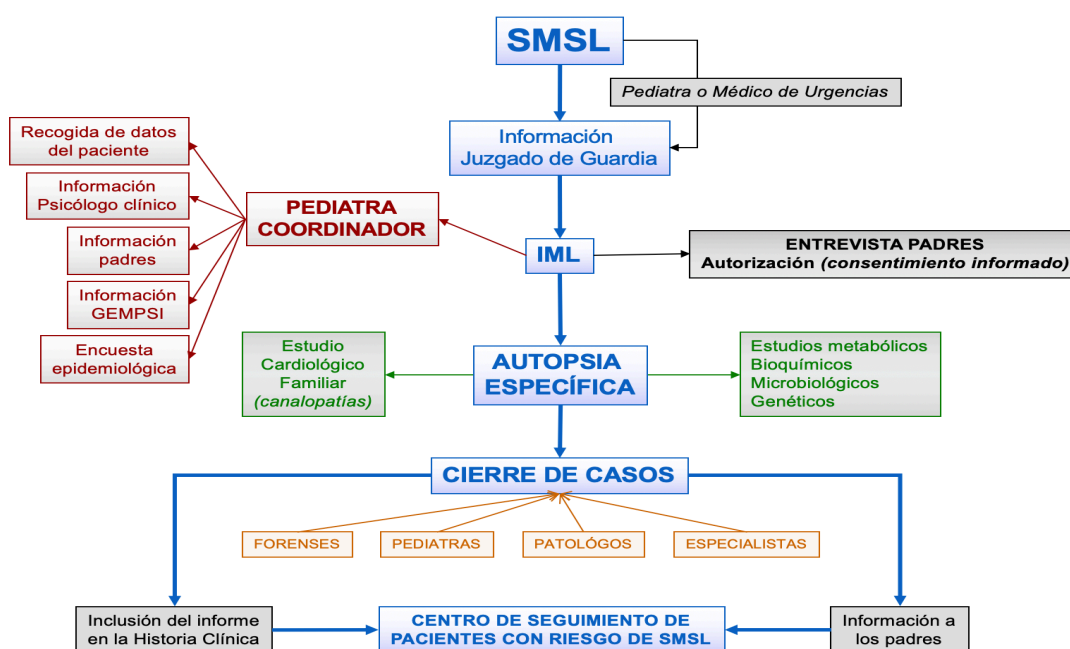


Figura 14. Algoritmo de actuación ante un caso de SSMI

Para proceder a la recogida de datos de la población de estudio para su posterior análisis, se han elaborado una serie de protocolos que se describen a continuación, algunos de ellos se encuentran desarrollados en los anexos o incluidos en el texto.

- Protocolo de estudio Epidemiológico (Anexo 3)
- Protocolo de levantamiento del cadáver (Anexo 4)
- Protocolo de recogida de muestras (Anexo 5)
- Protocolo de autopsia médico-forense (Anexo 6)
- Cuestionario para padres sobre factores de riesgo y medidas preventivas del síndrome de muerte súbita del lactante (Anexo 7)
- Flujo de actuación de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar
- Categorización del SMSL según la Clasificación de San Diego. Ver punto I.1.9. y tabla 8.

Flujo de actuación de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar de la Comunidad Valenciana

Para el estudio de las cardiopatías potencialmente hereditarias se elaboró un flujo de actuación desde que se recibe el caso índice en la Unidad hasta que se cierra el caso y se inscribe sistemáticamente en el registro autonómico que se describe en la figura 15.

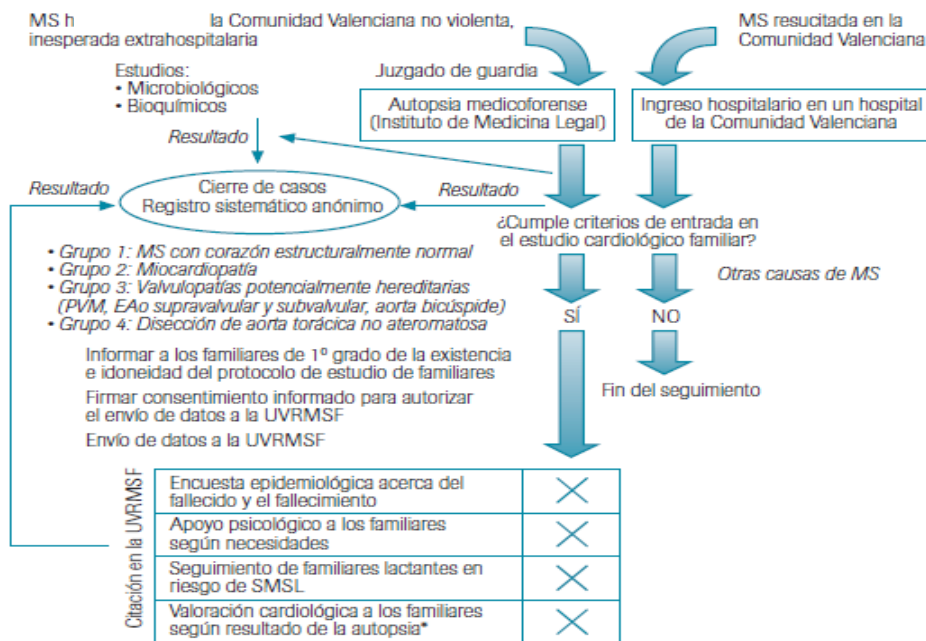


Figura 15. Flujo de actuación de la UVRMSFCV. Libro blanco MSI. Grupo de trabajo MSI de la AEP. 3º Ed. 2013

A todos los familiares se les realiza un árbol genealógico, anamnesis, una exploración física, ECG basal y una ecocardiografía en la primera visita y unas exploraciones adicionales según la historia clínica y los resultados de la autopsia:

- Grupo 1: si los ECGs de los familiares no son diagnósticos de ninguna canalopatía: se proponen test de esfuerzo, holter ECG, test de adrenalina y test de flecainida.
- Grupo 2: holter si síntomas, sujetos con laminopatías, con miocardiopatía hipertrófica y en familiares de fallecidos por miocardiopatía arritmogénica, cardio-resonancia opcional salvo en los familiares de fallecidos por miocardiopatía arritmogénica, donde es rutinaria.
- Grupo 3: no suelen ser necesarias otras exploraciones (PVM: Prolapso valvular mitral, EAo: Estenosis aórtica;
- Grupo 4: cardio-resonancia opcional, otras exploraciones según sospecha de entidad subyacente.

Nivel de conocimientos de la población general sobre los factores de riesgo y factores protectores del SMSL

Para completar este proyecto de investigación, se consideró interesante investigar el nivel de conocimientos que tiene la población general sobre los factores de riesgo y factores de protección del SMSL. Para ello se ha realizado un estudio prospectivo, observacional y descriptivo en planta de maternidad del Hospital Universitari i Politècnic La Fe durante los meses de diciembre de 2019 y enero de 2020 a través de una encuesta anónima que se entregó *ad hoc* a padres, madres y familiares de recién nacidos sanos, durante su estancia en el hospital después del parto y recogida previa al alta domiciliaria. Esta encuesta se realizó en dos tiempos: pre y post-intervención. La intervención consistió en la difusión de información mediante la propagación y visualización de carteles informativos sobre la prevención de muerte súbita en todas las habitaciones, salas y pasillos de las plantas de maternidad del hospital. El cuestionario de la encuesta se describe con detalle en el ANEXO 7.

V.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Sujetos de estudio: población de niños y niñas de edad comprendida entre el nacimiento y los primeros 12 meses de vida (0 días hasta 11 meses y 30 días) aparentemente sanos y fallecidos de forma súbita e inesperada a quienes se les practicó una autopsia judicial en los IML de la Comunidad Valenciana desde septiembre de 2006 hasta diciembre de 2017.
- Lactantes menores de un año que fallecen tras un ALTE y se les realiza una autopsia judicial.
- Lactantes fallecidos súbitamente (caso índice) y sus familiares de primer y / o segundo grado de parentesco con sospecha de cardiopatía de causa potencialmente hereditaria
- Para el estudio de nivel de conocimientos sobre el SMSL, los factores de riesgo y factores de protección en la población general se han incluido todos los cuestionarios completamente cumplimentados, anonimizados por los padres, madres y/o familiares de los recién nacidos durante su estancia hospitalaria en planta de maternidad.

Criterios de exclusión

- Niños y niñas mayores de un año fallecidos por muerte súbita.
- Lactantes fallecidos súbitamente y cuyo estudio necópsico permanece bajo secreto de sumario.
- Lactantes fallecidos súbitamente y se les realiza una autópsia clínica en un centro hospitalario.
- Los casos de MS cuyos padres no autorizan el consentimiento para la participación en el estudio.
- Para el estudio cardiológico ante sospecha de Muerte Súbita Cardíaca de causa potencialmente hereditaria se han excluido los casos cuyos familiares rechazaron el consentimiento o no acudieron a la cita en la UVRMSF.
- Para el estudio de nivel de conocimientos sobre el SMSL, los factores de riesgo y factores de protección en la población general se han excluido del estudio las encuestas incompletas o con respuestas ilegibles o por que los padres, madres y/o familiares rechazaron la participación en el estudio.

V.3 MEDICIÓN DE VARIABLES PRINCIPALES

Como se explicó anteriormente, el diagnóstico de SMSL se da por exclusión por lo que se hace imprescindible realizar un acertado diagnóstico diferencial. Entre estos posibles diagnósticos podemos encontrar las muertes súbitas producidas por infecciones, malformaciones congénitas y/o enfermedades genéticas. También es importante tener en cuenta la escena de muerte y los factores epidemiológicos que rodearon el episodio de la muerte y el desarrollo en general del lactante. Las variables independientes serán los ítems implementados en el protocolo encuesta epidemiológica y agrupados: Antecedentes de embarazo, parto y perinatal, periodos neonatales y de lactante, Antecedentes familiares, Factores ambientales ó factores de riesgo del SMSL y factores socio familiar.

La información recolectada durante la autopsia médico-legal, el informe pericial y el acta de levantamiento brindará información con respecto a la variable dependiente que en este caso será la mortalidad.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos durante la autopsia, se podrán asociar las variables independientes con la causa de muerte, una vez se tabulen los datos en una matriz diseñada para tal fin con el objetivo final de caracterizar el SMSL en la población a estudio.

V.3.1 Variables relacionadas sobre datos perinatales y epidemiológicos

- Datos de filiación, fecha de nacimiento, fecha del exitus, edad al fallecimiento
- Relacionadas con el embarazo: Edad gestacional, espontáneo / técnicas de reproducción asistida, normal /patológico, abortos anteriores. Hábitos tóxicos: fumadora de tabaco, ingesta de alcohol o drogas.
- Relacionadas con el parto: lugar de nacimiento, parto único o múltiple, vaginal, cesárea, tipo de presentación, amniorraxis, amnionitis, Estreptococo B
- Relación con aspectos perinatales y postnatales tales como sexo, peso, talla y perímetro cefálico, Apgar. Tipo de lactancia: materna, artificial o mixta, vacunaciones, hospitalizaciones previas
- Relacionadas con factores que influyen en el ambiente de sueño seguro/inseguro como es la posición al dormir en decúbito supino, prono o de lado, tipo de colchón si era blando o duro, colecho con padres, número de personas en la misma cama, colecho fuera de la cama; si duerme en la habitación con sus padres, sobrecalentamiento relacionado con la cantidad de ropa de cama o cantidad de ropa del lactante, habitación ventilada o no, uso del chupete, ambiente tabáquico.

- Relacionadas con la madre/padre y situación socio familiar: edad, estado civil, nivel de estudios. Nivel social, tipo de domicilio, nacionalidad.
- Relacionadas con antecedentes familiares como antecedentes de muerte súbita o de enfermedades hereditarias.
- Antecedentes del lactante
- Muerte durante el sueño
- Relacionadas con posible infección reciente
- Relacionadas con vacunación reciente

V.3.2 Variables relacionadas con el levantamiento del cadáver

- Relacionadas con el levantamiento del cadáver: día y hora y lugar del fallecimiento domicilio, coche, guardería, centro sanitario. Situación del cadáver en la cuna, cama de los padres solo o compartida, cochecito. Posición del cadáver en decúbito supino, prono o lateral, cantidad y tipo de ropa en el cadáver y en la cama o cuna. Existencia de medicamentos o tóxicos en la habitación, focos de calor próximos como estufas/ braseros. Sospecha de malos tratos y sospecha de sofocación o asfixia.
- Provincia de fallecimiento: Valencia, Alicante ó Castellón
- Maniobras de RCP
- Relacionadas con el enfriamiento, deshidratación, livideces y rigidez cadavérica.

V.3.3 Variables relacionadas con la autopsia

- *Relacionadas con el examen externo:* estado del desarrollo y aspecto general, grado de hidratación, palidez o cianosis, malformaciones externas, configuración de la cabeza, signos de lesiones traumáticas como hematomas, laceraciones, abrasiones o quemaduras. Signos sugestivos de maniobras de resucitación, aspecto de la piel como ictericia, petequias, rash, otras. Anomalías oculares, implantación, alteraciones de las orejas. Configuración nasal, presencia de secreciones, atresia coanas. Examen de la boca para valorar existencia de flemas, vómitos, secreciones. Alteraciones del paladar, de la lengua, mandíbula y cuello. Anomalías del tórax, Abdomen distendido, hernias, ombligo y otras lesiones. Genitales externos, ano y anomalías en las extremidades.
- *Relacionadas con el estudio microscópico.* Se valoran los hallazgos anatomopatológicos encontrados en la piel, petequias en timo, pulmones y corazón, otros hallazgos en glándula salival, amígdalas, laringe, tráquea, bronquios, pulmones, corazón (sentido transversal VI,

VD y tabique, longitudinal, sistema de conducción y coronarias), diafragma, tubo digestivo, mesenterio, hígado, vesícula biliar, páncreas, bazo, riñones y glándula suprarrenal, vejiga, genitales, cuerpo vertebral. hallazgos microscópicos en encéfalo: congestión, hemorragia perivascular, edema, neuronas del cerebro neuronas del cerebelo y neuronas del hipocampo (normales, densas, isquémicas ó ambas).

- Relacionadas con la infección histológica
- Relacionadas con el análisis microbiológico
- Relacionadas con el análisis toxicológico
- Relacionadas con la Clasificación de San Diego de la muerte súbita: explicada, categoría IA, IB, II, categoría II con factores de riesgo de sofocación o Indeterminada.
- Relacionadas con factores de riesgo de sofocación: colecho, prono, sobrecalentamiento, prono + colecho, prono + sobrecalentamiento
- Relacionadas con la causa explicada: distintas patologías.

V.3.4 Variables relacionadas con el estudio cardiológico ante sospecha de muerte súbita cardiaca de causa potencialmente hereditaria

- Estudio realizado a 36 casos índice y 36 grupos familiares (94 familiares).
- Relacionadas con el caso índice, clasificación y patología subyacente
- Relacionadas con familiares de primer y segundo grado: edad, sexo, antecedentes patológicos, ECG basal, Ecocardiograma, test de esfuerzo, holter, test de adrenalina-flecainida, cardio-resonancia,
- Estudio genético de canalopatías: *KCNQ*, *KCNH2*, *SCN5A*. SQTL Síndrome de Brugada. Otras alteraciones genéticas.

V.3.5 Variables relacionadas con el grado de conocimiento sobre los factores de riesgo y las medidas preventivas del SMSL en la población general

- Se ha reralizado a 378 sujetos.
- Relación con el recién nacido de la persona que rellenaba el cuestionario, su edad, nivel de estudios y nacionalidad; hijos previos y edades de los mismos y si había sido informado sobre el SMSL y por qué medio.
- Conocimientos sobre los factores de riesgo y prevención del SMSL sobre cual es la posición más recomendable para dormir, cómo cree que debería ser el colchón sobre el que duerme un bebé, cómo debe ser la almohada para dormir. Influencia del tabaco, el alcohol

y las drogas sobre el SMSL, relación del chupete con el síndrome, influencia de la lactancia materna. Sobre si consideran existe relación con la temperatura de la habitación y el exceso de ropa durante el sueño y si creen que compartir el lactante la cama con los adultos influye en el Síndrome de la Muerte súbita del Lactante.

V.4 ANALISIS DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO

- Para analizar las características y clasificar las muertes súbitas e inesperadas de los lactantes menores de un año, los datos obtenidos se resumieron mediante la media (desviación típica), mediana (1er, 3er cuartil) en el caso de las variables numéricas. Las variables cualitativas se resumieron mediante la frecuencia absoluta (frecuencia relativa). Para encontrar asociaciones de los factores de riesgo de prono y colecho con la edad en la que fallecen se ajustó un modelo de regresión lineal. El resto de los factores no se incluyeron en el modelo por problemas de separación perfecta debido a su escasa presencia. Para evaluar las diferencias del colecho y prono con SMSL se ajustó una regresión logística. Para estudiar el tiempo de supervivencia global se calculó el estimador de Kaplan-Meier. Adicionalmente, se ajustó una regresión de Cox para valorar el riesgo con los posibles factores. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico R (3.6.1) con los paquetes clickR (0.4.32) y survival (3.1-7). Se considera estadísticamente significativo con el valor $P < 0.05$.
- Para el estudio cardiológico ante sospecha de Muerte Súbita Cardíaca de causa potencialmente hereditaria se han incluido las variables en una matriz Excel y se ha realizado un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se resumen mediante la frecuencia absoluta y las cuantitativas en porcentajes.
- Para analizar el estudio sobre el nivel de conocimientos sobre el SMSL, los factores de riesgo y factores de protección en la población general, los datos se resumieron mediante la media (desviación típica), mediana (1er, 3er cuartil) en el caso de las variables numéricas. Las variables cualitativas se resumieron mediante la frecuencia absoluta (frecuencia relativa). Para encontrar diferencias en el conocimiento sobre el SMSL a través del “*Cuestionario para Padres sobre Medidas Preventivas del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante*”, se dibujaron gráficos de barras entre los momentos pre y post- intervención para observar los diferentes porcentajes de respuestas. Se realizaron varias regresiones logísticas para evaluar diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas correctas antes y después de la intervención. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico R (3.6.1) y el programa estadístico SPSS versión 25.0. Se considera estadísticamente significativo con el valor $p < 0.05$.

V.5 MARCO TEORICO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en relación con el SMSL, se ha utilizado NCBI PubMed y las bases de datos de Medline, Cochrane Library y EMBASE (Elsevier).

Los términos de búsqueda fueron:

- *Sudden infant death syndrome (SIDS)*
- *Epidemiologic factors*
- *Accidental suffocation and strangulation in bed*
- *Safe infant sleeping environment*
- *Etiopathogenic factors for SIDS*
- *Risk factors for SIDS*
- *Brief Resolved Unexplained Events (BRUE)*
- *Autopsy and SIDS*
- *Classification of sudden death.*

Se incluyeron:

1. Artículos originales y revisiones.
2. Revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos.
3. Guías de práctica clínica.
4. Libros de texto.

Los idiomas de la búsqueda fueron inglés y español.

En el proceso de selección de todas las fuentes se analizaron los *abstracts* y en los casos en que fue necesario, se procedió a la lectura completa del artículo para concluir si su contenido estaba o no relacionado con el objeto del estudio. De los artículos y fuentes hallados, se extrajeron y consultaron las referencias de interés para poder ser incluidas y citadas como fuentes originales. Se ha procurado prescindir de las referencias respaldadas por estudios de menor evidencia científica e incluir aquellas de mayor actualidad y relevancia.

A continuación, se han dividido por aspectos específicos de la revisión: definición, evolución histórica, teorías e hipótesis patogénicas, epidemiología y factores de riesgo del SMSL, estrategias de prevención del SMSL. “Ambiente seguro para dormir”, BRUE/ALTE, Clasificación de San Diego, certificación del SMSL, levantamiento del cadáver y escenario de la muerte, aspectos específicos sobre metodología en la autopsia y abordaje multidisciplinar de la Muerte Súbita del Lactante en general. La discusión servirá para justificar los resultados obtenidos y su correlación o no con la revisión bibliográfica.

VI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La realización de un diagnóstico acertado de Síndrome de Muerte Súbita del Lactante es muy complejo y a menudo se encuentra limitado debido a que no siempre se pueden realizar todas las pruebas que exigen los protocolos, por un lado debido a la situación estresante del momento en que se produce la muerte y por otro debido a las múltiples disciplinas que intervienen en el proceso diagnóstico que impiden en muchas ocasiones la cumplimentación exacta de los datos existiendo gran dificultad para su obtención retrospectiva.

En el diagnóstico de SMSL se hace imprescindible realizar un acertado diagnóstico diferencial. Entre estos posibles diagnósticos podemos encontrar las muertes súbitas producidas por infecciones, malformaciones congénitas, enfermedades genéticas y metabólicas.

Una de las grandes dificultades encontradas es determinar el perfil metabólico, para poder descartar metabolopatías como posible entidad causal, siendo éste un sesgo y una de las limitaciones más importante en este estudio.

La determinación de estudios genéticos para despistaje de cardiopatías potencialmente hereditarias no se realizó en todos los casos índice de SMSL porque, en algunos de ellos, tras realizar una anamnesis y estudio preliminar cardiológico a los familiares, no existían datos sugerentes de presentar estas alteraciones.

Otra de las limitaciones encontradas hace referencia a la dificultad en la recogida de datos relacionados con la entrevista epidemiológica que se realiza a los padres del lactante fallecido. Dada la situación traumática y estresante que supone la pérdida de un hijo, en algunos casos, la afectación psicológica de los padres ha impedido completar cuestionario.

La valoración completa del escenario de la muerte ha resultado complicada de realizar ya que el lactante fallecido en muchas ocasiones no se encuentra en el lugar de los hechos pues los padres o familiares cuando lo encuentran lo llevan directamente a un centro sanitario, analizar este escenario retrospectivamente no siempre ha sido posible.

Las limitaciones encontradas en el estudio de las encuestas para determinar el nivel de conocimiento sobre los factores de riesgo y de protección del SMSL, ha sido que las encuestas se han realizado en dos cohortes independientes, este tipo de estudios presentan escasa flexibilidad y dificultad para profundizar en la información obtenida. La población que voluntariamente responde, puede tener opiniones distintas que pueden afectar a la investigación o falta de sinceridad de los encuestados debido al sesgo de la deseabilidad social y el deseo de proteger su privacidad.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio pretende caracterizar el Síndrome de Muerte Súbita del Lactante en la Comunidad Valenciana por medio de la recolección de información sobre los niños fallecidos con posible diagnóstico de Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante que llegan a los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de la Comunidad Valenciana. Todas estas necropsias se han llevado a cabo en las instalaciones de los Institutos de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia, Castellón y Alicante y su estudio para el cierre de casos se ha centralizado en el IMLCF de Valencia y en todas ellas se ha utilizado el mismo protocolo de estudio. Quedan excluidas el estudio aquellas necropsias que se encuentren bajo secreto de sumario. El carácter de estas autopsias es Médico-Legal INVESTIGATIVO y buscarán establecer las causas de muerte y la existencia de patologías asociadas y otras particularidades del individuo y de su medio ambiente, así mismo ayudarán a establecer las circunstancias en que ocurrió la muerte, la manera en la que se produjo así como el mecanismo o agente vulnerante.

La entrevista a los padres para conocer antecedentes personales y familiares, datos de la historia clínica y datos epidemiológicos que ayuden al esclarecimiento de las causas del fallecimiento, no se ha realizado sin el consentimiento previo solicitado a los padres por el médico forense.

Los investigadores y colaboradores se comprometen a mantener el debido respeto al lactante fallecido como a sus familiares.

Establecido lo anterior, se pretende contribuir al conocimiento de esta entidad y su comportamiento, especialmente en la Comunidad Valenciana, de tal manera que se puedan determinar los vínculos entre las causas de la enfermedad y la práctica médica.

Durante el desarrollo de este proyecto, no se ha puesto en riesgo la vida de ninguno de los sujetos a estudio debido a que se desarrollan actividades que en ninguna instancia comprometen la vida. Cabe mencionar que el presente estudio no viola y por el contrario respeta los derechos de los individuos a participar de esta investigación, garantizando que la información recolectada es confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los alcances de la presente investigación.

Según la Declaración de Helsinki con respecto a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el presente estudio ofrece posibilidades razonables de que los familiares de la población sobre la que la investigación se realiza puedan beneficiarse de sus resultados, debido a que podrán establecerse con claridad los factores de riesgo asociados a las prácticas y actitudes frente al cuidado de los lactantes que pueden ser modificables. Lo anterior

justifica la realización del presente estudio como herramienta para poder generar recomendaciones para disminuir el número de muertes por SMSL en la Comunidad Valenciana, y posteriormente a nivel nacional.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y por el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia.

Para el estudio del nivel de conocimientos sobre el SMSL, los factores de riesgo y factores de protección en la población general, los padres y familiares recibieron información verbal y escrita, junto a la encuesta anónima que fue previamente valorada y aceptada por el Comité Ético del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, como una encuesta de calidad asistencial.

VIII. RESULTADOS

VIII.1 ANALISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACION DE LAS MUERTES SÚBITAS INESPERADAS DE LOS LACTANTES MENORES DE UN AÑO.

Durante los 11 años y 4 meses de duración del periodo de estudio fallecieron por muerte súbita en la Comunidad Valenciana un total de 133 lactantes menores de 1 año (entre 0 días y 12 meses). Un caso se ha excluido por encontrarse bajo secreto de sumario con lo que la población a estudio se compone de 132 lactantes fallecidos. Se ha podido explicar la causa de muerte en 56 casos lo que supone un 42,4% de los exitus y en 76 casos (57,6%) no se encontró la causa del fallecimiento. Se han encuadrado bajo el epígrafe de muerte súbita explicada al grupo en que se encontró agente etiológico que justificara la muerte y de muerte súbita no explicada o Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante al grupo en que no se encontró la causa.

Para el análisis, comparación y clasificación de las muertes súbitas, se ha diferenciado a la población de estudio en dos grupos, el grupo de muerte súbita explicada y el de muerte súbita no explicada o SMSL

VIII.1.1 Características generales de la población de estudio

El análisis descriptivo con las características generales de la población de estudio, los antecedentes y los factores de riesgo de muerte súbita se describen resumidos en las tablas 18, 19 y 20.

| VARIABLE | EXPLICADA N=56 | NO EXPLICADA (SMSL) N=76 | Valor-P |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| | N, n (%) Mediana (1st, 3rd Q.) | N, n (%) Mediana (1st, 3rd Q.) | |
| EDAD | | | |
| • Días | 62.5 (14, 162,75) | 65.5 (48,75 120) | 0.336 |
| • Meses | 4 (2, 7) | 3 (2, 4) | 0.027 |
| SEXO | | | |
| • Hombre | 34 (60,7%) | 40 (53,3%) | 0.506 |
| • Mujer | 22 (39,3%) | 35 (46,7%) | |
| ETNIA | | | |
| • Caucásica | 26 (75,5%) | 30 (65,2%) | |
| • Negra | 7 (20,6%) | 3 (13%) | |
| • Árabe | 1 (3%) | 3 (6,5%) | |
| • Asiática | 0 (0%) | 3 (6,5%) | |
| • Gitana | 0 (0%) | 7 (15,2%) | |
| • No datos | 22 | 30 | |
| PROVINCIA | | | |
| • Alicante | 17 (30,4%) | 18 (23,7%) | 0.251 |
| • Castellón | 9 (16%) | 7 (9,2%) | |
| • Valencia | 30 (53,6%) | 51 (67,1%) | |
| ESTACIÓN | | | |
| • Invierno | 19 (34%) | 24 (32%) | 0.964 |
| • Otoño | 15 (27 %) | 19 (25%) | |
| • Primavera | 10 (18%) | 16 (21%) | |
| • Verano | 12 (21%) | 17 (22%) | |
| PATOLOGIA PREVIA (no significativa) | | | |
| • No | 44 (78,6%) | 75 (99%) | <0.001 |
| • Si | 12 (21,4%) | 1 (1%) | |
| SUEÑO SEGURO | | | |
| • No | 10 (38,5%) | 50 (74,6%) | 0.002 |
| • Si | 16 (61,5%) | 17 (25,4%) | |
| • No datos | 30 | 9 | |

Tabla 18. Características generales de la población de estudio

Del análisis de las características generales de la población de estudio Tabla 18, observamos que la edad de fallecimiento fue significativamente menor en el grupo de muerte súbita no explicada con una mediana de 3 meses frente al de muerte súbita explicada que fue de 4 meses (P=0,027). En ambos grupos se objetivó un mayor porcentaje de varones. Respecto a la etnia, la mayoría fueron de origen caucásico (75,5%, 62,2%) en ambos grupos, seguida de la etnia negra y de la árabe, en el grupo de muerte explicada no se encontró ningún caso de etnia asiática o gitana, mientras que en el grupo de SMSL hubo un 6,5% de asiáticos y un 15,2% de etnia gitana.

En referencia a la provincia de la Comunidad Valenciana donde aconteció el fallecimiento, la mayor incidencia lógicamente, se produjo en las provincias de mayor población, así pues en ambos grupos el mayor porcentaje se objetivó en la provincia de Valencia alcanzando en el grupo de muerte súbita explicada el 53,6% de los casos y el 67% de los de muerte súbita no explicada, seguido de la provincia de Alicante (30,2% y 23,7%) y en tercer lugar en la provincia de Castellón donde hubo 16% de casos de muerte súbita explicada y un 9,2% de SMSL.

En ambos grupos, aunque no fue estadísticamente significativo, el mayor porcentaje de exitus aconteció en los meses de invierno, en segundo lugar, se produjeron en los meses de otoño seguido de los meses de primavera y de verano respectivamente.

No había antecedente de patología previa no significativa en el 99% del grupo de SMSL siendo estadísticamente significativo ($P < 0.001$) respecto al grupo de muerte súbita explicada (78,6%).

El factor de riesgo más importante de las muertes súbitas inesperadas es dormir en un entorno inseguro, el 74,6% de casos del grupo de muerte súbita no explicada durmieron en un ambiente de sueño no seguro frente a un 38,5% del grupo de muerte súbita explicada, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.002$).

| VARIABLE | EXPLICADA N=56 | NO EXPLICADA (SMSL) N=76 | Valor P |
|----------------------------|-------------------|--------------------------------|---------|
| | N, n (%) | N, n (%) | |
| ANTECEDENTES FAMILIARES MS | | | 0.601 |
| • No | 17 (81%) | 16 (69,6%) | |
| • Si | 4 (19%) | 7 (30,4%) | |
| • No datos | 35 | 53 | |
| ABORTOS PREVIOS | | | - |
| • No | 13 (62%) | 18 (62%) | |
| • Si | 8 (38%) | 11 (38%) | |
| • No datos | 35 | 47 | |
| PARTO HOSPITALARIO | | | - |
| • Si | 27 (100%) | 38 (100%) | |
| PARTO UNICO | | | - |
| • NO | 3 (11%) | 1(2,6%) | |
| • Si | 24 (89%) | 37 (97%) | |
| • No datos | 29 | 38 | |
| PRESENT. CEFALICA | | | - |
| • No | 4 (16,7%) | 5 (14,7%) | |
| • Si | 20 (83,3%) | 29 (85,3%) | |
| • No datos | 32 | 42 | |
| CESÁREA | | | - |
| • No | 15 (57,7%) | 27 (79,4%) | |
| • Si | 11 (42,3%) | 7 (20,6%) | |
| • No datos | 26 | 42 | |
| CORIOAMNIONITIS | | | - |
| • No | 15 (100%) | 27 (93%) | |
| • Si | 0 (0%) | 2 (7%) | |
| • No datos | 41 | 47 | |
| TIPO DE LACTANCIA | | | 0.66 |
| • Materna | 15 (44%) | 20 (41,7%) | |
| • Artificial | 11 (32,4%) | 21 (43,7%) | |
| • Mixta | 8 (23,6%) | 7 (14,6%) | |
| • No datos | 22 | 28 | |
| VACUNACIÓN COMPLETA | | | - |
| • No | 6 (26%) | 6 (20%) | |
| • Si | 17 (74%) | 24 (80%) | |
| • No datos | 33 | 46 | |

Tabla 19. Antecedentes población de estudio

En la tabla 19 se recogen los datos comparativos de los antecedentes familiares y personales, como puede observarse, respecto a la existencia de antecedentes familiares de muerte súbita no existen diferencias significativas entre ambos grupos presentando este

antecedente un 30% de los 22 casos de SMSL y un 19% de los 21 casos de muerte súbita explicada estudiados.

El 38% de los casos encuestados de cada grupo tenía el antecedente de abortos previos.

El parto fue hospitalario en todos los casos de ambos grupos, la mayoría presentaron un parto único y en los dos grupos la presentación del parto fue cefálica mayoritariamente. En 34 casos estudiados de muerte súbita no explicada el 79,4% nacieron por vía vaginal y el 42,3% de los 26 casos analizados de muerte explicada lo hicieron por cesárea. Solamente hubo 2 casos de los 29 estudiados de SMSL que presentaron coriamnionitis y ninguno en las 15 muertes explicadas analizadas.

Respecto a la alimentación de los lactantes fallecidos, se analizó en 48 casos de SMSL y en 34 de muerte súbita explicada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos referente a la lactancia materna, artificial y mixta ($P=0.66$).

| VARIABLE | EXPLICADA | NO EXPLICADA(SMSL) | Valor P |
|-----------------------------|-------------|--------------------|---------|
| | N=56 | N=76 | |
| | N, n (%) | N, n (%) | |
| FACTORES DE RIESGO CONOCIDO | | | 0.312 |
| • No | 14 (52%) | 17 (25%) | |
| • Si | 13 (48%) | 50 (75%) | |
| • No datos | 29 | 9 | |
| DECUBITO PRONO | | | <0.001 |
| • No | 52 (94,55%) | 52 (68%) | |
| • Si | 3 (5,45%) | 24 (32%) | |
| SOBRECALENTAMIENTO | | | 0.085 |
| • No | 55 (100%) | 72 (95%) | |
| • Si | 0 | 4 (5%) | |
| ATRAPAMIENTO | | | 0.817 |
| • No | 54 (98,2%) | 75 (98,7%) | |
| • Si | 1 (1,8%) | 1 (1,3%) | |
| COLECHO | | | 0.109 |
| • No | 18 (75%) | 33 (53%) | |
| • Si | 6 (25%) | 29 (47%) | |
| • No datos | 32 | 14 | |
| TOXICOS EN EL EMBARAZO | | | - |
| • No | 12 (66,7%) | 6 (28,6%) | |
| • Si | 6 (33,3%) | 15 (71,43%) | |
| • No datos | 38 | 55 | |
| INGESTA DE ALCOHOL | | | - |
| • No | 15 (93,7%) | 18 (85,7%) | |
| • Si | 1 (6,25%) | 3 (14,3%) | |
| • No datos | 40 | 55 | |
| FUMADORES DE TABACO | | | - |
| • No | 12 (75%) | 10 (47,62%) | |
| • Si | 4 (25%) | 11 (52,4%) | |
| • No datos | 40 | 55 | |
| INGESTA DE DROGAS | | | - |
| • No | 15 (94%) | 16 (80%) | |
| • Si | 1 (4%) | 4 (20%) | |
| • No datos | 40 | 56 | |
| VACUNACIÓN RECIENTE | | | 0.857 |
| • No | 16 (76%) | 26 (70%) | |
| • Si | 5 (24%) | 11 (30%) | |
| • No datos | 35 | 39 | |
| INFECCIÓN RECIENTE | | | 0.188 |
| • No | 16 (40%) | 29 (57%) | |
| • Si | 24 (60%) | 22 (43%) | |
| • No datos | 16 | 25 | |
| EXITUS DURANTE EL SUEÑO | | | <0.001 |
| • No | 15 (40,5%) | 2 (2,8%) | |
| • Si | 22 (59,5%) | 70 (97,2%) | |
| • No datos | 19 | 2 | |

Tabla 20. Factores de riesgo generales de muerte súbita inesperada del lactante

Los factores de riesgo de muerte súbita del lactante se describen en forma general en la tabla 20. Del grupo de SMSL, el 75% de los 67 casos analizados presentaba factores de riesgo conocidos mientras que en el grupo de muerte súbita explicada fue del 48% de los 27 casos estudiados, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0.312$).

En lo que concierne a dormir en decúbito prono se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, el 32% de los casos de muerte súbita no explicada dormían en decúbito prono y en el grupo de muerte súbita explicada lo hacía un 5,4% ($P < 0.001$). Hubo 4 casos de sobrecalentamiento en el grupo de SMSL (5%) y ninguno en el de muerte súbita explicada ($P=0,085$) y se encontró un caso de atrapamiento en ambos grupos.

En lo que atañe al colecho como factor de riesgo de dormir inseguro, de los 59 casos de SMSL analizados, realizaron colecho el 49% y en el grupo de muerte explicada lo realizaron el 25%, 6 casos de los 18 analizados, la diferencia no fue significativa ($P = 0,1$). Estos factores de riesgo se analizarán mas adelante con mayor detalle.

La ingesta de tóxicos durante el embarazo dio positiva en el 71% de los 21 casos de MS no explicada y en el 33% de los 18 lactantes del grupo de MS explicada estudiados

Respecto a la ingesta de alcohol durante el embarazo 3 casos (14,3%) de los lactantes estudiados del grupo de SMSL fueron afirmativos, en el grupo de muerte súbita explicada sólo fue positivo en 1 caso. Fumaron durante el embarazo el 52,4% de casos evaluados del SMSL mientras que en el otro grupo los hicieron un 25% de los casos analizados. El 20% de los 20 casos investigados de SMSL habían ingerido drogas durante el embarazo mientras que en el grupo de muerte súbita explicada se objetivó en un solo caso (4%).

En el grupo de muerte súbita no explicada el 30% de los 37 casos analizados refieren haber recibido algún tipo de vacuna próxima al fallecimiento y en el grupo de muerte súbita explicada fue del 24% de los 21 casos estudiados, estas diferencias no fueron significativas ($p=0,85$).

Para la valoración de la variable infección reciente fueron analizados 51 casos de SMSL, el 43% presentó algún tipo de infección leve tal como infecciones víricas del tracto respiratorio superior, gastroenteritis o bronquiolitis poco significativa los días previos a la muerte, en el grupo de muerte súbita explicada se analizaron 40 lactantes y se encontró este antecedente en el 60%. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0,188$).

Por definición, en el Síndrome de la Muerte Súbita de Lactante la muerte acontece durante el sueño, en el estudio comparativo entre ambos grupos se destaca que el 97% del grupo de muerte súbita no explicada habían fallecido durmiendo frente al 59,5% del grupo de muerte

explicada, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0.001$). Los 2 casos del grupo de Muerte súbita no explicada que no fallecieron durante el sueño se incluyen la categoría de muerte súbita Indeterminada según la Clasificación de San Diego.

| VARIABLE | EXPLICADA N=56 n (%) | NO EXPLICADA(SMSL) N=76 n (%) | Valor P |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------|
| LEVANTAMIENTO | | | |
| • No | 20 (53%) | 20 (31%) | 0.046 |
| • Si | 18 (47%) | 45 (69%) | |
| • No datos | 18 | 11 | |
| LUGAR DE FALLECIMIENTO | | | - |
| • Domicilio | 13 (26,5%) | 34 (46%) | |
| • Hospital | 24 (49%) | 26 (35%) | |
| • Centro de Salud | 12 (24,5%) | 10 (13,5%) | |
| • Guardería | 0 (0%) | 3 (4%) | |
| • Centro acogida | 0 (0%) | 1 (1,3%) | |
| • No datos | 7 | 2 | |
| MANIOBRAS DE RCP | | | |
| • No | 2 (4,5%) | 8 (13%) | |
| • Si | 42 (95,5%) | 53 (87%) | |
| • No datos | 12 | 15 | |
| ENFRIAMIENTO LEVANTAMIENTO | | | 0.008 |
| • No | 4 (50%) | 2 (8%) | |
| • Si | 4 (50%) | 23 (92%) | |
| • No datos | 48 | 51 | |
| DESHIDRATACIÓN LEVANTAMIENTO | | | 0.709 |
| • No | 5 (71%) | 13 (87%) | |
| • Si | 2 (29%) | 2 (13%) | |
| • No datos | 49 | 61 | |
| LIVIDECES | | | - |
| • No | 0 (0%) | 1 (1,7%) | |
| • Si | 36 (100%) | 56 (98,3%) | |
| • No datos | 20 | 19 | |
| PRONO SEGÚN LIVIDECES | | | 0.002 |
| • No | 50 (91%) | 51 (67%) | |
| • Si | 5 (9%) | 25 (33%) | |
| • No datos | 1 | 0 | |
| RIGIDEZ LEVANTAMIENT | | | - |
| • No | 5 (62,5%) | 6 (30%) | |
| • Si | 3 (37,5%) | 14 (70%) | |
| • No datos | 48 | 56 | |
| ENFRIAMIENTO AUTOP. | | | - |
| • No | 0 (0%) | 1 (1,7%) | |
| • Si | 35 (100%) | 58 (98,3%) | |
| • No datos | 21 | 17 | |
| DESHIDRATACIÓN AUT. | | | - |
| • No | 10 (35,7%) | 11 (27,5%) | |
| • Si | 18 (64,3%) | 30 (72,5%) | |
| • No datos | 28 | 35 | |

Tabla 21. Levantamiento Médico Forense y Examen externo

El levantamiento del cadáver es un procedimiento de suma importancia en medicina legal, consiste en la inspección y examen del cadáver y su entorno en el lugar donde acontece la muerte y constituye otra de las características que definen el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante.

En la tabla 21 se describen los datos del levantamiento médico forense del cadáver y el examen externo.

De 65 casos analizados del grupo de muerte súbita no explicada se les realizó el levantamiento del cadáver al 69% mientras que a los 38 lactantes de muerte súbita explicada estudiados solo se le realizó al 47%, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P=0.046$).

Referente al lugar de fallecimiento se observa que el 46% de los casos del grupo de SMSL fallecieron en su domicilio y del grupo de muerte súbita explicada lo hicieron el 26,5%. A urgencias del hospital llegaron el 35% y 49% respectivamente y el 13,5% y 24% fueron al Centro de Salud. A destacar que en el grupo de muerte súbita no explicada 3 lactantes fallecieron en la guardería y 1 en un centro de acogida.

Se realizó maniobras de RCP a casi toda la población de estudio, en el 87 % de casos de muerte súbita no explicada y al 95,5% de la explicada.

En el análisis descriptivo de los signos cadavéricos externos evaluados durante el levantamiento y durante la autopsia se encontraron los siguientes hallazgos:

En la variable enfriamiento al levantamiento, se analizaron 25 casos del grupo de SMSL siendo positivo en el 92% de ellos frente a 4 casos (50%) del grupo de muerte súbita explicada resultando este hallazgo estadísticamente significativo ($p = 0.008$). en el 87% de los 15 casos analizados del grupo SMSL no se encontró deshidratación ni en el 71% de los 7 casos estudiados de muerte explicada.

Valorando la posición en decúbito prono según la distribución de las livideces, se objetiva la presencia de las mismas en el 33% de los casos de MS no explicada, en cambio en el grupo de MS explicadas sólo se encontraron en el 9% siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.002$).

Presentaron rigidez cadavérica al levantamiento el 70% de los 20 lactantes analizados del grupo de SMSL y el 37,5% de los 8 casos del grupo de muerte súbita explicada.

Casi todos los casos estudiados de ambos grupos presentaron enfriamiento en el momento de la autopsia y deshidratación el 72,5% de los 41 casos estudiados del grupo de muerte súbita no explicada y el 64 % de los 28 casos del de muerte súbita explicada.

| VARIABLE | EXPLICADA N=56 | NO EXPLICADA (SMSL) N=76 | Valor P |
|------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------|
| INFECCIÓN HISTOLÓGICA | | | |
| • No | 8 (14,5%) | 27 (36%) | 0.010 |
| • Si | 47 (85,5%) | 47 (63%) | |
| • No datos | 1 | 2 | |
| INFECCIÓN MICROBIOLÓG. | | | |
| • No | 13 (43%) | 35 (74,5%) | 0.012 |
| • Si | 17 (57%) | 12 (25,5%) | |
| • No datos | 26 | 29 | |
| ANÁLISIS TOXICOLÓGICO | | | |
| • No | 27 (96,4%) | 40 (87%) | 0.179 |
| • Si | 1 (3,6%) | 6 (13%) | |
| • No datos | 28 | 30 | |

Tabla 22. Hallazgos de patología infecciosa y toxicológica

La descripción general de los hallazgos de infección histológica, microbiológica y el análisis toxicológico en cada grupo de estudio se muestran en la tabla 22.

En el 85,5% de los casos de muerte súbita explicada se cumplían los criterios de infección histológica frente al 63% de los casos de muerte súbita no explicada, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.01$).

El hallazgo de un agente microbiológico estuvo presente en el 57% de los 30 casos estudiados en el grupo de muerte súbita explicada y en el 25% de los 47 lactantes analizados del grupo de SMSL resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.012$).

Referente al análisis toxicológico, como puede objetivarse, en 6 casos (13%) de los 46 lactantes analizados del grupo de muerte súbita no explicada se encontró alguna sustancia tóxica en las muestras de fluidos estudiadas y en los 28 casos del grupo de muerte súbita explicada se encontraron tóxicos en 1 lactante el (3,6%). Estos hallazgos resultan de gran interés clínico y médico forense, puesto que la presencia de cualquier sustancia tóxica puede hacer sospechar la posibilidad de malos tratos y requieren de manera individual la realización de estudios más específicos.

VIII.1.2 Evolución de la muerte súbita inesperada del lactante en la Comunidad

Valenciana del 2006 al 2017

Durante el periodo de los 11 años y 4 meses estudiados, se obtuvo una media de muerte súbita inesperada de 11 casos por año con mayor incidencia en el año 2008 con 16 casos y menor incidencia en el 2015 con sólo 4 casos. Figura16.

Observamos una débil correlación entre la mortalidad y el número de nacimientos, siendo la tendencia bajística de los nacimientos mucho más pronunciada que la de la mortalidad.

A pesar de una tendencia general descendente en el número de casos, se observa una distribución oscilante cada año apareciendo un nuevo pico en el último año de estudio.

En las muertes explicadas, se observa un pico de muertes de causa infecciosa en los años 2008 y 2009, disminuyendo en los años posteriores, siendo en estos últimos años más frecuente la muerte de etiología cardíaca. Figura 17.

Las muertes súbitas no explicadas, mantienen un patrón evolutivo de distribución más o menos constante apareciendo un pico en el año 2017. Este patrón de mortalidad puede deberse a un mantenimiento de los factores de riesgo asociados a dormir en un entorno inseguro a lo largo de los años. Figura 18.

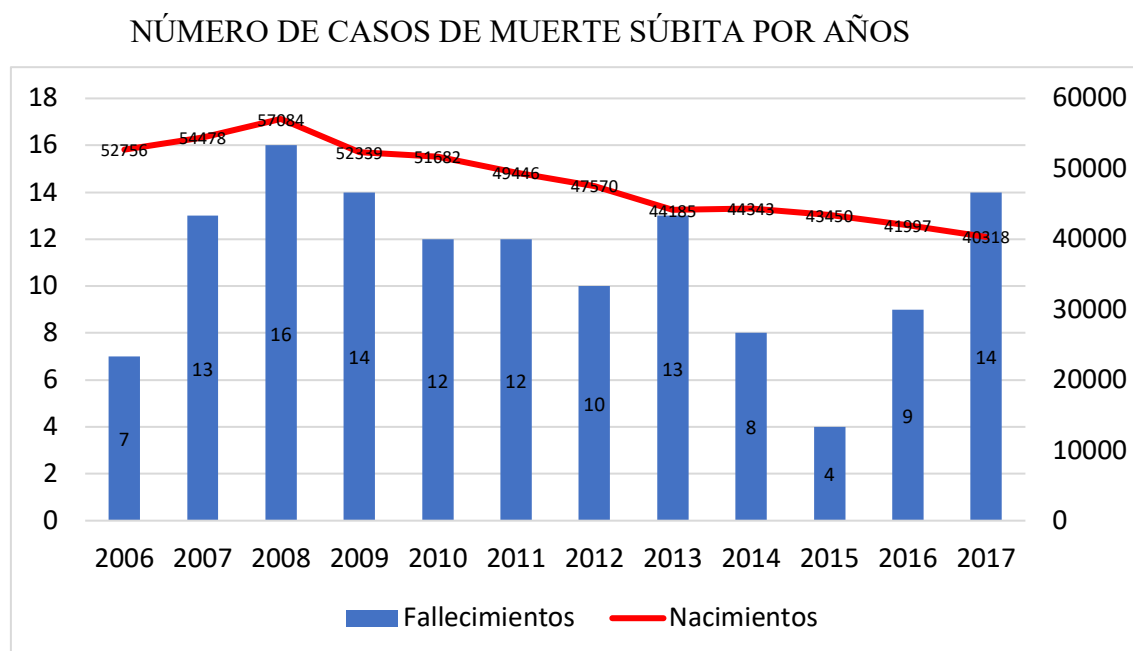


Figura16. Representación de la distribución por años de la MSI en números absolutos comparada con el número de nacimientos en la Comunidad Valenciana.

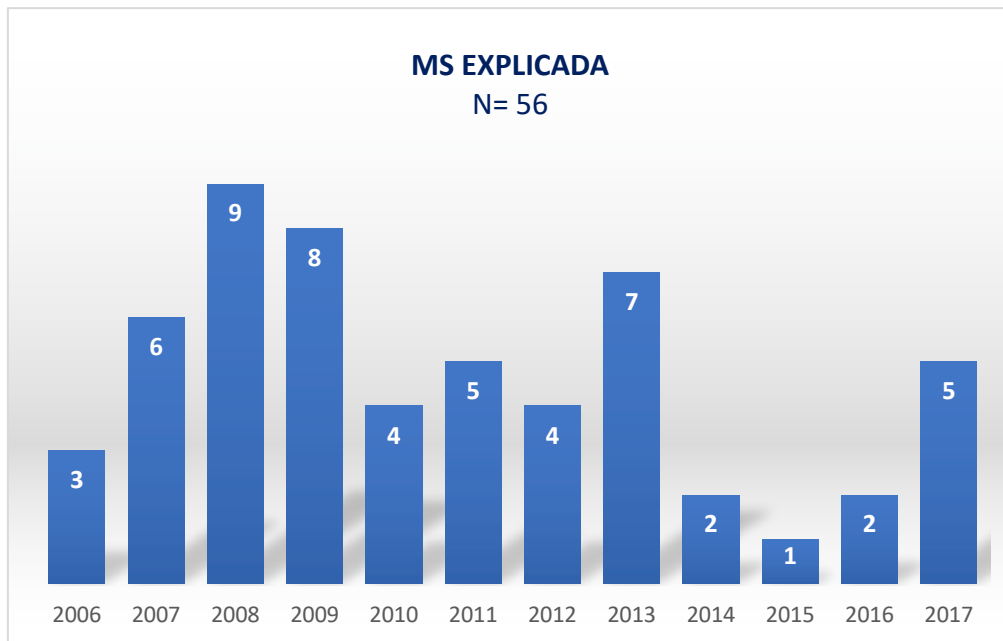


Figura 17. Representación de la distribución por años de las muertes explicadas en números Absolutos

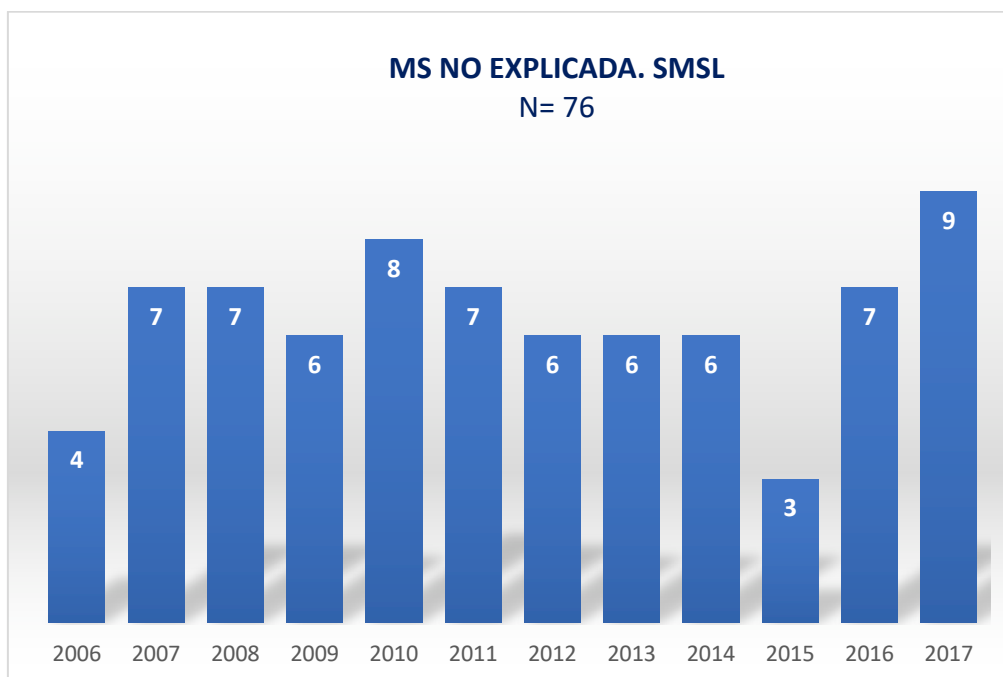


Figura 18. Representación de la distribución por años de las muertes súbitas no explicadas en números absolutos.

VIII.1.3 Clasificación de San Diego de la Muerte Súbita del Lactante

La diferenciación de los casos de los lactantes fallecidos según la Clasificación de San Diego se muestra en la figura 19. De los 132 casos que componen la cohorte de estudio, a 56 de ellos (43%) se les pudo explicar la causa de muerte, mientras que a 76 (57%) de los casos no, componiendo éstos últimos el grupo de MS de causa no explicada ó Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante.

Del grupo de la MS no explicada cabe destacar que 61 casos (81%) pertenecen a la *Categoría II* que engloba a los lactantes desde el nacimiento hasta el año. Antecedentes de muertes similares en hermanos, en parientes cercanos o niños cuidados por la misma persona no sospechosa de infanticidio o defectos genéticos reconocidos. Las circunstancias de la muerte pueden ser sugestivas de asfixia o sofocación por recubrimiento sin poderse demostrar. Y en los hallazgos de la autopsia se puede objetivar un desarrollo y crecimiento anormal sin contribución en la causa de muerte y/o cambios inflamatorios marcados o anomalías insuficientes para ser causa de muerte.

De la *categoría IB* se han clasificado 5 casos (7%), se incluyen las muertes infantiles con una edad comprendida entre 21 días y 9 meses, historia clínica normal, embarazo a término, desarrollo y crecimiento normal y ausencia de antecedentes de muertes similares. No se haya realizado la investigación de los posibles lugares y circunstancias que pueden haber estado implicadas en la causa de la muerte y/o no se hayan realizado uno o más de los análisis toxicológicos, microbiológicos, radiológicos, bioquímicos en humor vítreo y screening metabólico.

De la categoría *Indeterminada* se han hallado 9 casos (12%), incorpora aquellas muertes que no cumplen ninguno de los criterios establecidos para incluirlas en las otras categorías pero que no existe un diagnóstico alternativo de causa de muerte natural o violenta, incluyéndose también en esta categoría los casos en que no se ha realizado la autopsia.

No se registraron casos de la *categoría IA*.

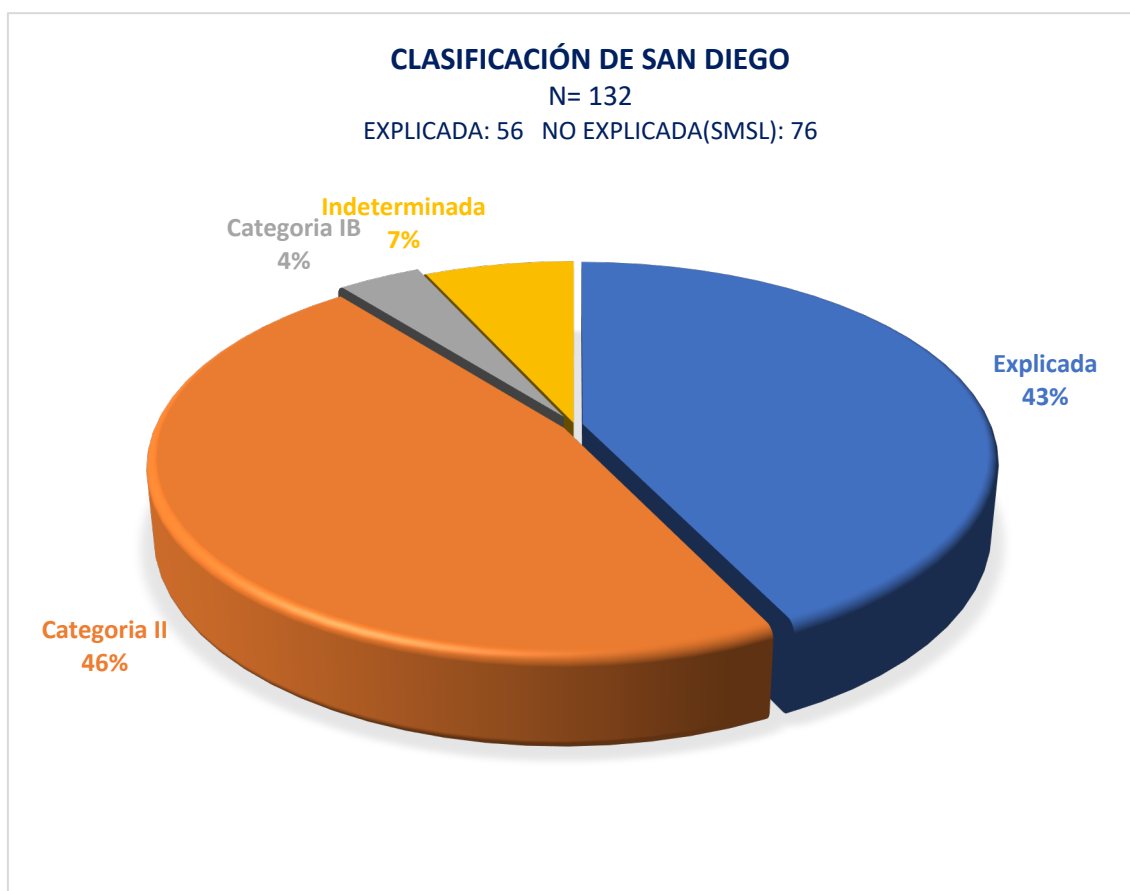


Figura 19. Categorías del SMSL según la Clasificación de San Diego

VIII.1.4 Análisis Epidemiológico. Factores de riesgo

VIII.1.4.1 Incidencia

Desde la introducción de las campañas de concienciación sobre los factores de riesgo del SMSL primero en los años 90 con la campaña “*ponlo a dormir boca arriba*” y posteriormente las campañas de “*sueño seguro*”, ha habido una disminución drástica en la incidencia de SMSL, con una reducción del 30-83%. En la tabla 23 se describe la evolución de la incidencia de la muerte súbita inesperada del lactante y de la muerte súbita no explicada o SMSL en la Comunidad Valenciana por años. La incidencia de muerte súbita inesperada del lactante engloba todas las muertes súbitas explicadas y no explicadas y se mantiene en una media de 0,24 por 1000 nacidos vivos y año con un ascenso a 0,35‰ nacidos vivos en el año 2017 y un descenso a 0,1‰ en el 2015.

La incidencia de la muerte súbita no explicada ó SMSL, excluye a las muertes súbitas explicadas, se mantiene en una media de 0,14 por mil nacidos vivos y año, se observa también

un ascenso a 0,22‰ nacidos vivos en el año 2017 y un descenso a 0,07 ‰ nacidos vivos en el año 2015.

El año 2006 se ha excluido del cálculo de incidencia puesto que este estudio comenzó en el mes de septiembre de dicho año.

| AÑO | NACIMIENTOS EN LA CV | MUERTES SUBITAS | INCIDENCIA MUERTE SUBITA | MUERTES NO EXPLICADAS | INCIDENCIA MS NO EXPLICADA (SMSL) |
|------|----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 2007 | 54.478 | 13 | 0,24‰ | 7 | 0,13‰ |
| 2008 | 57.084 | 16 | 0,28‰ | 7 | 0,12‰ |
| 2009 | 52.339 | 14 | 0,27‰ | 6 | 0,11‰ |
| 2010 | 51.682 | 12 | 0,23‰ | 8 | 0,15‰ |
| 2011 | 49.446 | 12 | 0,24‰ | 7 | 0,14‰ |
| 2012 | 47.570 | 10 | 0,21‰ | 6 | 0,13‰ |
| 2013 | 44.185 | 13 | 0,29‰ | 6 | 0,14‰ |
| 2014 | 44.343 | 8 | 0,18‰ | 6 | 0,14‰ |
| 2015 | 43.450 | 4 | 0,1‰ | 3 | 0,07‰ |
| 2016 | 41.997 | 9 | 0,21‰ | 7 | 0,17‰ |
| 2017 | 40.318 | 14 | 0,35‰ | 9 | 0,22‰ |

Tabla 23. Evolución de la Incidencia de la muerte súbita Inesperada y de la muerte súbita no explicada o SMSL en la Comunidad Valenciana.

VIII.1.4.2 Factores de Riesgo

Como se menciona en la definición, al hablar de SMSL aludimos a un diagnóstico sindrómico al que se llega por exclusión, de modo que, aunque existen diversas hipótesis sobre posibles factores etiológicos y mecanismos fisiopatológicos, ninguna de estas hipótesis es concluyente para todos los casos, motivo por el cual, en la actualidad, la prevención y en gran medida la investigación gira mayoritariamente en torno a los factores de riesgo.

VIII.1.4.2.1 Sexo

En la figura 20 se describe la distribución de la muestra según el sexo de los fallecidos de muerte súbita explicada y de no explicada por categorías donde se constata un predominio de sexo masculino en todas ellas. Desglosando ambos grupos, objetivamos un 61% de niños en el de muerte explicada y un 53% de varones en de no explicada. Analizando el total de la población de estudio observamos que el 60% fueron niños y el 40% niñas.

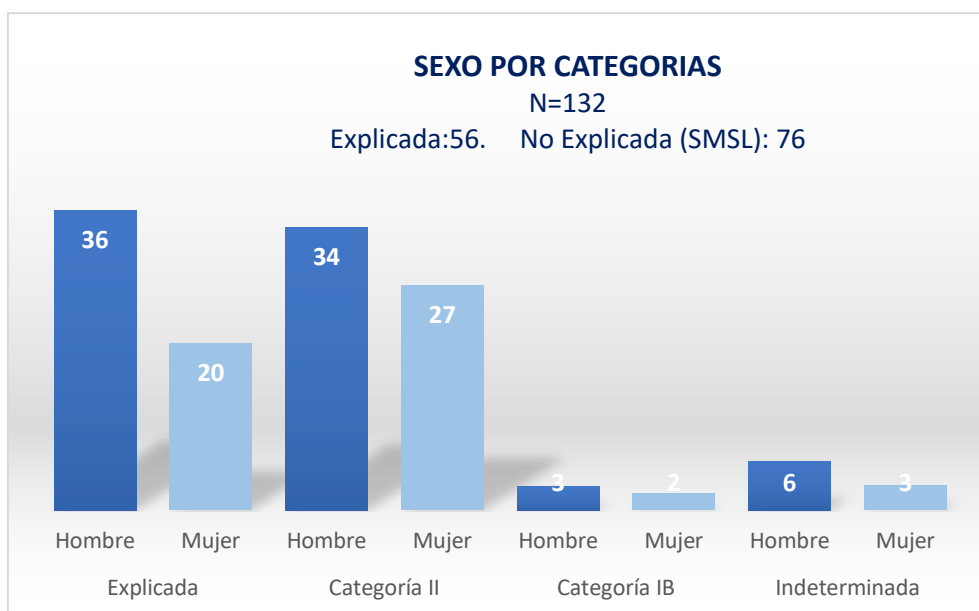


Figura 20. Representación de la distribución por sexo y categoría

VIII.1.4.2.2 Hora del fallecimiento

La gran mayoría de fallecimientos se producen por la noche y a primera hora de la mañana. En la figura 21 se describe la distribución de los fallecidos según la franja horaria, como puede verse en el grupo de muerte explicada, el 77% fallecieron por la noche y por la mañana y el 33% lo hicieron por la tarde. En el grupo de SMSL observamos el 87% de los fallecidos también entre la noche y la mañana con un pico en la madrugada, en este grupo solamente el 13 % fallecieron durante la franja horaria de 17- 24 h.

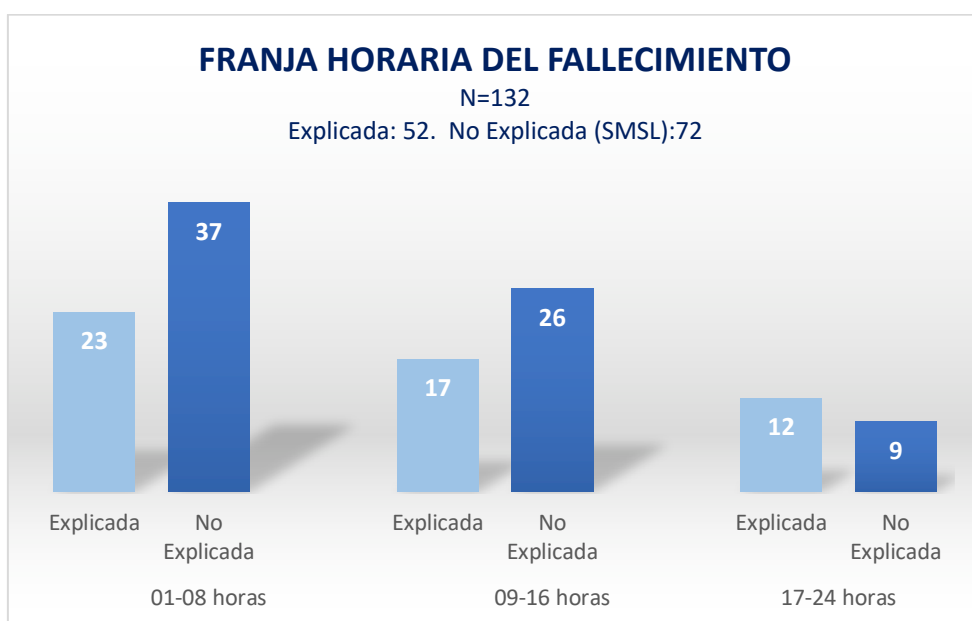


Figura 21. Distribución de los fallecidos según la franja horaria

VIII.1.4.2.3 Fallecimiento según la época del año

El aumento de mortalidad suele acontecer en los meses más fríos y húmedos respecto a los cálidos y secos. La figura 22 muestra la distribución de los fallecimientos en relación a las estaciones del año en ambos grupos de estudio, observamos que en el grupo de muerte explicada el 61% fallecieron en otoño-invierno y en el 39% aconteció en las estaciones de primavera-verano, igualmente en el grupo de muerte súbita no explicada el 57% fallecieron en los meses de otoño-invierno y el 43% en primavera-verano. Ambos grupos de estudio presentaron mayor mortalidad en los meses de otoño-invierno, pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

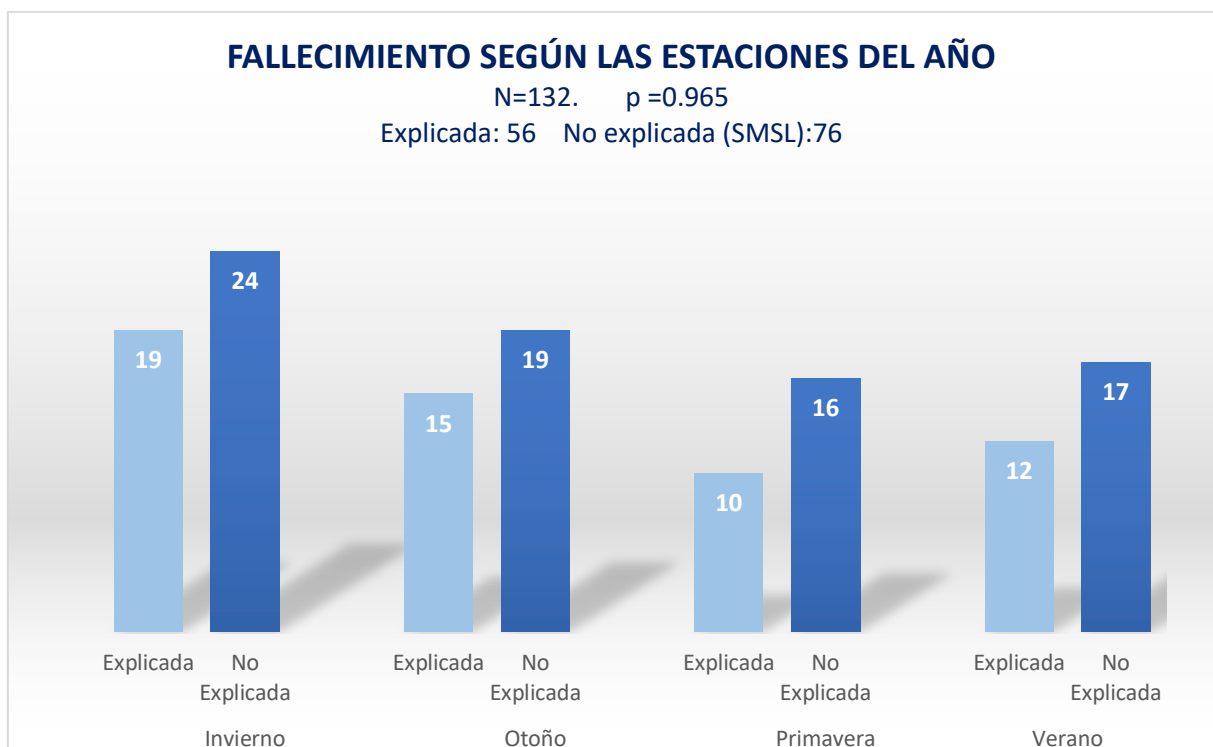


Figura 22. Distribución de los fallecidos en relación a las estaciones del año

VIII.1.4.2.4 Factores de riesgo relacionados con un entorno de sueño inseguro

Las recomendaciones para un entorno de sueño seguro incluyen principalmente, el posicionamiento en decúbito supino, el uso de un colchón firme y ajustado a la cuna, compartir habitación sin compartir cama, evitar el sobrecalentamiento y alimentación con lactancia materna. En la figura 23 se describe la distribución general de los factores de riesgo de sueño inseguro en relación con el tipo de muerte. Para el Colecho se analizaron 86 casos. Realizaron colecho 29 lactantes (33,7%) del grupo de muerte no explicada en contraste con el de muerte

explicada que sólo se encontró en 6 casos (7%). No presentaron colecho el 38% de los casos de SMSL y el 18% de los lactantes de MS explicada

Respecto a la posición en prono se presentó en 24 fallecidos (18%) del grupo de muerte súbita no explicada y en 3 (2,3%) del grupo de muerte explicada de los 87 lactantes analizados. Se encontró 1 caso de atrapamiento entre el colchón y la cuna en cada grupo y 4 casos de sobrecalentamiento en el grupo de muerte súbita no explicada y ninguno en el grupo de muerte explicada.

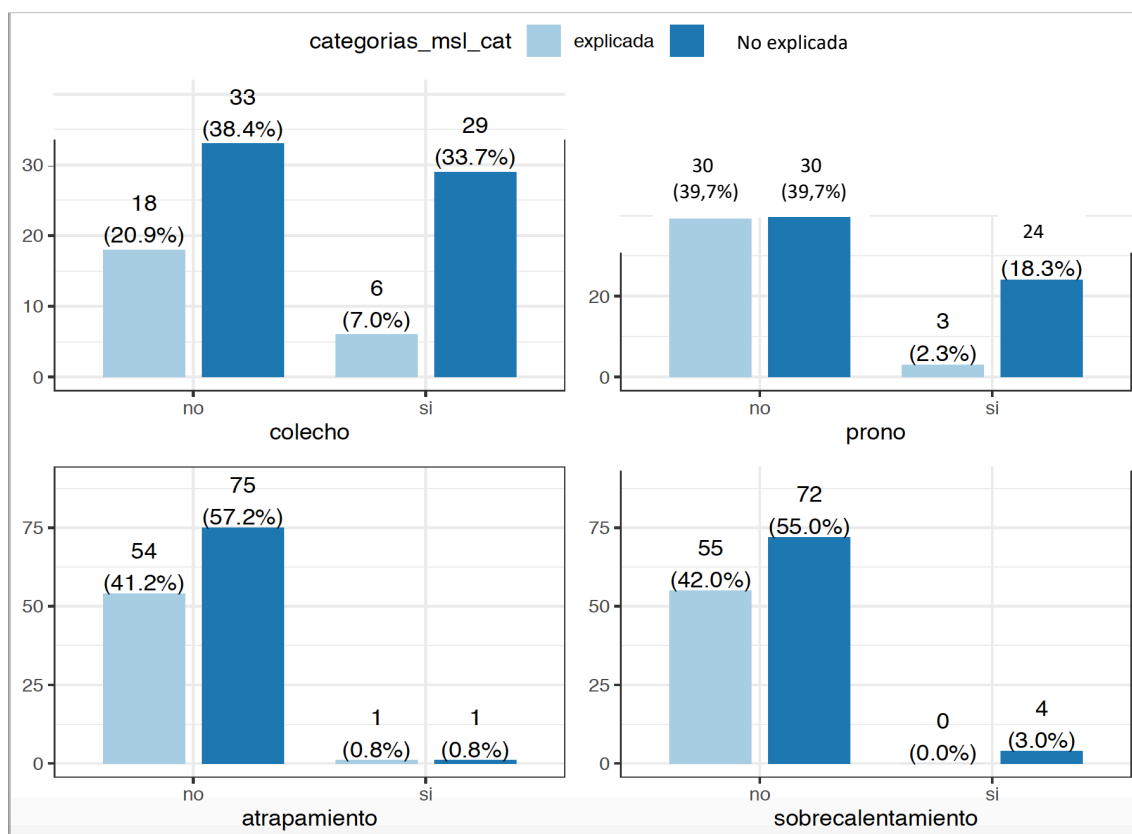


Figura 23. Representación de la distribución de factores de riesgo de sueño inseguro y su relación con la MS explicada y no explicada.

VIII.1.4.2.5 Asociación de factores de riesgo

Los resultados de asociar los factores de riesgo de colecho y prono con la edad en días de los lactantes fallecidos se resumen en la tabla 24, nos dicen que los lactantes en colecho fallecen antes que los no colechos en 35.45 días de media ($P=0.022$) No se encontraron evidencias significativas en el prono.

Para una mejor interpretación se presentan figuras 24 y 25 de efectos marginales. La figura 25 muestra los efectos marginales de colecho y prono en función de los días hasta el fallecimiento

| Variables | Estimate | Std. Error | Lower.95 | Upper.95 | P.value |
|---------------|----------|------------|----------|----------|---------|
| (Intercept) | 94.329 | 11.218 | 72.009 | 116.65 | <0.001 |
| Colecho si | -35.455 | 15.136 | -65.571 | -5.34 | 0.022 |
| Prono si | 16.345 | 16.518 | -16.521 | 49.211 | 0.325 |
| R Squared | 0.0837 | | | | |
| Adj.R Squared | 0.0611 | | | | |

Tabla 24. Resumen modelo de regresión lineal para los días de fallecimiento entre los factores de riesgo

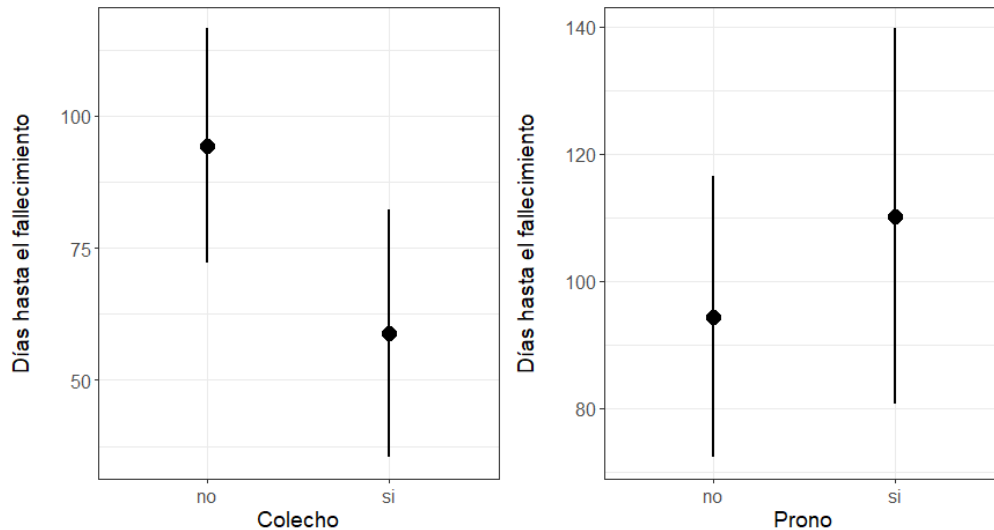


Figura 24 Efectos marginales de colecho y prono en función de los días hasta el fallecimiento. El punto negro es la estimación media de edad de fallecimiento en cada grupo y las líneas verticales su correspondiente intervalo de confianza al 95%

Adicionalmente, para evaluar las diferencias del colecho y prono con muerte no explicada se ajustó una regresión logística, que se ve reflejada en la tabla 25. El parámetro para valorar las diferencias es el Odd Ratio (OR). Valores de OR de 1 indican que no hay diferencias entre grupos, OR mayores a 1 indican aumento de riesgo y OR menores, a menor riesgo. El OR, en el caso de colecho, sería: 3.66. Y esto significa que la relación entre muerte no explicada y muerte explicada que hay entre colecho es 3.66 veces mayor que la relación que hay entre los 'no' colecho con un IC95% [1.268,11.874].

Para lactantes, con una significatividad de $p = 0.013$, la probabilidad de tener una muerte no explicada es mayor para los prono $OR = 7.45$ con un IC95% [1.84,50.92]. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en Atrapamiento del lactante entre el colchón y la cama.

La figura 25 muestra los efectos marginales de colecho y prono sobre la probabilidad de muerte no explicada

| Variables | Estimate | Std..Error | OR | Lower.95. | Upper.95. | P.value |
|-----------------|----------|------------|-------|-----------|-----------|---------|
| (Intercept) | 0.117 | 0.343 | 1.125 | 0.572 | 2.225 | 0.732 |
| Colecho si | 1.299 | 0.564 | 3.664 | 1.268 | 11.874 | 0.021 |
| Prono si | 2.009 | 0.809 | 7.458 | 1.841 | 50.922 | 0.013 |
| Atrapamiento si | -2.776 | 1.68 | 0.062 | 0.002 | 2.19 | 0.099 |
| AIC | 97.07 | | | | | |

Tabla 25. Resumen del modelo de regresión logística para la probabilidad de muerte no explicada.

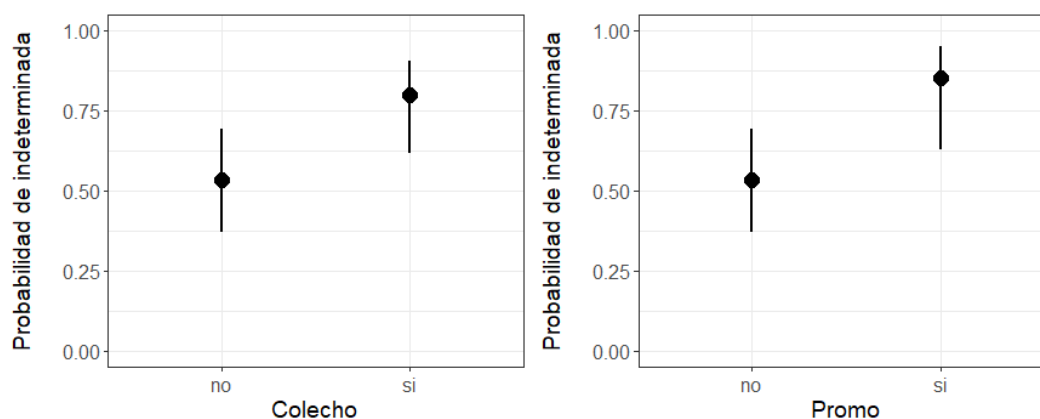


Figura 25. Efectos marginales de colecho y prono sobre la probabilidad de muerte no explicada. El punto indica la probabilidad estimada media para cada grupo y las líneas verticales sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Para estudiar el número de fallecimientos global se calculó el estimador de Kaplan-Meier. La tabla 26 nos indica el número de pacientes que siguen vivos (en riesgo) en cada tramo de tiempo, y la supervivencia estimada. En el mes 1 tenemos 97 niños en riesgo y se mueren 25, la supervivencia al primer mes es del 79.51% con un intervalo de confianza del 95% de [75.66%; 87%], y así con todos. A los 2 meses se han muerto el 45% de los lactantes y a los 3 meses el 63%.

La figura 26 muestra la Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de los lactantes

| Meses | N en riesgo | N eventos | Supervivencia % | IC 95% |
|-------|-------------|-----------|-----------------|----------------|
| 0 | 122 | 0 | 100 | [100; 100] |
| 1 | 97 | 25 | 79.51 | [75.6; 87] |
| 2 | 68 | 29 | 55.74 | [47.58; 65.29] |
| 3 | 46 | 22 | 37.70 | [30; 47.36] |
| 4 | 34 | 12 | 27.87 | [20.94; 37.08] |
| 5 | 24 | 10 | 19.67 | [13.74; 28.16] |
| 6 | 20 | 4 | 16.39 | [10.98; 24.47] |
| 7 | 13 | 7 | 10.66 | [6.37; 17.81] |
| 8 | 8 | 5 | 6.56 | [3.36; 12.81] |
| 9 | 4 | 4 | 3.28 | [1.25; 8.6] |
| 10 | 4 | 0 | 3.28 | [1.25; 8.6] |
| 11 | 3 | 1 | 2.46 | [0.8; 7.52] |

Tabla 26. Número de lactantes que fallecen en meses de MS

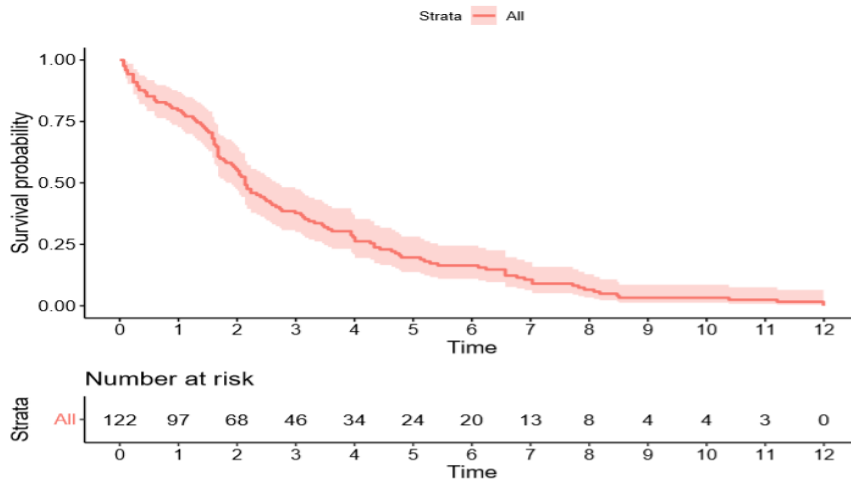


Figura 26. Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de los lactantes. La línea de color oscuro muestra la evolución de las muertes a lo largo de los meses. La parte sombreada indica el correspondiente intervalo de confianza al 95%.

No resultan significativamente diferentes la comparación entre muerte explicada y no explicada. Cuando enfrentamos la curva de supervivencia de muerte no explicada frente a explicada observamos que la explicada alcanza un mayor tiempo de supervivencia, puesto que poco después de $t=11$ no quedan pacientes por muerte no explicada. Aunque la muerte explicada toma más pendiente, con más muertes en los primeros periodos t y alcanzando la mediana de la supervivencia en $t=2$, a partir de $t=2$ se invierte la tendencia y hay más muertes no explicadas (Figura 27).

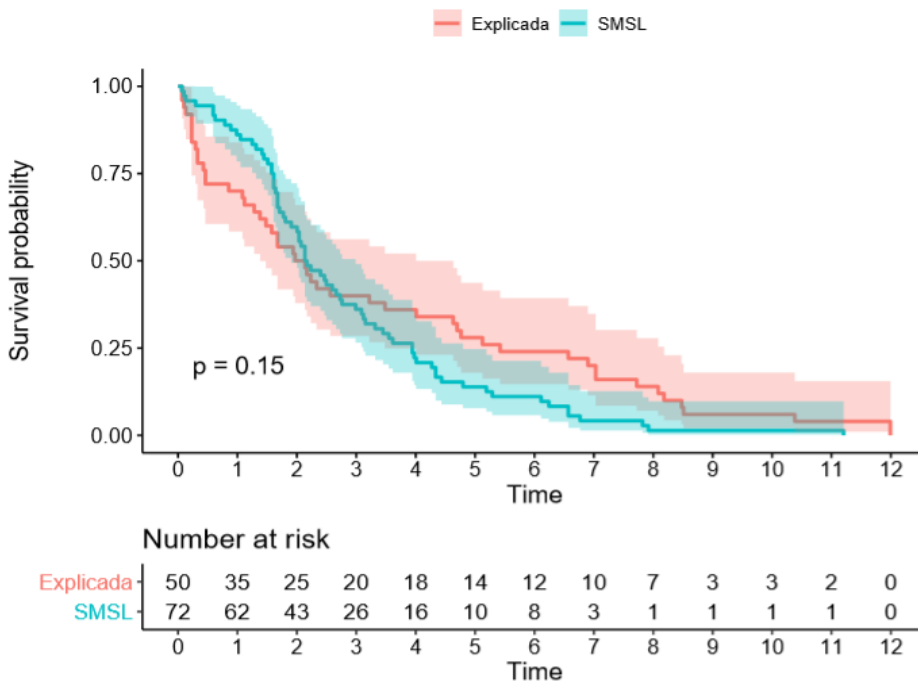


Figura 27 Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de lactantes entre muerte explicada y no explicada (SMSL)

Si nos centramos en la figura Kaplan Meier para pronóstico se observa como los intervalos de confianza de las dos curvas se solapan a lo largo del tiempo implicando diferencias no estadísticamente significativas (figura 28).

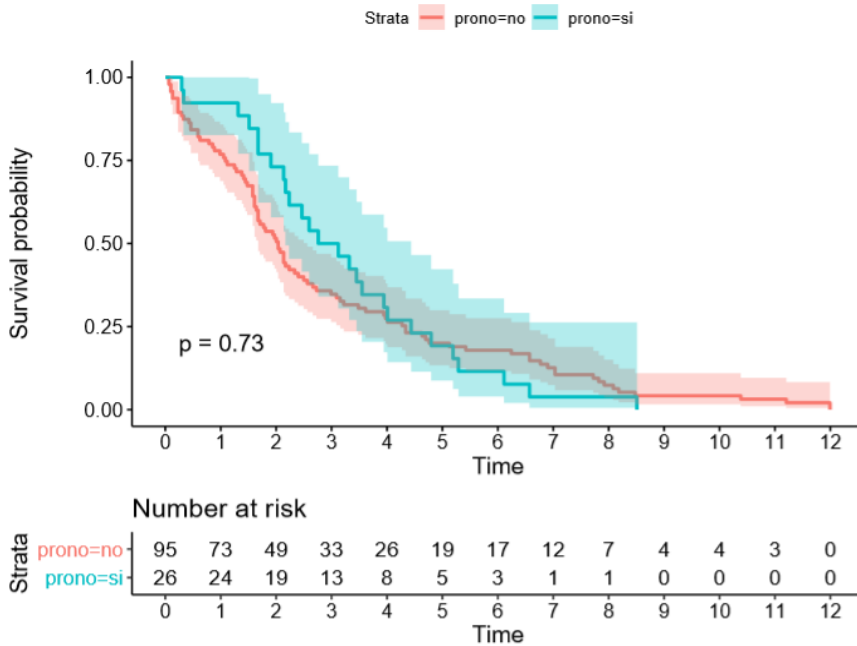


Figura 28 Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de lactantes entre pronóstico

Por otra parte, las curvas de Kaplan Meier de colecho si muestran diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.004$). En las figuras de curvas de Kaplan Meier, cada muerte se traduce en un descenso de la curva de supervivencia. Si nos fijamos en el grupo de colecho, la mayoría de las muertes se producen en los 2 primeros meses (Figura 29).

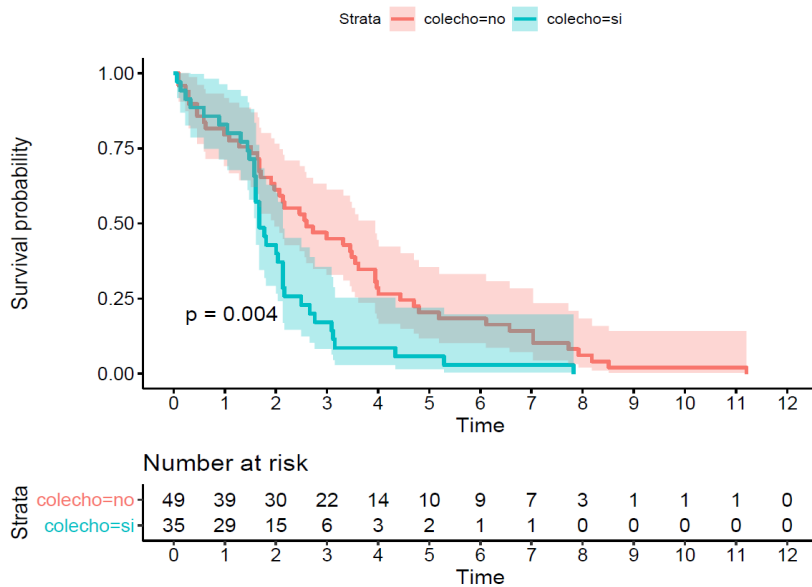


Figura 29 Curva de Kaplan Meier de los fallecimientos de lactantes entre colecho

Adicionalmente, se ajustó una regresión de Cox para valorar el riesgo de muerte de los factores de riesgo. El HR toma valores de 0 a infinito, cuando es mayor que 1 lo consideramos un factor de riesgo. En base a los resultados obtenidos, los lactantes que duermen en colecho presentan un 88% más riesgo de muerte no explicada, con un IC95% [1.18,2.99] y un valor P= 0.007. Para el prono no es significativo posiblemente por pequeño tamaño muestral (Tabla 27).

| Variables | Estimate | Std. Error | HR | Lower.95. | Upper.95. | P.value |
|------------|----------|------------|-------|-----------|-----------|---------|
| Colecho si | 0.634 | 0.237 | 1.886 | 1.186 | 2.998 | 0.007 |
| Prono si | -0.23 | 0.247 | 0.795 | 0.49 | 1.29 | 0.352 |
| AIC | 577.969 | | | | | |

Tabla 27. Resumen modelo de regresión de cox para el riesgo de muerte por colecho o prono

VIII.1.4.2.6 Asociación Lactancia Materna y Colecho

La práctica del colecho se considera un importante factor de riesgo de muerte súbita inesperada del lactante y a su vez se ha demostrado que la lactancia materna tiene una función protectora frente al SMSL y que se acentúa cuando la lactancia es exclusiva. Habitualmente, también se ha relacionado la práctica del colecho conjuntamente con la lactancia materna afirmando que el colecho favorece la lactancia materna; ante esta controversia la Academia Americana de Pediatría no recomienda compartir la cama y aconseja que los lactantes que se alimentan en la cama deben ser devueltos a su propia cuna una vez haya terminado la toma. Ante esta tesitura quisimos analizar la relación entre lactancia materna y colecho. En la tabla 28 se representa el tipo de alimentación de la población de estudio y se observa que el 43% fueron alimentados con lactancia materna exclusiva, el 39% con fórmula artificial y el 18% con lactancia mixta

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | MATERNA | 35 | 26,5 | 42,7 | 42,7 |
| | ARTIFICIAL | 32 | 24,2 | 39,0 | 81,7 |
| | MIXTA | 15 | 11,4 | 18,3 | 100,0 |
| | Total | 82 | 62,1 | 100,0 | |
| Perdidos | Sistema | 50 | 37,9 | | |
| Total | | 132 | 100,0 | | |

Tabla 28. Tipo de alimentación de la población de estudio

En la tabla 29 se describe la relación del tipo de alimentación con el colecho entre ambos grupos, puede observarse que la lactancia materna en el grupo de muerte súbita no explicada se presentó con mayor frecuencia que en el de no explicada 55% vs 37% respectivamente no siendo esta relación estadísticamente significativa (P=0,66)

| ALIMENTACION | MS EXPLICADA | MS NO EXPLICADA | Valor P |
|----------------------|--------------|-----------------|----------|
| | COLECHO | COLECHO | |
| LACTANCIA MATERNA | 3 (37%) | 13 (55%) | P < 0.66 |
| LACTANCIA ARTIFICIAL | 1 (20%) | 6(30%) | |
| LACTANCIA MIXTA | 0 (0%) | 2(10%) | |

TABLA 29. Colecho y alimentación en la MS explicada y no explicada

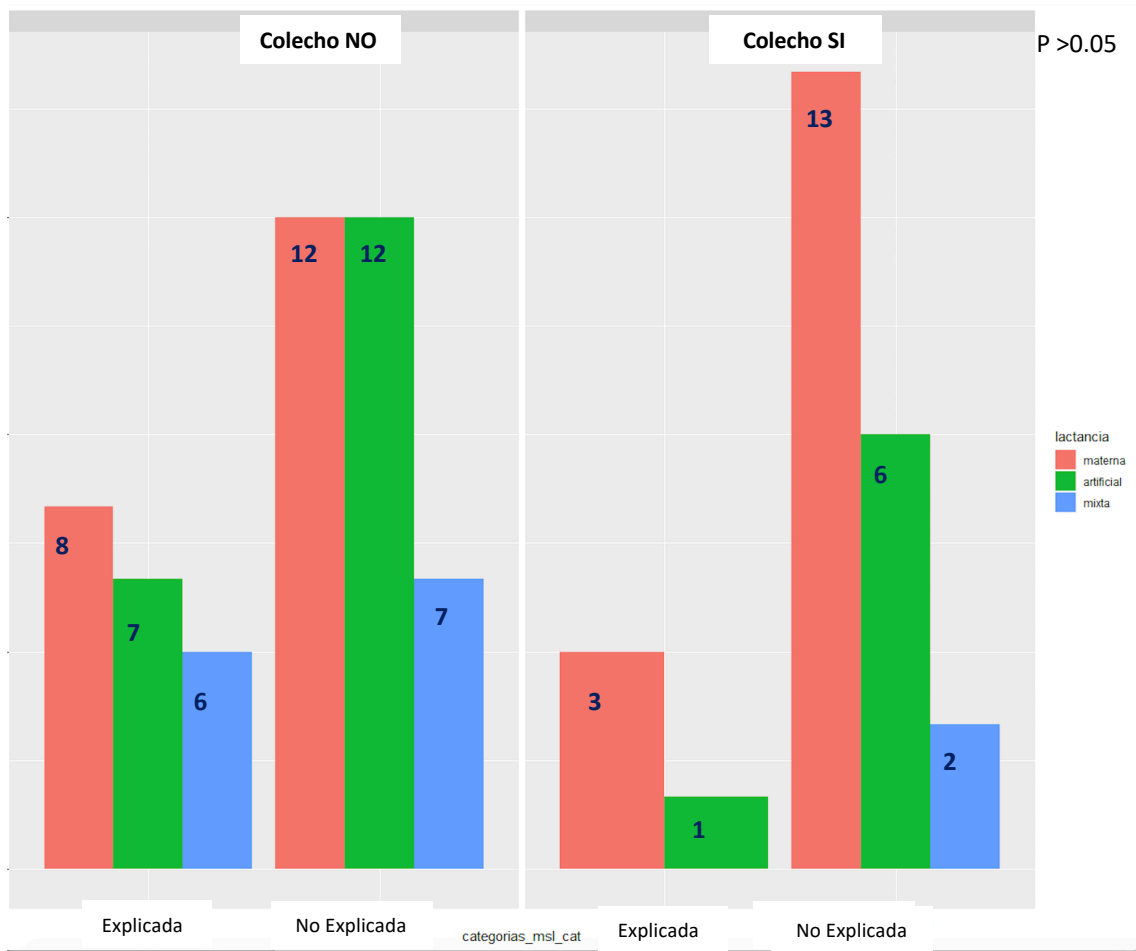


Figura 30. Relación entre colecho y alimentación en MS explicada y no explicada.

En la figura 30 se representa en forma de barras la relación entre las 3 variables (Rplot02). En el eje de las X está el tipo de muerte, explicada y no explicada, la figura está dividida en 2

partes, colecho NO y colecho SI. Lo más llamativo es el repunte en **colecho si** de la barra de lactancia materna para la MS no explicada. Existe mayor número de lactantes en el grupo de SMSL que realizan colecho y se alimentaron con lactancia materna, pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

VIII.1.4.3 Factores de Riesgo de Sofocación en la Categoría II

Uno de los factores más importantes del SMSL es dormir en un entorno inseguro, esta posibilidad se contempla en la categoría II de la Clasificación de San Diego que incluye la posible asfixia o sofocación por recubrimiento sin poderse demostrar. Para la diferenciación y análisis, dentro de esta categoría, de los casos sugestivos de sofocación, se ha dividido en dos subgrupos, categoría II con factores de riesgo de sofocación (FRS) y categoría II sin FRS.

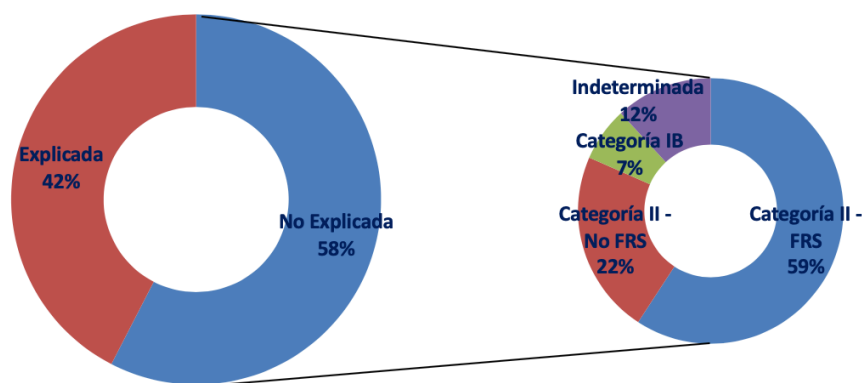


Figura 31 Diferenciación de categorías de la MS no explicada.

En la figura 31 se representa el desglose de las categorías del SMSL según la Clasificación de San Diego incluyendo los subgrupos de la categoría II en la que se demuestra el mayor porcentaje de casos de la Categoría II con FRS que supone el 59% de los fallecidos por MS no explicada. A continuación, pasamos a analizar con detalle cuales son los estos factores de riesgo. La representación de la distribución por FRS de la categoría II se muestra en la gráfica de barras de la figura 32. De los 62 casos clasificados de Categoría II el 72,5% presentan factores de riesgo de sofocación o asfixia frente al 27,5% que no los presentan.

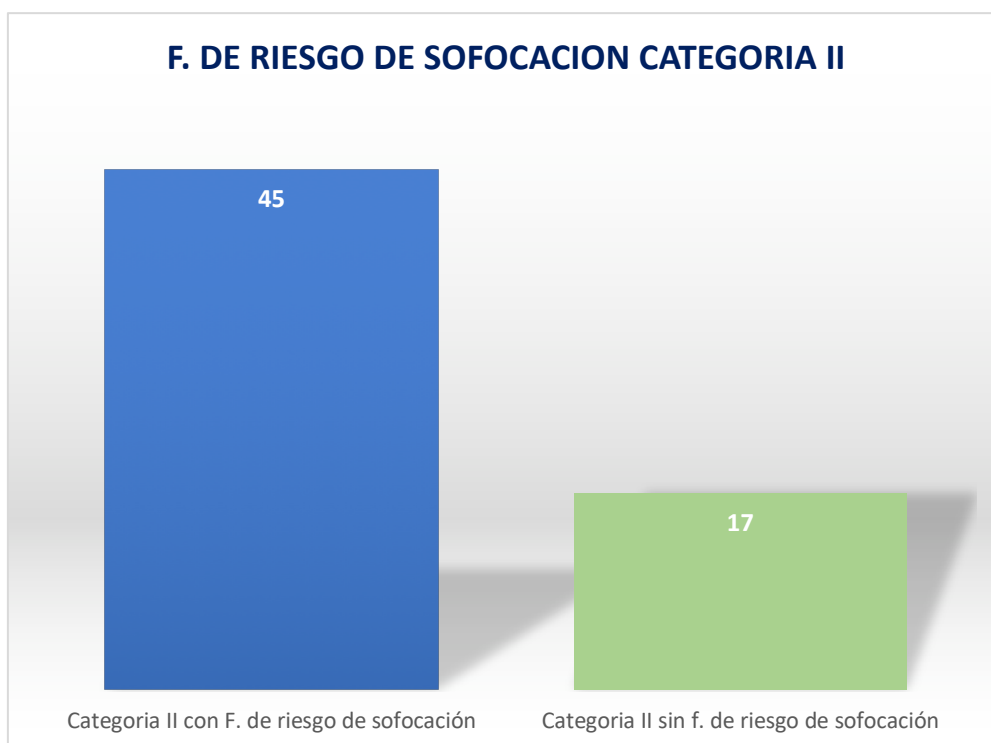


Figura 32. Representación de la distribución por FRS en la categoría II

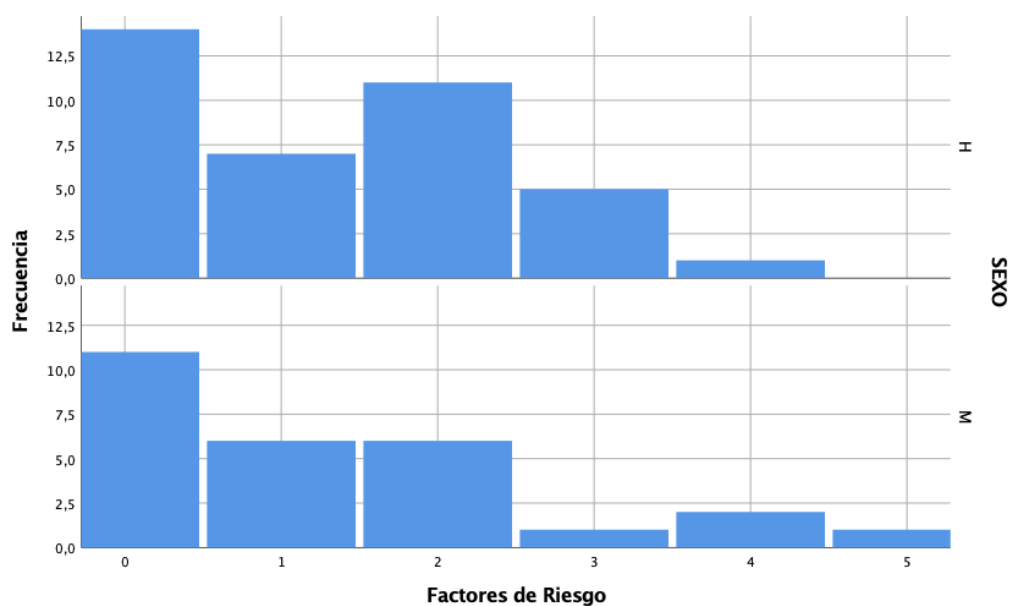


Figura 33. Relación de los Factores de riesgo de sofocación de la Categoría II en frecuencia y por sexo. 0= Colecho, 1= No, 2= Prono, 3= Prono + Colecho, 4 = Prono + Sobrecalentamiento, 5= Prono + Asfixia

En la figura 33 se describe la relación de los factores de riesgo de sofocación de la categoría II diferenciados por sexo, el mayor porcentaje (38,5%) lo ocupa el colecho aislado siendo más frecuente en varones, les siguen en frecuencia el prono con un 26% y el prono+

colecho (20%) también más frecuente en varones. Un 4,6% presentaron prono con sobrecalentamiento ligeramente superior en mujeres y hubo una niña en prono con asfixia por atrapamiento.

A continuación, por el impacto que produce y la peligrosidad que conlleva este tipo de prácticas de sueño inseguro, en la tabla 30, queda reflejada la descripción en detalle de los factores de riesgo de sofocación que se solapan entre ellos, a destacar varios casos de colecho multicompartido, de colecho fuera de la cama y de colecho con prono, prono con sobrecalentamiento y un caso que dormía en prono dentro de un carrito.

| Factor de riesgo de sofocación | Nº casos | % |
|--------------------------------|----------|------|
| Colecho en cama padres | 21 | 34 |
| Colecho multicompartido | 3 | 5 |
| Colecho fuera de la cama | 2 | 3 |
| Colecho + sobrecalentamiento | 1 | 1,6 |
| Prono + colecho | 7 | 11 |
| Prono en cuna | 14 | 22,6 |
| Prono + sobrecalentamiento | 4 | 6,5 |
| Prono + atrapamiento | 1 | 1,6 |
| Prono en carrito | 1 | 1,6 |

Tabla 30. Descripción de los factores de riesgo de sofocación.

VIII.1.5 Estudios Microbiológicos y Toxicológicos *post-mortem*

Como hemos comentado previamente, en autopsia médico-forense completa y en especial en casos de muerte súbita infantil, deben realizarse una serie de exámenes complementarios (microbiológicos, bioquímico - toxicológicos e histológicos) más o menos extensos en función de los antecedentes y los hallazgos del examen externo e interno del cadáver

VIII.1.5.1 Estudio Microbiológico

El análisis microbiológico realizado a la población se estudio, se describe en las figuras 34 y 35. Se realizó el estudio en 77 lactantes (58% de la muestra). Fueron positivos 29 casos (50%) de los cuales 17 casos pertenecían al grupo de muerte explicada y 12 al de no explicada. De los 48 casos que dieron negativo, 13 (17%) pertenecían al grupo de muerte explicada y 35 (46%) al de muerte no explicada. Los 12 casos con microbiología positiva del grupo de muerte

no explicada, no contribuyeron como agentes causales al fallecimiento, considerándose este resultado como posible contaminación de las muestras analizadas.

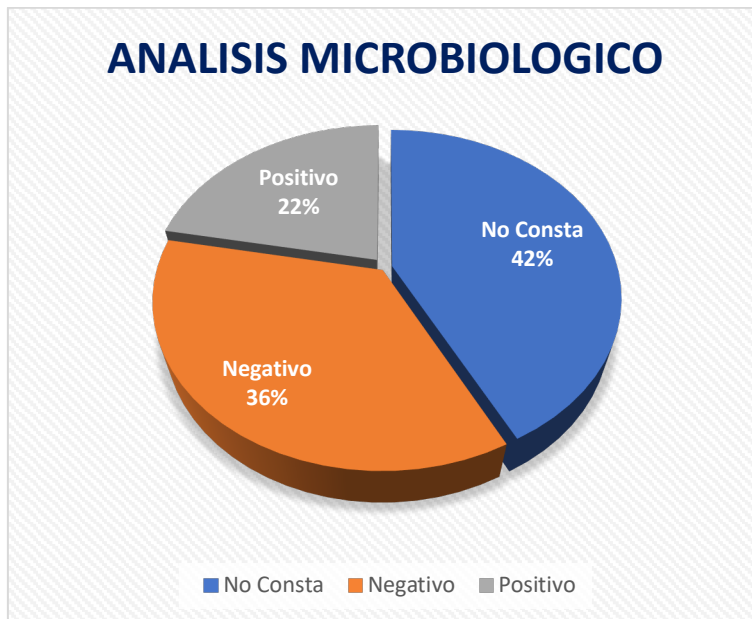


Figura 34. Representación del análisis microbiológico a la población de estudio

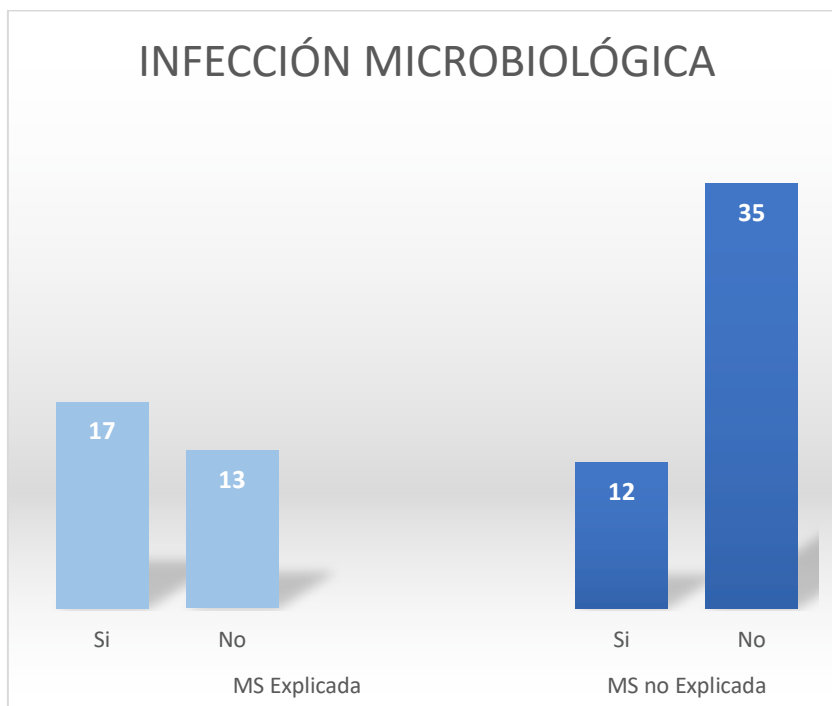


Figura 35. Hallazgos microbiológicos en la autopsia en la MS explicada y no explicada

Como se expresa en la figura 36, en el estudio histológico de los tejidos, se hallaron signos clásicos de infección histológica en 94 casos (71%). El 85% de los casos del grupo de

MS explicada y el 63% de los casos de MS no explicada. No existe correlación de estos con los datos obtenidos en la infección microbiológica. De los 47 casos de infección histológica del grupo de muerte explicada sólo se correspondieron 17, en el resto la sospecha de infección por los hallazgos citopáticos no se confirmó microbiológicamente bien por que el proceso inflamatorio fue debido a infección vírica no diagnosticada o a otras causas desconocidas. En el grupo de MS no explicada también se confirmó la existencia de hallazgos sugestivos de infección histológica en 47 fallecidos, se encontraron agentes microbianos contaminantes en 12, el resto de casos presentó alteraciones citológicas sugestivas de proceso infeccioso estériles. (Figura 36)

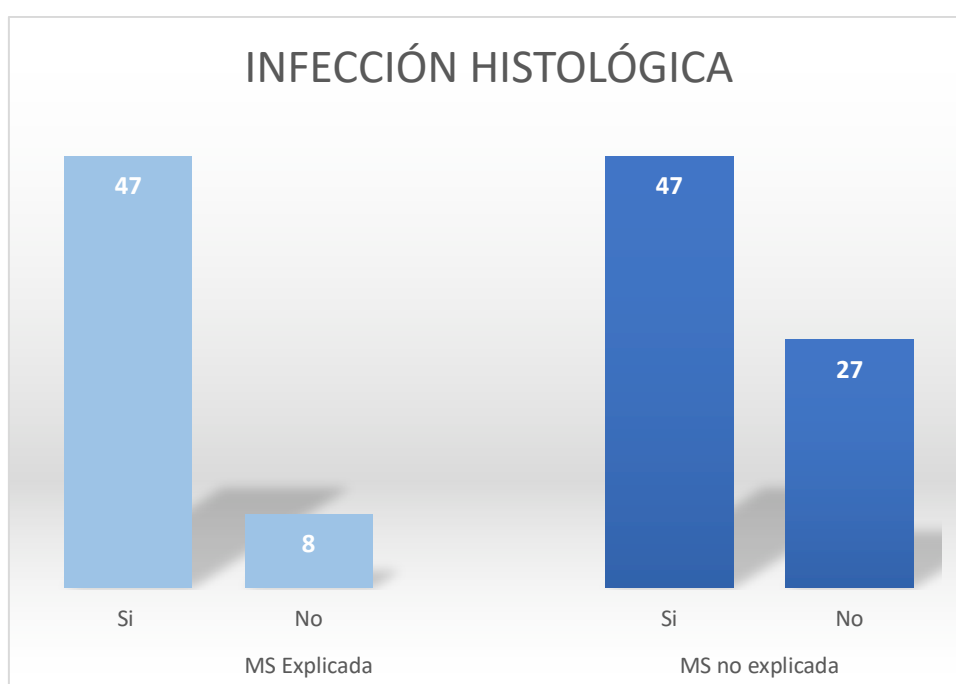


Figura 36. Hallazgos de infección histológica en la autopsia en la MS explicada y no explicada

VIII.1.5.2 Estudio Toxicológico

Se realizó estudio toxicológico a 74 (56%) de la población estudiada. Un 10%, 7 casos, fueron positivos a algún tipo de tóxico y 67 (90%) resultaron negativos. (Figura 37). Seis de los lactantes positivos a tóxicos pertenecían al grupo de muerte súbita no explicada y uno al grupo de muerte súbita explicada. Estos casos se clasificaron como indeterminados y está abierta la sospecha de muerte violenta o de malos tratos.

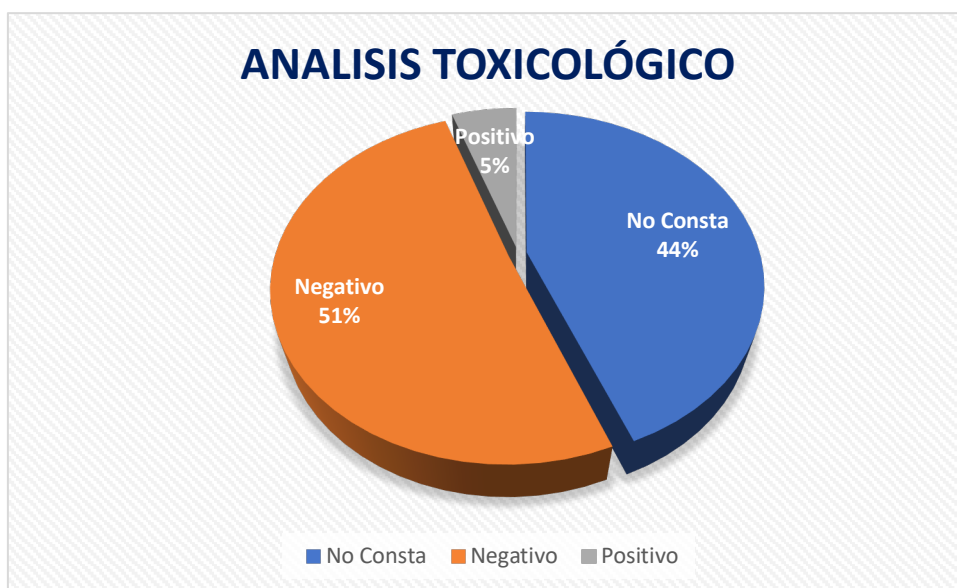


Figura 37. Representación del análisis toxicológico a la población de estudio

En la tabla 31 se describen los tóxicos encontrados en el estudio y la muestra biológica donde fueron determinados.

| TÓXICO | SANGRE | ORINA | CABELLO | H. VITREO |
|---|--------|-------|---------|-----------|
| Benzodiacepinas | | x | | |
| -Éster metílico de Ecgonina, benzoilecgonina y cafeína. | x | | | |
| - Cocaína, Éster metílico de Ecgonina Bencilecgonina y cafeína. | | x | | |
| - Cocaína, cocaetileno, benzoilecgonina Y lidocaína. | | | x | |
| Alcohol etílico 0.06 g/l | x | | | |
| Cafeína | x | | | x |
| Cocaína 0.03mg/l | | | | x |
| Benzoilecgonina 0,37 mg/l | | | | x |
| Diacepam 0.03mg/l | x | | | |
| Nordacepam 0.1 mg/l | x | | | |
| Cocaína 0.07 mg/l | x | | | |
| Benzoilecgonina 0.03 mg /l | x | | | |

Tabla 31. Descripción de los hallazgos toxicológicos

VIII.1.6 Hallazgos macroscópicos y microscópicos para estudio de petequias viscerales en Situaciones de riesgo de asfixia

La detección de hemorragias petequiales externas en la autopsia es un hallazgo sospechoso de asfixia, como hallazgo típico, pueden detectarse en el timo y superficies serosas de órganos torácicos en casos de muerte súbita infantil. En estos casos, la investigación médico legal debe ser lo más completa posible incluyendo obligatoriamente el examen histológico. Los hallazgos petequiales siguen siendo un signo cuya detección en la autopsia requiere una evaluación cuidadosa.

En las tablas siguientes se muestra la presencia y distribución de hemorragias petequiales macroscópicas e histológicas en superficies serosas de órganos torácicos y abdominales, comparando los hallazgos en las situaciones de sueño en entorno inseguro sugestivos de asfixia, con las de sueño en un entorno seguro y englobando cada grupo tanto a las muertes explicadas como a las no explicadas. Entendemos como sueño inseguro aquellas situaciones en las que el fallecimiento aconteció en colecho, prono ó en atrapamiento entre el colchón y la cama.

| Variable | Sueño seguro NO n= 55 N, n % | Sueño seguro SI n=33 N, n % | Valor P |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Petequial MACRO | | | |
| • NO | 17(31%) | 15(48%) | 0.61 |
| • SI | 38(69%) | 16(52%) | |
| • No datos | 0 | 2 | |
| Petequial TIMO | | | |
| • NO | 14(37%) | 5 (31%) | 1 |
| • SI | 24(63%) | 11(69%) | |
| • No datos | 17 | 17 | |
| Petequial PULMON | | | |
| • NO | 6(16%) | 6(37%) | 0.62 |
| • SI | 32(84%) | 10(62%) | |
| • No datos | 17 | 17 | |
| Petequial CORAZÓN | | | |
| • NO | 32(84%) | 15(94%) | 0.82 |
| • SI | 6(16%) | 1(6%) | |
| • No datos | 17 | 17 | |
| MS Explicada | 7(13%) | 17(52%) | 0.001 |
| MS No Explicada | 48(87%) | 16(48%) | |

Tabla 32 Hemorragias petequiales macroscópicas en sueño no seguro /sueño seguro

Como se observa en la tabla 32 encontramos significativamente ($p < 0.001$) mayor número de muertes en un entorno inseguro en el grupo de SMSL que de MS explicada. Los hallazgos petequiales macroscópicos en timo, pulmón y corazón no fueron estadísticamente significativos entre el grupo de dormir inseguro y el de dormir seguro, pero si que se objetiva una tendencia de mayor número de casos con petequias en dichos órganos en el grupo de dormir inseguro.

| Variable | Sueño seguro NO n= 55 | Sueño seguro SI n=33 | Valor P |
|--|--------------------------|-------------------------|-------------|
| H. MICRO PULMON | n % | n % | |
| alveolos aireados | | | 0.75 |
| • No | 45 (82%) | 23 (72%) | |
| • Si | 10 (18%) | 9 (28%) | |
| Congestión | | | 1 |
| • No | 48 (87%) | 27 (84%) | |
| • Si | 7 (13%) | 5 (16%) | |
| Edema | | | 0.81 |
| • No | 42 (73%) | 22 (69%) | |
| • Si | 13 (24%) | 10 (31%) | |
| Hgias. alveolares | | | 0.03 |
| • No | 19 (34%) | 22 (69%) | |
| • Si | 36 (65%) | 10 (31%) | |
| Hgias bronquiales | | | 0.81 |
| • No | 52 (95%) | 32 (100%) | |
| • Si | 3 (5%) | 0 (0%) | |
| Hgias tabiques interlobulilares | | | 0.20 |
| • No | 26 (47%) | 23 (72%) | |
| • Si | 29 (53%) | 9 (28%) | |
| Atelectasias | | | - |
| • No | 54 (98%) | 32 (100%) | |
| • Si | 1 (2%) | 0 (0%) | |

Tabla 33. Hemorragias petequiales microscópicas pulmonares en Sueño no seguro /sueño seguro

La tabla 33 muestra el examen histológico del pulmón. Podemos observar una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.03$) respecto a las hemorragias alveolares en el grupo de sueño inseguro, frente al de sueño seguro. Sin embargo, no hubo diferencias en el resto de las variables estudiadas, aunque también se observa una mayor tendencia de casos con hemorragias

bronquiales e interlobulillares en el grupo de sueño inseguro, no ocurre así en la presencia de atelectasis ni congestión ni edema en donde la proporción se mantiene más o menos igual. Quizá estos hallazgos puedan tener relación con el pequeño tamaño muestral.

| Variable | Sueño seguro NO n = 55 | Sueño seguro SI n = 33 | P valor |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| H. MICRO | n % | n % | |
| RIÑÓN | | | 0.03 |
| • No congestivo | 27 (49%) | 20 (61%) | |
| • Congestión | 6 (11%) | 10 (30%) | |
| • Cong. severa con hemorragia | 22 (40%) | 3 (9%) | |
| HIGADO | | | 0,75 |
| • No congestivo | 37 (69%) | 27 (83%) | |
| • Congestión | 13 (24%) | 4 (12%) | |
| • Cong. severa con hemorragia | 4 (7,4%) | 2 (6%) | |
| MIOCARDIO | | | 0,78 |
| • No congestivo | 39 (71%) | 27 (82%) | |
| • Congestión | 10 (18%) | 5 (15%) | |
| • Cong. severa con hemorragia | 6 (11%) | 1 (3%) | |
| HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR | | | 1 |
| • No | 42 (76%) | 26 (79%) | |
| • Si | 13 (24%) | 7 (21%) | |

Tabla 34. Hemorragias petequiales microscópicas en diferentes órganos en Sueño no seguro /sueño seguro

En la tabla 34 se muestran los hallazgos microscópicos de menor a mayor gravedad en relación a no congestión, congestión y congestión severa con hemorragias en los órganos riñón, hígado, miocardio y hematopoyesis extramedular. Solamente en el riñón, la congestión severa con hemorragia fue significativa ($p = 0.03$) en el grupo de sueño inseguro. En el examen de hígado y del miocardio también existe una tendencia a presentar mayor número de casos de congestión severa con hemorragia en el grupo de sueño inseguro, excepto en la variable no congestivo que fue mayor en el grupo de sueño seguro.

La hematopoyesis extramedular fue similar en ambos grupos ($p = 1$).

| Variable | Colecho NO n = 51 | Colecho SI n = 35 | P valor |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| H. MICRO ENCEFALO | n % | n % | |
| CONGESTIÓN | | | 0,8 |
| • No | 7 (18%) | 3 (10%) | |
| • Si | 31 (82%) | 26 (90%) | |
| • No datos | 27 | 6 | |
| Hgia. PERIVASCULAR | | | 0,4 |
| • No | 17 (46%) | 8 (28%) | |
| • Si | 20 (54%) | 21 (72%) | |
| • No datos | 14 | 6 | |
| INFLAMACIÓN MENÍNGEA | | | 0,78 |
| • No | 28 (68%) | 22 (71%) | |
| • Si | 13 (32%) | 9 (29%) | |
| • No datos | 10 | 4 | |

Tabla 35. Examen microscópico en encéfalo en colecho si/no

| Variable | Prono NO n = 104 | Prono SI n = 27 | P valor |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| H. MICRO ENCEFALO | n % | n % | |
| CONGESTIÓN | | | 1 |
| • No | 14 (17%) | 3 (14%) | |
| • Si | 68 (83%) | 19 (83%) | |
| • No datos | 22 | 5 | |
| Hgia. PERIVASCULAR | | | 0,7 |
| • No | 39 (48%) | 8 (36%) | |
| • Si | 42 (52%) | 14 (64%) | |
| • No datos | 23 | 5 | |
| INFLAMACIÓN MENÍNGEA | | | 0,84 |
| • No | 57 (66%) | 17 (74%) | |
| • Si | 30 (34%) | 6 (26%) | |
| • No datos | 17 | 4 | |

Tabla 36. Examen microscópico en encéfalo en Prono si/no

En las tablas 35 y 36 se describen los hallazgos neuropatológicos en situaciones de colecho y de prono como ambiente inseguro por ser factores de riesgo de asfixia o sofocación frente a los casos de no colecho y no prono. Con el tamaño muestral analizado, no objetivamos

diferencias estadísticamente significativas en ningún hallazgo de las variables analizadas en ambos supuestos. La congestión del encéfalo aparece prácticamente en igual proporción en todos los casos. La hemorragia perivascular encefálica se presenta en un porcentaje ligeramente superior en los casos de situaciones con riesgo de asfixia y la inflamación meníngea se da en un porcentaje ligeramente más elevado en los casos de no colecho y no prono.

VIII.1.7 Hallazgos patológicos en la Muerte Súbita Explicada

A continuación, se realiza una descripción detallada de las patologías encontradas en el grupo de muerte súbita explicada. En la figura 38 se representa gráficamente y en porcentajes las causas que pueden justificar estas muertes, la edad media más alta fue de 8 meses en casos de bronconeumonía/bronquiolitis y la más baja fue en menos de 1 mes en los casos de enfermedades congénitas.

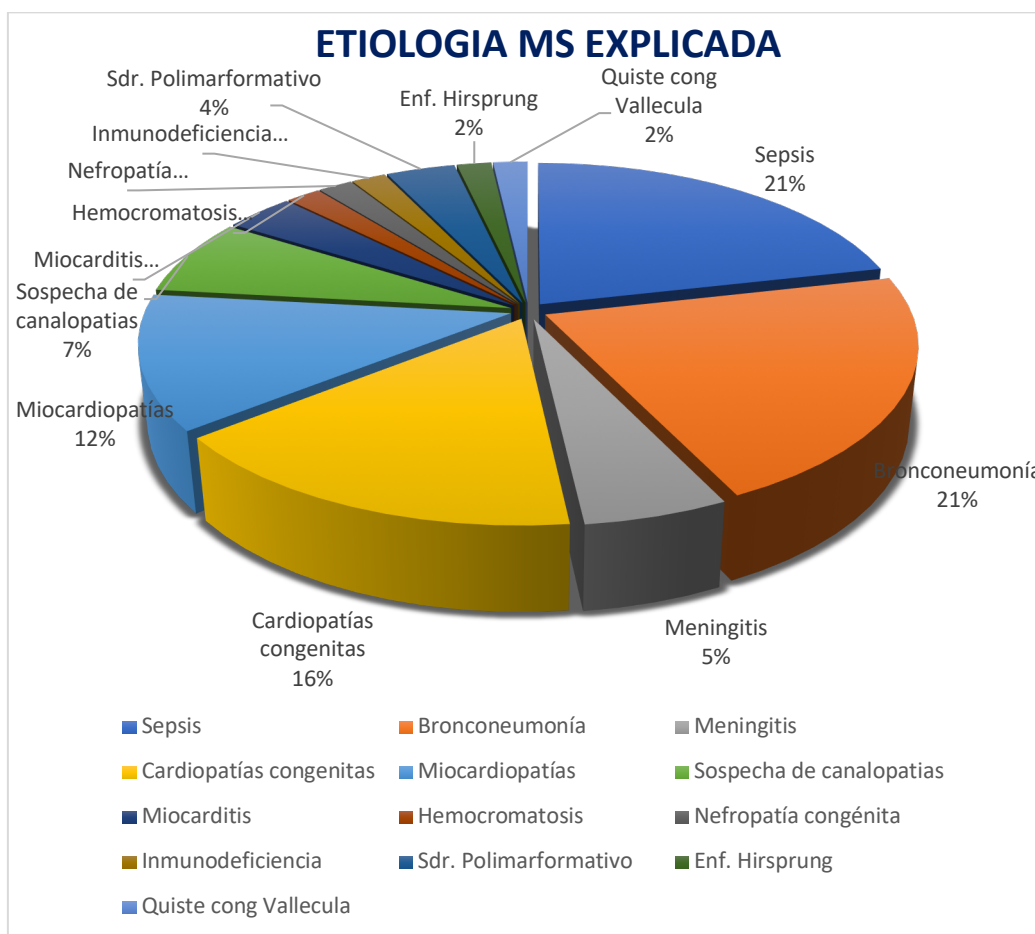


Figura 38. Causas de muerte súbita explicada

VIII.1.7.1 Patología Infecciosa

La patología infecciosa fue la causa más frecuente de muerte con el 51% de los casos, de los cuales 12 lactantes presentaron sepsis, 12 bronconeumonías, 3 meningitis y 2 casos miocarditis.

La sepsis de origen bacteriano se encontraron en 5 casos, aislándose *Escherichia coli* en dos lactantes, *Klebsiella pneumoniae* en uno, un caso con *Stafilococo aureus* y otro con *Stafilococo hominis*.

Se objetivaron 7 casos de sepsis vírica, en 2 de ellos se aisló *citomegalovirus* uno de ellos con gran afectación generalizada a nivel hepático, renal y pulmonar y los 5 casos restantes por hallazgos citopáticos que fueron compatibles con este tipo sepsis encontrándose en todos ellos un cuadro de infección sistémica acompañada de afectación multiorgánica generalizada con neumonitis, miocarditis, hepatitis, nefritis, ect.

Las bronconeumonías fueron de origen bacteriano y vírico. Las bacterias encontradas en los exudados de faringe, nasofaríngeo y lóbulos pulmonares fueron *Streptococo pneumoniae*, *Haemofilus influenzae*, *Stafilococo aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Moraxella catarralis*. Los patógenos víricos hallados sobre todo en el exudado faríngeo y nasofaríngeo fueron *rinovirus* y *virus respiratorio sincitial*. Los hallazgos anatomopatológicos encontrados fueron de bronconeumonías agudas supuradas, hemorrágicas, necrotizantes y otras bronconeumonías exudativas generalmente todas ellas bilaterales y bi ó panlobares severas.

Hubo 3 casos de meningitis, en uno de ellos se aisló *Meningococo* en el líquido cefelorraquídeo y en el líquido pericárdico, en las otras 2 no se obtuvo germen causal siendo sugestivas de etiología vírica.

Respecto a los 2 casos de miocarditis aguda como causa de muerte, por los hallazgos citopáticos, sugieren etiología vírica, una se acompañaba además de sialoadenitis vírica y la otra se trataba de una miocarditis linfocitaria con neumonitis y hepatitis concomitante.

En la tabla 37 se describe la relación y lugar de aislamiento de los patógenos causales de la patología infecciosa referida.

| Patógeno | Hisopo F | Hisopo NF | Pulmón | HC | L.PC | LCR | L.PT | Bazo | Orina |
|------------------------------------|-------------|--------------|--------|----|------|-----|------|------|-------|
| <i>Staf. aureus</i> | x | x | x | x | x | | | x | |
| <i>Streptococo pneumoniae</i> | x | x | x | | | | | | |
| <i>E. Coli</i> | | | x | x | x | | | x | |
| <i>Haemofilus influenzae</i> | x | x | x | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | x | x | x | x | | | x | x | x |
| <i>Staf. hominis / epidermidis</i> | | | | | x | x | | | |
| <i>Meningococo</i> | | | | | x | x | | | |
| <i>Enterococo faecalis</i> | | | | | x | | | | x |
| <i>Moraxella catarralis</i> | x | x | x | | | | | | |
| <i>Rinovirus</i> | x | x | x | | | | | | |
| <i>VRS</i> | x | x | x | | | | | | |
| <i>Citomegalovirus</i> | | x | x | | | x | | | x |

Tabla 37. Hallazgos microbiológicos. F: faríngeo, NF: nasofaríngeo, HC: hemocultivo, L. PC: líquido pericárdico, LCR: Líquido cefalorraquídeo, L.PT Líquido peritoneal, VRS: Virus respiratorio Sincitial.

VIII.1.7.2 Patología Cardíaca

La patología cardíaca se presentó en el 35% de fallecidos, de los cuales en 8 casos se diagnosticaron de cardiopatías congénitas, 7 de miocardiopatías y hubo 4 casos con sospecha de canalopatías.

Cabe destacar que el 75% de los lactantes que presentaban cardiopatía congénita, fallecieron en el periodo neonatal y el 25% a los 2 meses de edad.

En la Tabla 38 se describe el tipo de cardiopatía y el momento del fallecimiento.

| Cardiopatía congénita | Edad |
|--|---------|
| Ventrículo único + Canal Aurículo Ventricular común | 4 días |
| Hipoplasia pulmonar derecha severa +CIV+CIA | 7 días |
| Síndrome de corazón Izquierdo Hipoplásico | 7 días |
| Transposición de los grandes vasos+CIV+ Estenosis pulmonar | 14 días |
| Estenosis Aórtica+ Hipertrofia ventrículo izquierdo+ Ápex bifido | 14 días |
| Dilatación Ventrículo izquierdo No Compactada+ Origen anómalo de la coronaria izquierda en la Arteria pulmonar | 2 meses |
| Cardiopatía congénita compleja | 7 días |
| Estenosis valvular Aórtica y Mitral | 2 meses |

Tabla 38. Cardiopatías congénitas y momento del exitus

Referente a los 7 fallecidos por Miocardiopatías, se encontraron 5 casos de miocardiopatía hipertrófica y 2 de miocardiopatía dilatada. Todos presentaban una edad superior a los 5 meses en el momento del fallecimiento.

Los 4 casos de sospecha de *canalopatías* fueron dos Sdrs. De Brugada y los otros 2 por Síndrome de QT largo, estos casos se estudiarán con más detalle más adelante, en el apartado de estudio cardiológico ante sospecha de muerte súbita cardiaca de causa potencialmente hereditaria.

VIII.1.7.3 Otras Patologías

En un 14% de casos se encontraron otras patologías consideradas como causantes del fallecimiento y que se detallan a continuación:

- Un caso con Hemocromatosis neonatal que falleció a los 26 días
- Un caso con displasia renal, ureterohidronefrosis bilateral severa y duplicidad ureteral derecha.
- Lactante de tres meses afecto de inmunodeficiencia, en la autopsia se encontró neumonía panlobar bilateral, severa depleción tímica y esteatosis hepática severa. En el hisopo nasofaríngeo se aisló un Rinovirus.
- Sdr. polimalformativo que presentaba una miocardiopatía hipertrófica, agenesia renal unilateral y holoprosencefalia lobar.
- Sdr. polimarformativo: Sdr. De Goltz-Gorlin (afectación del ectodermo y todas las estructuras derivadas del mismo) que falleció a los 4 meses.

- Quiste congénito de vallécula con alteración del sistema de conducción cardíaca falleció al mes de vida.
- Un caso de enfermedad de Hirschsprung, en la autopsia se encontró megacolon y colitis pseudomembranosa. Falleció a los 10 días de vida.
- Hubo tres casos de sospecha de muerte violenta, una por hallazgos sugestivos de malos tratos, otra fue una circuncisión con hemorragia masiva y sepsis posterior y la tercera fue sofocación accidental en la que había signos de encefalopatía hipóxica isquémica severa.

VIII.2 ESTUDIO CARDIOLÓGICO ANTE SOSPECHA DE MUERTE SÚBITA CARDIACA DE CAUSA POTENCIALMENTE HEREDITARIA.

A continuación, se describe el análisis de un grupo de casos de muerte súbita en los que tras el estudio necrópsico no se encontró la causa del fallecimiento y de otros que presentaron una patología cardíaca estructural, todos ellos para descartar cardiopatía de causa potencialmente hereditaria.

Se estudiaron tanto al caso índice como a sus familiares en la Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar del hospital Universitari i Politècnic la Fe.

Fueron remitidos 38 casos índice y se contactó con cada una de sus familias para estudio, dos de ellas no acudieron a la cita por lo que fueron excluidas quedando finalmente una muestra formada por 36 casos índice y 36 grupos familiares con 94 sujetos quedando la muestra a estudio con un total de 130 sujetos.

A todos los familiares se les realiza un árbol genealógico, anamnesis, una exploración física, ECG basal y un ecocardiograma en la primera visita. Según resultados del estudio previo se realiza estudio genético, prueba de esfuerzo, holter ECG, test de adrenalina- flecainida y cardiorresonancia opcional.

De los 36 casos índice, 14 fallecidos fueron mujeres y 22 hombres. Figura 39.

De los 94 familiares estudiados, 81 fueron familiares de primer grado (padres y hermanos) y 13 de segundo grado (abuelos y tíos). Figura 40.

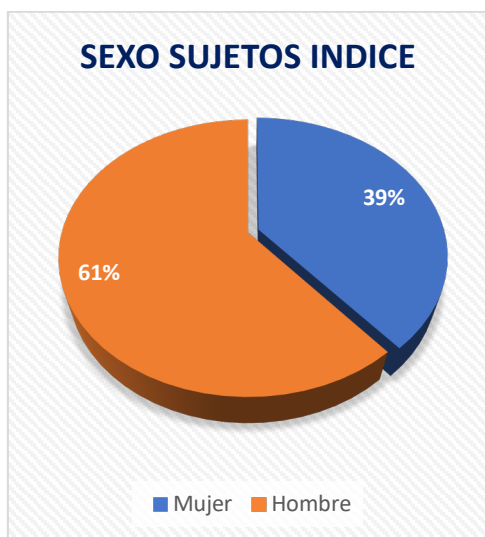


Figura 39. Sexo de los sujetos índice

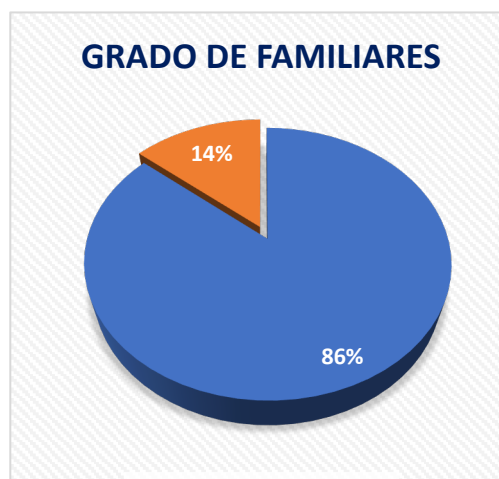


Figura 40. Familiares de 1º y 2º grado

Respecto a los diagnósticos de los casos índice, el 70% fueron casos de SMSL y el 30% de cardiopatía estructural, en la Tabla 39 se describe el diagnóstico de cada uno de ellos en números absolutos.

| Diagnóstico caso Índice | Nº |
|----------------------------------|----|
| SMSL | 25 |
| Miocarditis | 1 |
| EAO Supraaórtica | 2 |
| Miocardopatía no compactada | 1 |
| Ductus arterioso persistente | 1 |
| Miocardopatía dilatada | 2 |
| Miocardopatía hipertrófica | 1 |
| Origen anómalo de las coronarias | 2 |
| ALTE/ SMSL | 1 |

Tabla 39. Diagnósticos de los casos Índice

Tras el primer estudio realizado a todos los familiares de los casos índice, si había sospecha de que podía subyacer una canalopatía o en los casos de cardiopatías estructurales potencialmente hereditarias, se procedió a completar el estudio con un análisis genético.

Se realizaron las pruebas genéticas a 15 familias. Respecto a las exploraciones complementarias tras el estudio inicial fueron 27 pruebas de esfuerzo, 16 Holter, 13 test de Adrenalina-Flecainida, y 2 cardioresonancias magnéticas.

En la Tabla 40 se describen con detalle los resultados del estudio genético realizado a los casos índice y a los familiares.

| Caso Indice | Familiar | Estudio Genético | Resultados |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| 1. EAo Supravalvular | Padre: EAo Supravalvular | Indice: Array Padre: Array | Ambos: Microdelección Cromosoma 7 |
| 2. EAo Supravalvular | Normal | Indice: Array | Microdelección Cromosoma 7 |
| 3. SMSL | Normal | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i> | Benigna <i>KCNQ1, K897I</i> |
| 4. SMSL | Madre: SQTl | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, kcnf1</i> | 2 mutaciones probablemente patogénicas en <i>KCNH2 Pro1075Leu</i> y <i>Gly1070* htz</i> y una <i>VUS KCNH2 Lys897Thr htz</i> |
| 5. SMSL Sospecha S. Brugada | Padre. S. Brugada Abuela. S. Brugada | <i>SCN5A</i> | <u>Padre.</u> patogénica <i>SCN5A (G386R)</i> <u>Abuela</u> <i>SCN5A (G386R)</i> <u>Indice</u> <i>SCN5A (G386R)</i> |
| 6. SMSL | Normal | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i> | benignas en <i>SCN5A (E1031E, H558R, A29A)</i> |
| 7. SMSL | Normal | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i> | Benigna <i>KCNH2 R148W</i> |
| 8. SMSL | Normal | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i> | Benignas en <i>KCNH2 Y652Y</i> y <i>K897T</i> , <i>KCNQ1 IV12+14T>C</i> |
| 9. SMSL Sospecha SQTl | Padre sano Madre sana | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i> | Padre. <i>KCNH2 V795I</i> Madre. <i>KCNH2 R892C</i> Indice: 2 mutaciones <i>VUS KCNH2 V795I</i> y <i>R892C</i> y 3 benignas en <i>SCN5A</i> |
| 10. SMSL | Normal | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i> | <i>KCNQ1</i> sin mutaciones, <i>KCNH2</i> con 4 benignas en homocigosis <i>I489I, F513F, L564L</i> y <i>Y652Y</i> |
| 11. SMSL Sospecha S Brugada | Padre: patrón tipo S. Brugada | EXOMA | sin mutaciones patogénicas, heterocigoto compuesto para dos variantes del padre y la madre en el gen <i>SYNE1</i> |
| 12. ALTE/SMSL | Normal | Panel NGS | <i>VUS MYH6 A1004S</i> y <i>ANK2 H3627Q</i> Variante |

| | | | |
|------------------------|---|-------------------------------|--|
| | | | de significado clínico incierto |
| 13. SMSL | Madre: BAVC congénito atribuido a Ac anti LES | secuenciación LMNA a la madre | sin mutaciones |
| 14. SMSL Sospecha SQTL | | PANEL NGS y MLPA | sin mutaciones en genes de canalopatías |
| 15. SMSL | Padre Patrón tipo S. Brugada | Panel NGS | Heterocigosis del gen <i>AKAP9</i> relacionado con el SQTL tipo 11. Variante de significado clínico incierto |

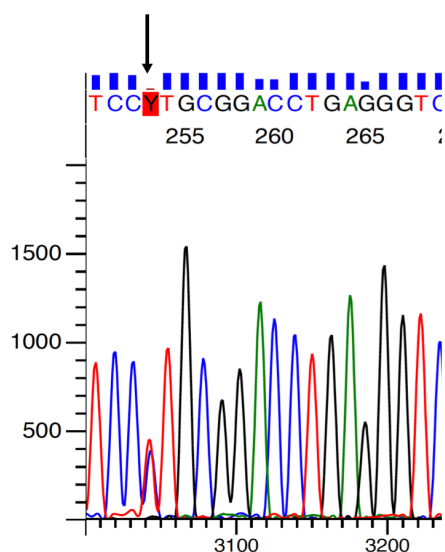
Tabla 40. Estudio genético en caso índice y familiares. NGS: Next Generation Sequencing.

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe amplification

De los estudios genéticos, cabe destacar que en los dos casos índice con Estenosis Aórtica Supraaórtica se detectó una microdelección en el cromosoma 7. En el primero de ellos se demostró que el padre era el portador de la microdelección, el caso índice tenía un hermano gemelo que también falleció súbitamente poco tiempo después.

En el caso 4 existía el antecedente clínico en la madre de SQTL, el diagnóstico se confirmó con el estudio genético.

El resultado genético del caso 5 confirmó el diagnóstico de Sdr. de Brugada tanto en el caso índice como en el padre y en la abuela. El padre precisó la implantación de un DAI. En la figura 41 se muestra la mutación puntual del gen *G386R* en heterocigosis causante del síndrome, y en la figura 42 el ECG del padre donde se objetivan las características electrocardiográficas del Sr. de Brugada.



Electroferograma mostrando la mutación puntual G386R en heterocigosis (flecha). Fragmento de la secuencia del exon 10 de la secuencia del gen SCN5A. Esta mutación está incluida en el compendio de mutaciones en SCN5A asociadas a síndrome de Brugada (Kaplinger JD et al. AN international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart Rhythm 2010;7:33-46).

Figura 41 Mutación puntual G386R del gen SCN5A

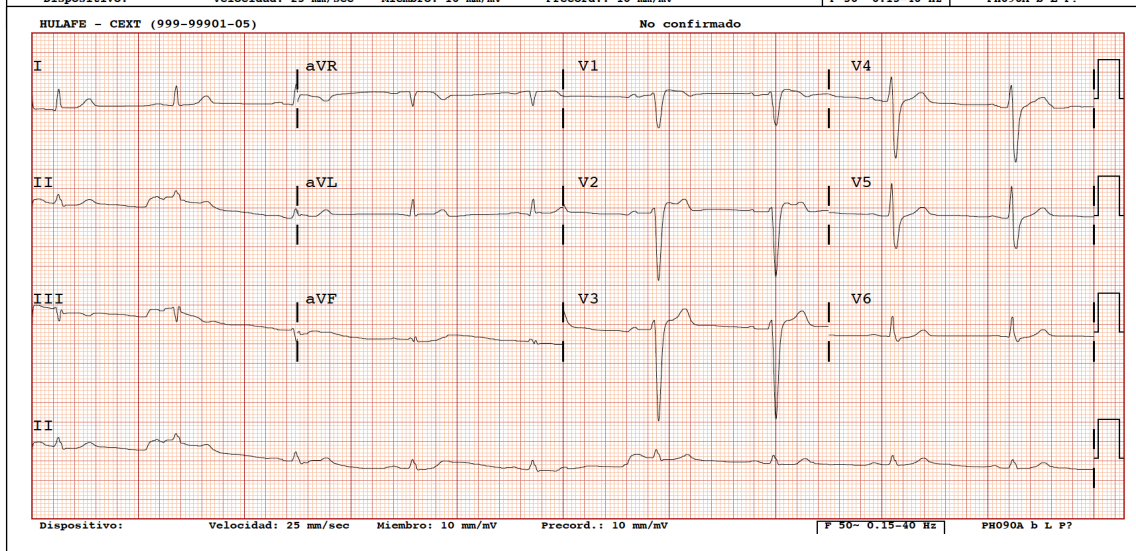
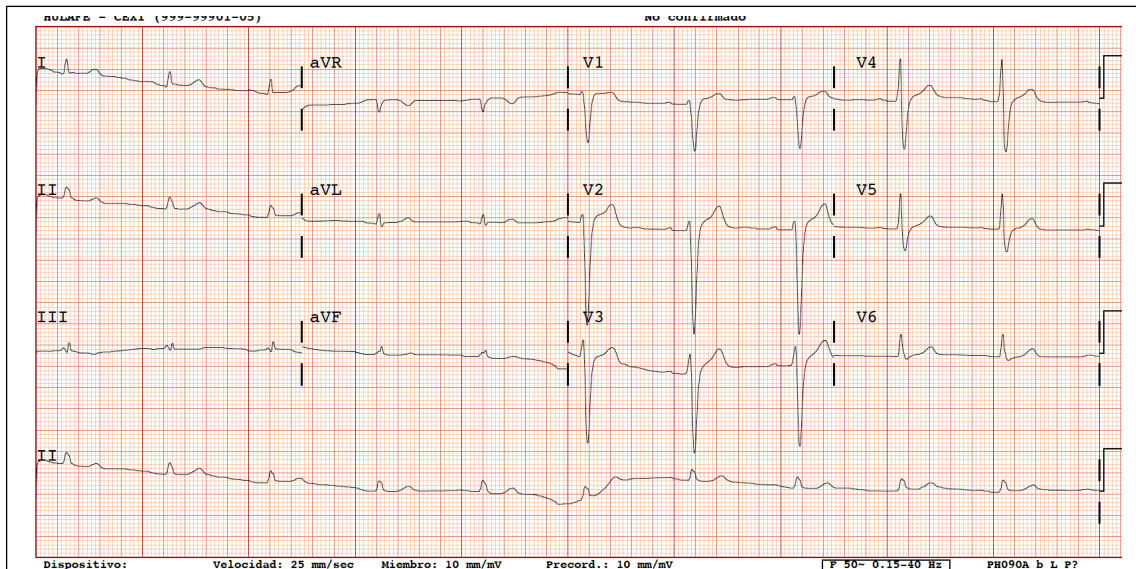
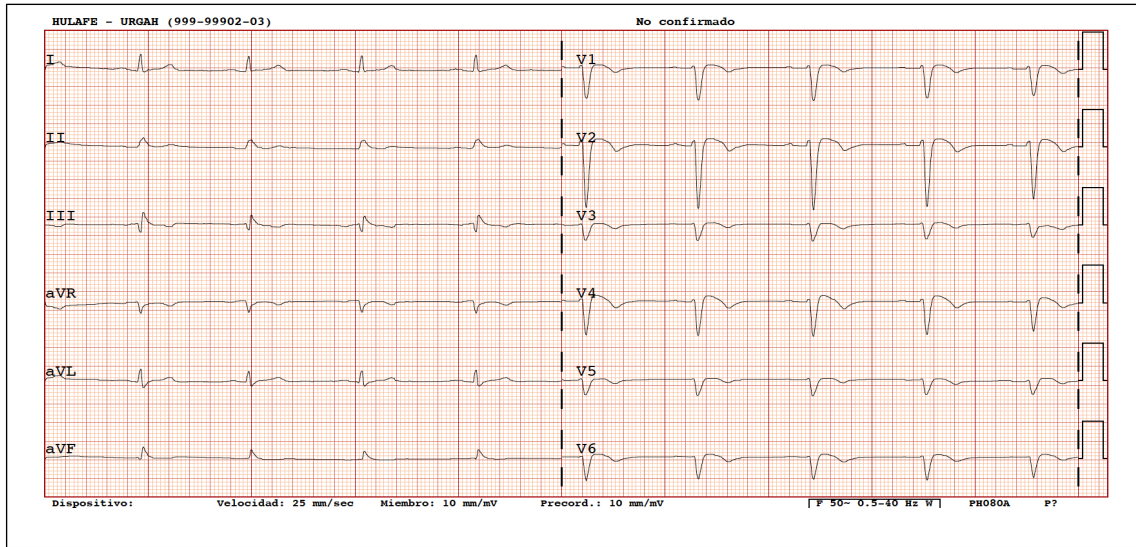
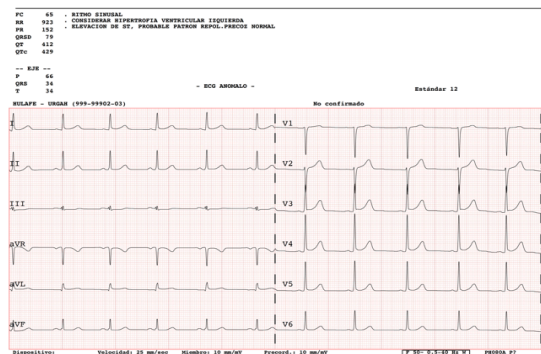


Figura 42. ECG Sdr. Brugada

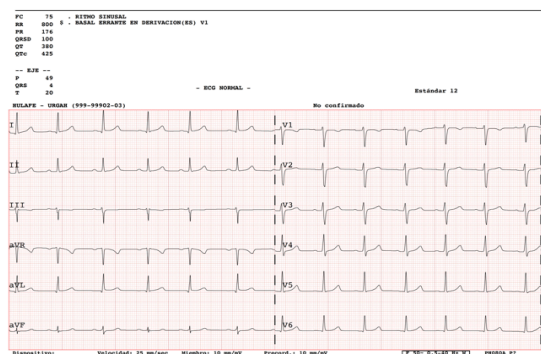
El resultado genético del caso 9 confirmó el diagnóstico de SQT1 tanto en el caso índice como en los padres. El caso índice presentaba 2 mutaciones VUS *KCNH2 V795I* y *R892C* una heredada del padre y otra de la madre

En la figura 43 se muestran las alteraciones del SQT1 en el ECG del padre y de la madre.

Padre 36 años
Asintomático
Portador de la variante *KCNH2 V795I* en heterocigosis



Madre 24 años
Asintomática
Portadora de la variante *KCNH2 R892C* en heterocigosis



Figuras 43 alteraciones del SQT1 en el ECG del padre y de la madre.

En el resto de casos o no se encontraron mutaciones o fueron mutaciones genéticas benignas o variantes de significado clínico incierto.

La incidencia de alteraciones genéticas en los estudios realizados fue del 33,3%. Este resultado presenta el sesgo de que la población analizada fue dirigida por sospecha de cardiopatía potencialmente hereditaria y no se realizó el estudio genético a toda la cohorte del grupo de SMSL.

VIII.3 DETERMINAR EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE EL SINDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE, LOS FACTORES DE RIESGO Y FACTORES DE PROTECCIÓN EN LA POBLACIÓN GENERAL

Para averiguar cual era el nivel de conocimientos de la población general sobre los factores de riesgo y los factores protectores del SMSL, se realizó un estudio a través de encuestas. Se entregó una encuesta autadministrada, ad hoc, anónima, a madres, padres y familiares de recién nacidos sanos, durante la estancia en la maternidad tras el parto y se recogió antes del alta del hospital.

Se establecieron 2 periodos: un pre intervención durante el mes de diciembre de 2019 y un segundo, post intervención formativa en el mes de enero de 2020. Se excluyeron aquellas encuestas incompletas o con respuestas ilegibles.

La encuesta estaba formada por dos apartados, en primer lugar 10 preguntas sobre datos sociodemográficos y 10 preguntas para valorar el grado de conocimiento sobre los factores de riesgo y protectores del SMSL

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Para realizar el estudio se recopilaron un total de 378 cuestionarios, divididos en dos periodos: 215 pre intervención y 163 post intervención, todos realizados a padres, madres o cuidadores de los recién nacidos con menos de 48 horas de vida.

El cuestionario cuenta con una primera parte de preguntas que permiten diferenciar entre algunas características sociodemográficas de la población de estudio que se resumen en la Tabla 41 y una segunda parte que hace referencia al conocimiento sobre los factores de riesgo y protectores del SMSL.

| Variable | Antes de intervención | Después de la intervención | Valor P |
|--------------------|--------------------------|----------------------------|---------|
| | Media (DS), % n = 215 | Media (DS), % n = 163 | |
| Edad (años) | 35,17 (± 6,63) | 35,12 (± 7,22) | 0,649 |
| Relación con el RN | | | 0,197 |
| • Madre | 116 (54%) | 86 (52,7%) | |
| • Padre | 91 (42,3%) | 69 (42,3%) | |
| • Pareja | 5 (2,3%) | 1 (0,6%) | |
| • Otro | 3 (1,4%) | 7 (4,3%) | |
| Nivel de estudios | | | 0,612 |
| • Sin estudios | 3 (1,4%) | 3 (1,8%) | |
| • Primarios | 38 (17,7%) | 25 (15,3%) | |
| • Secundarios | 74 (34,6%) | 49 (30%) | |
| • Superiores | 99 (46,3%) | 86 (52,7%) | |
| Nacionalidad | | | 0,625 |
| • Española | 183 (85,5%) | 142 (87%) | |
| • Otras | 32 (14,5%) | 21 (13%) | |
| Tienen más hijos | | | 0,468 |
| • Si | 106 (49,3%) | 74 (45,4%) | |
| • No | 109 (50,7%) | 89 (54,6%) | |
| Conoce el SMSL | | | 0,497 |
| • Si | 174 (81%) | 137 (84%) | |
| • No | 41 (19%) | 26 (16%) | |

Tabla 41. Características sociodemográficas de la población de estudio

De la población de estudio cabe destacar, que en la mayoría se trata de personas con un nivel de estudios secundarios y universitarios. También se aprecia que la mayoría de los encuestados son de origen español (85,51%, 87,12%), siendo el siguiente grupo más representativo los de origen latinoamericano (7,47%, 4,28%), de origen árabe (1,87%, 0,61%) y de otros países europeos (1,40%, 2,45%). Respecto a los conocimientos previos sobre el SMSL, se evidencia que la mayoría de la población estudiada si ha oído hablar de ello, siendo los medios por los que se ha tenido acceso a la información: profesionales de salud y medios de comunicación

En las Figuras 44-53 se resumen los resultados acerca del conocimiento por parte de padres, madres y familiares, sobre los factores de riesgo y protectores frente al SMSL, comparando los mismos pre y post-intervención.

Tras la intervención con la difusión de las recomendaciones de sueño seguro, las respuestas a la **pregunta 1**: ¿Cuál crees que es la posición más recomendada para que el bebe duerma? Aumentó el número de respuestas correctas (boca arriba) significativamente ($p < 0.001$). La respuesta: “de lado”, disminuyó (de 31 a 10%). La respuesta “boca arriba o de lado” permanecieron sin cambios tras la intervención.

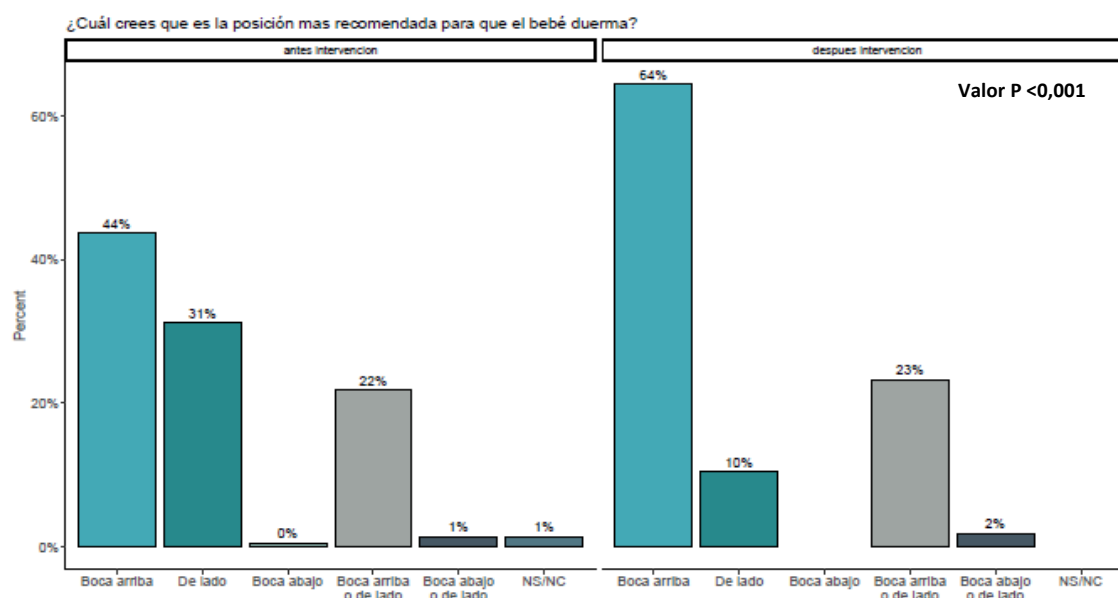


Figura 44: Posición recomendable para dormir.

En la **pregunta 2**: “¿Cómo cree que debería ser el colchón sobre el que duerme un bebé?”, el número de respuestas correctas (colchón duro) fue elevado: 77,2% y aumentó tras la intervención (a 87,2%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.014$). 11,6% de la población respondió que debería ser blando, disminuyendo a 9,8% tras la intervención. 10.23% desconocía la respuesta, disminuyendo a 3% tras la intervención

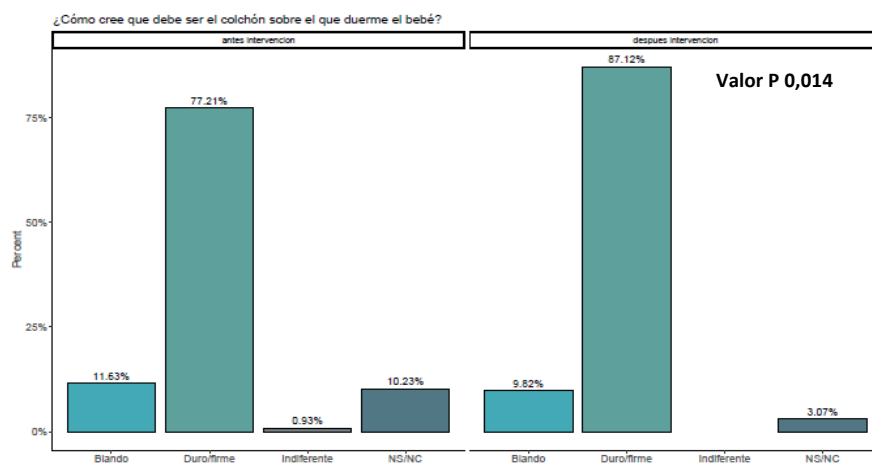


Figura 45: Características del colchón sobre el que ha de dormir el lactante

Respecto a la **pregunta 3**: “¿Cómo cree que debe ser la almohada para dormir el bebe?”. 73,5% de la población contestó la respuesta correcta, aumentando a 89,5% tras la intervención, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). 13,5% responden blanda, disminuyendo esta respuesta al 7,4% tras la intervención. 8,4% responde dura, disminuyendo al 2,5% posteriormente a la intervención. 4,7% no saben, no contestan, disminuyendo posteriormente a 0,6%.

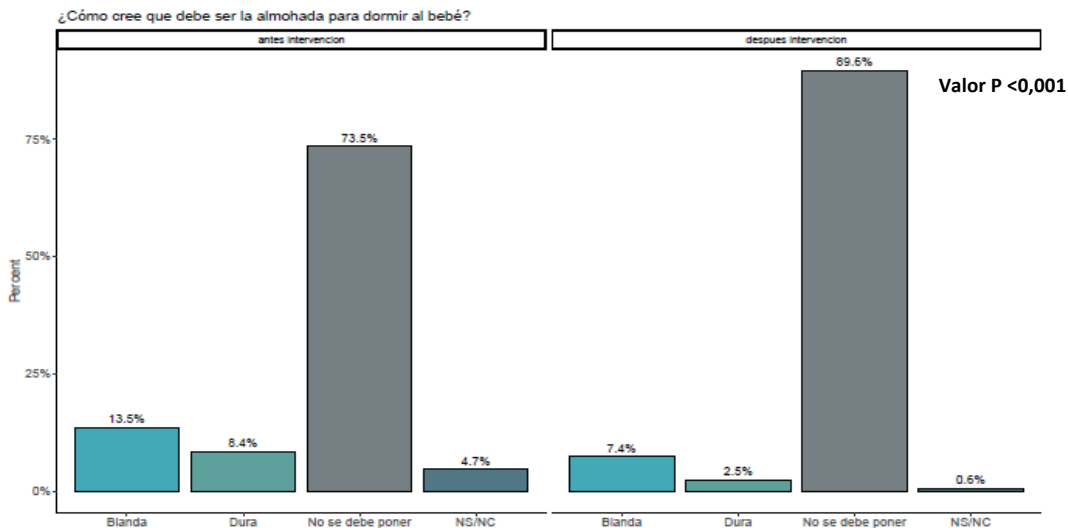


Figura 46: Características de la almohada sobre que debe utilizar el lactante.

Respecto a la **pregunta 4**: “¿Cree que el tabaco influye sobre el SMSL?”: el 57,67% de la población contestó ‘indiferente’, aumentando a 70,55% tras la intervención ($p = 0,01$) El 15,5% responde que no y 0,47% de la población responde la respuesta correcta, aumentando a 0,6% post-intervención. 26,05% responden NS/NC, disminuyendo 18,4% tras la intervención.

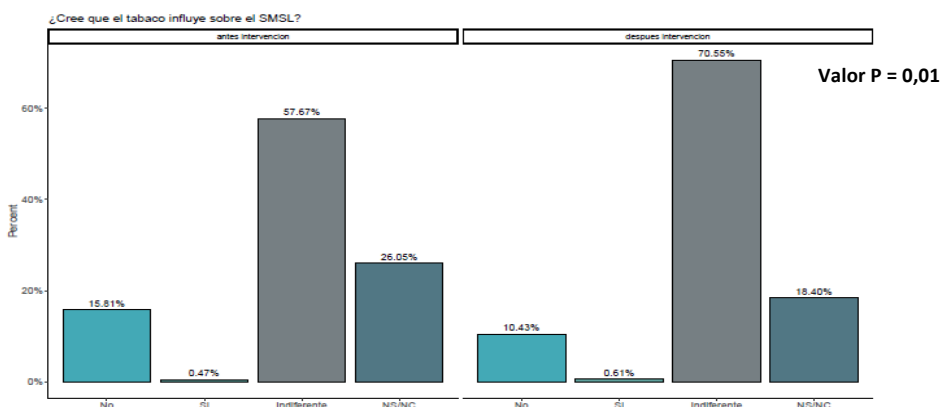


Figura 47: Influencia del tabaco sobre el SMSL.

Respecto a la **pregunta 5**: “¿Cree que el alcohol y otras drogas influyen sobre el SMSL?”: 59,5% de la población contestó la respuesta correcta, aumentando a 72,4% tras la intervención. ($p = 0,009$), el 14,9% responden que no influyen, disminuyendo a 9,8% tras la intervención. 1,9% lo encuentra indiferente y 23,7% NS/NC, disminuyendo a 0,6% y 17,2% respectivamente tras la intervención.

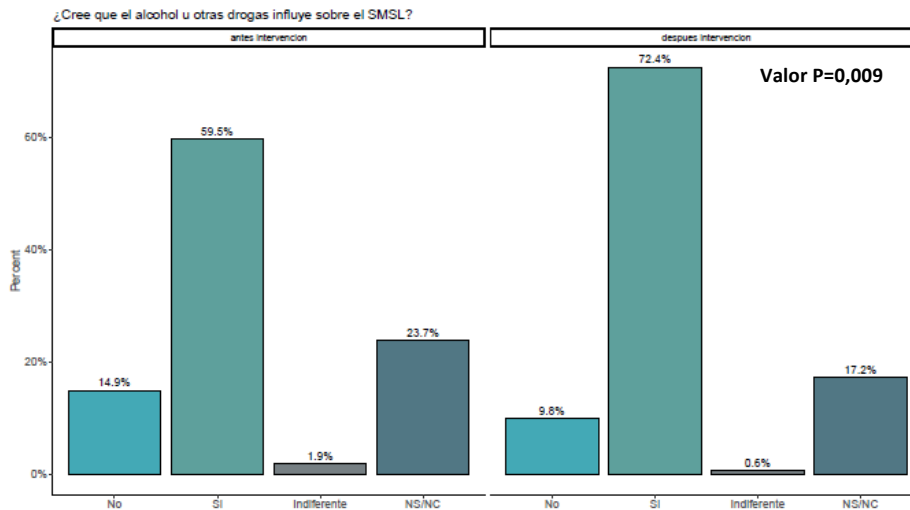


Figura 48: Influencia del alcohol y otras drogas sobre el SMSL.

Respecto a la **pregunta 6**: “¿Cree que el chupete influye sobre el SMSL?”: el 27,4% de la población contestó la respuesta correcta, disminuyendo a 25,8% tras la intervención. ($p = 0,716$). 45,1% responden que NS/NC disminuyendo a 41,1% tras la intervención. 8,4% responden que si que aumenta el riesgo de SMSL, aumentando al 12,9% tras la intervención. Alrededor del 20% de la población piensan que no influye.

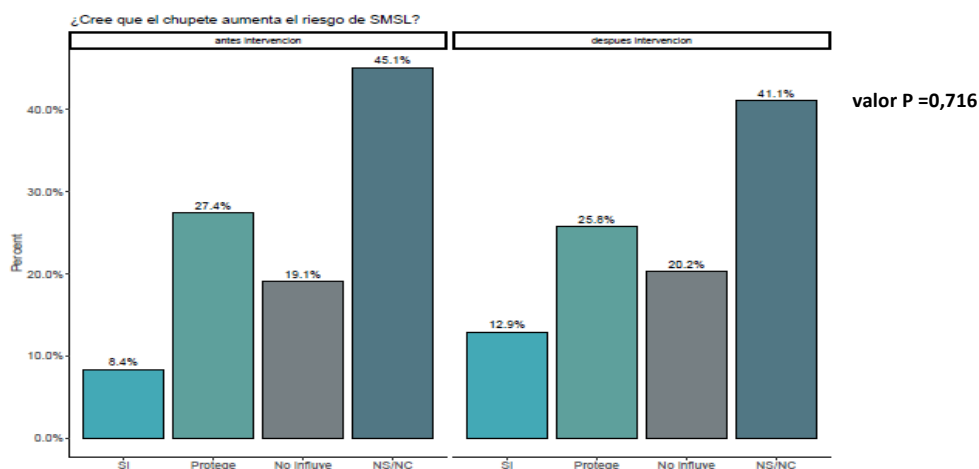


Figura 49: Influencia del chupete sobre el SMSL.

Respecto a la **pregunta 7**: “¿Cree que la lactancia materna influye sobre el SMSL?”: 28,37% de la población contestó la respuesta correcta, aumentando a 41,72% tras la intervención, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,007$). El 32,09% responden que NS/NC disminuyendo a 28,22% tras la intervención. Alrededor del 20% de la población piensan que no influye, disminuyendo posteriormente a 11,65%.

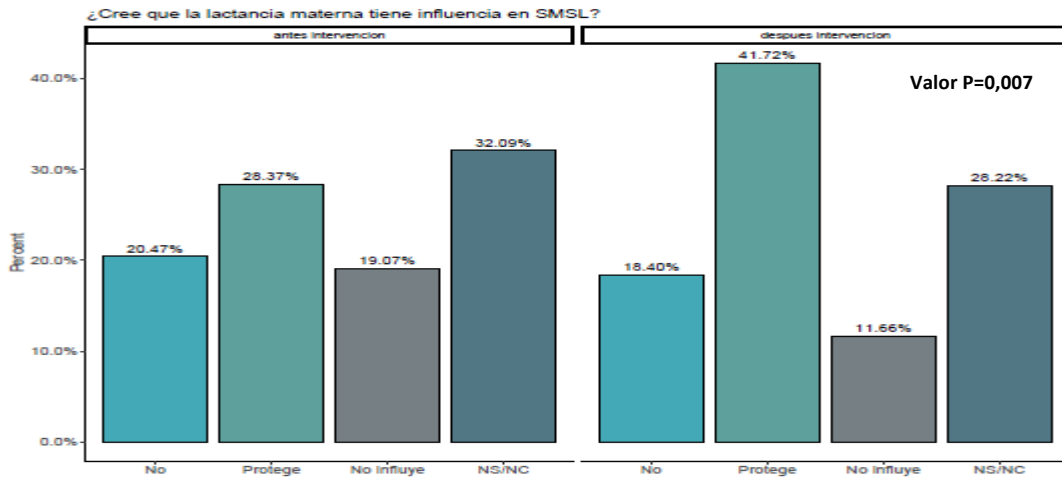


Figura 50: Influencia de la lactancia materna en el SMSL.

Respecto a la **pregunta 8**: “¿Cree que la temperatura de la habitación influye sobre el SMSL?”: 51,6% de la población contestó la respuesta correcta, aumentando a 58,9% tras la intervención no significativo ($p=0,160$). El 35,8% responden que NS/NC disminuyendo a 30,06% tras la intervención. 1,8% responden que si son recomendables temperaturas altas, sin cambios tras la intervención. Alrededor del 35,8% de la población piensan que no influye, disminuyendo posteriormente a 30,06%.

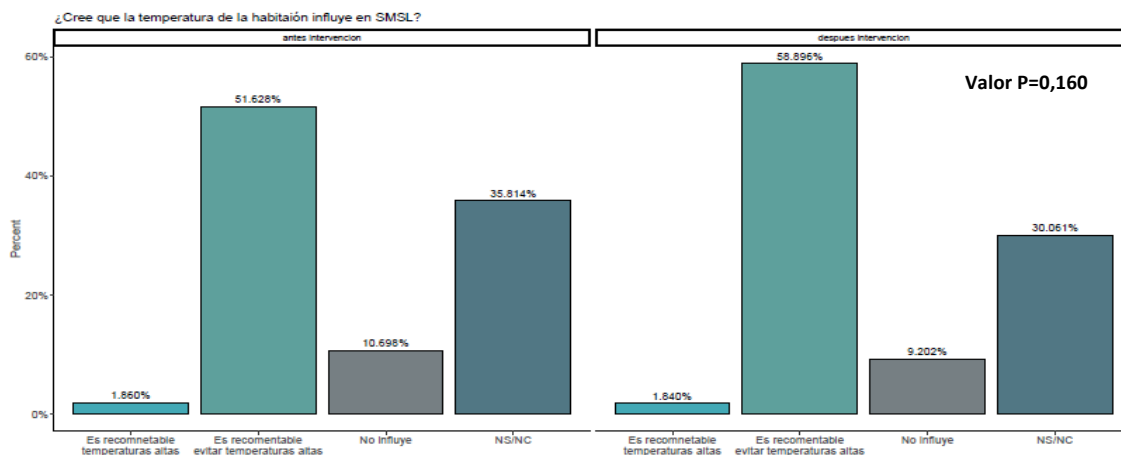


Figura 51: Influencia de la temperatura de la habitación en el SMSL.

Respecto a la **pregunta 9**: “¿Cree que el exceso de ropa durante el sueño influye sobre el SMSL?”: 59,5% de la población contestó la respuesta correcta, aumentando a 62% tras la intervención. ($p = 0,632$) El 34,9% responden que NS/NC disminuyendo a 27,6% tras la intervención. 0,5% responden que si son recomendables temperaturas altas, aumentando a 2,5% tras la intervención. Alrededor del 5,1% de la población piensan que no influye, aumentando a 8%, sin diferencias estadísticamente significativas.

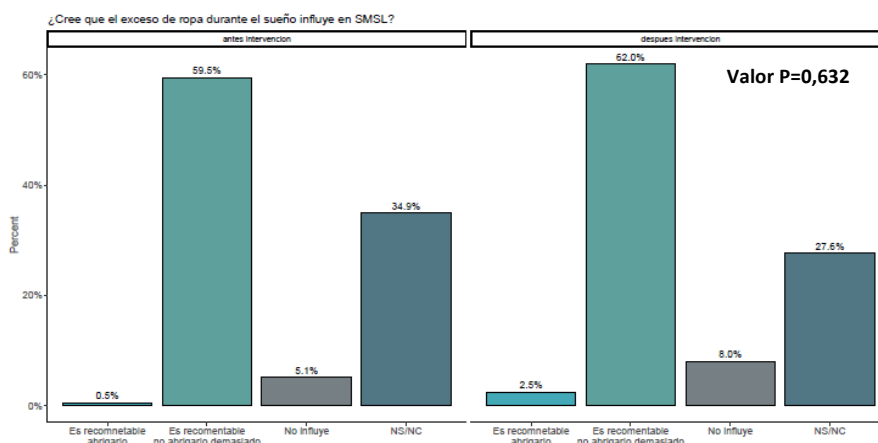


Figura 52: Exceso de ropa durante el sueño y relación sobre el SMSL.

Respecto a la **pregunta 10**: “¿Cree que el colecho influye sobre el SMSL? ”: 29,7% de la población contestó la respuesta correcta, aumentando a 38% tras la intervención. ($p = 0,091$) 37,2% responden que NS/NC quedando sin cambios tras la intervención. 5,5% responden que el colecho protege, quedando sin cambios tras la intervención. Alrededor del 27,4% de la población piensan que no influye, disminuyendo a 19,01% tras la intervención.

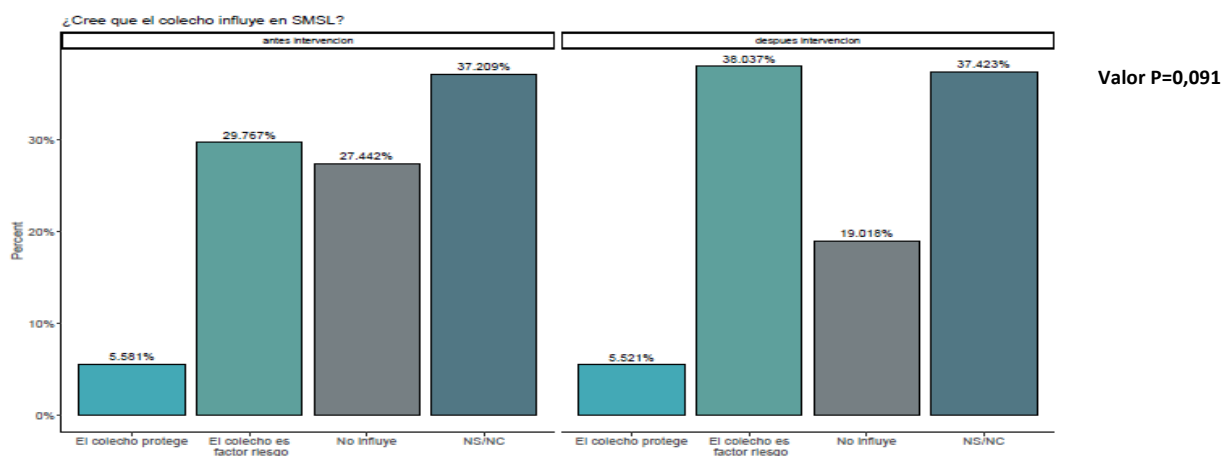


Figura 53: Influencia del colecho en el SMSL.

En la tabla 42 se resumen las respuestas correctas, pre y post intervención, a cada una de las 10 preguntas del cuestionario según parentesco

Tabla 42. Respuestas correctas a cada una de las 10 preguntas del cuestionario sobre conocimientos del SMSL, según parentesco, pre y post intervención formativa.

| Preguntas | Pre intervención | | | | Post intervención | | | | Valor P |
|-----------|------------------|------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|
| | Padre (n=91) | Madre (n=116) | Pareja (n=5) | Otros (n=3) | Padre (n=69) | Madre (n=86) | Pareja (n=1) | Otros (n=7) | |
| 1 | 35 (38,5) | 58 (50) | 1 (20) | 0 (0) | 47 (68,1) | 53 (61,6) | 1 (100) | 4 (57,1) | 0,000 |
| 2 | 68 (74,7) | 94 (81) | 3 (60) | 1 (33,3) | 62 (89,9) | 74 (86) | 1 (100) | 5 (71,4) | 0,014 |
| 3 | 62 (68,1) | 93 (80,2) | 1 (20) | 2 (66,7) | 61 (88,4) | 78 (90,7) | 1 (100) | 6 (85,7) | 0,000 |
| 4 | 47 (51,6) | 73 (62,9) | 4 (80) | 0 (0) | 51 (73,9) | 59 (68,6) | 1 (100) | 4 (57,1) | 0,010 |
| 5 | 52 (57,1) | 73 (62,9) | 3 (60) | 0 (0) | 55 (79,7) | 58 (67,4) | 1 (100) | 4 (57,1) | 0,009 |
| 6 | 19 (20,9) | 37 (31,9) | 3 (60) | 0 (0) | 13 (18,8) | 28 (32,6) | 0 (0) | 1 (14,3) | 0,716 |
| 7 | 17 (18,7) | 41 (35,3) | 2 (40) | 1 (33,3) | 29 (42) | 34 (39,5) | 1 (100) | 4 (57,1) | 0,007 |
| 8 | 47 (51,6) | 61 (52,6) | 3 (60) | 0 (0) | 34 (49,3) | 58 (67,4) | 1 (100) | 3 (42,9) | 0,160 |
| 9 | 54 (59,3) | 71 (61,2) | 3 (60) | 0 (0) | 39 (56,5) | 58 (67,4) | 1 (100) | 3 (42,9) | 0,632 |
| 10 | 26 (28,6) | 38 (32,8) | 0 (0) | 0 (0) | 27 (39,1) | 33 (38,4) | 0 (0) | 2 (28,6) | 0,091 |

La puntuación media obtenida al sumar las respuestas correcta, expresadas en base de 10, fue de 5,08 ($\pm 2,9$) en el periodo Pre intervención y de 6,10 ($\pm 2,5$) en el periodo Post intervención, lo que representó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Está representado en la figura 54.

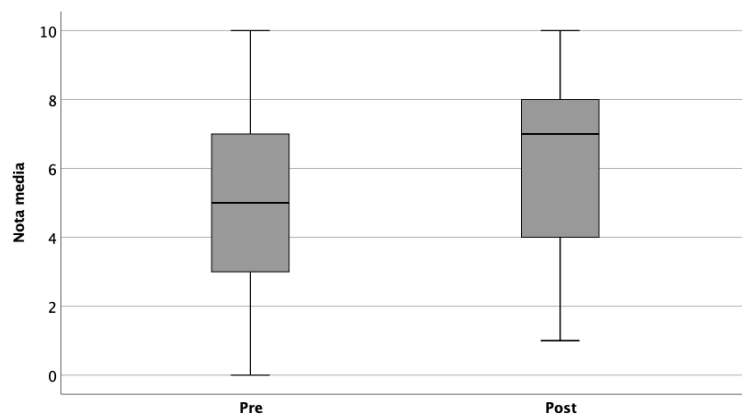


Figura 54. Nota media de los encuestados en los periodos pre y post intervención. (**Valor $p < 0,001$).

Al analizar la nota media en cada uno de los grupos según el grado de parentesco con el recién nacido no hubo diferencias ($p=0,071$) quedando representado en la figura 55.

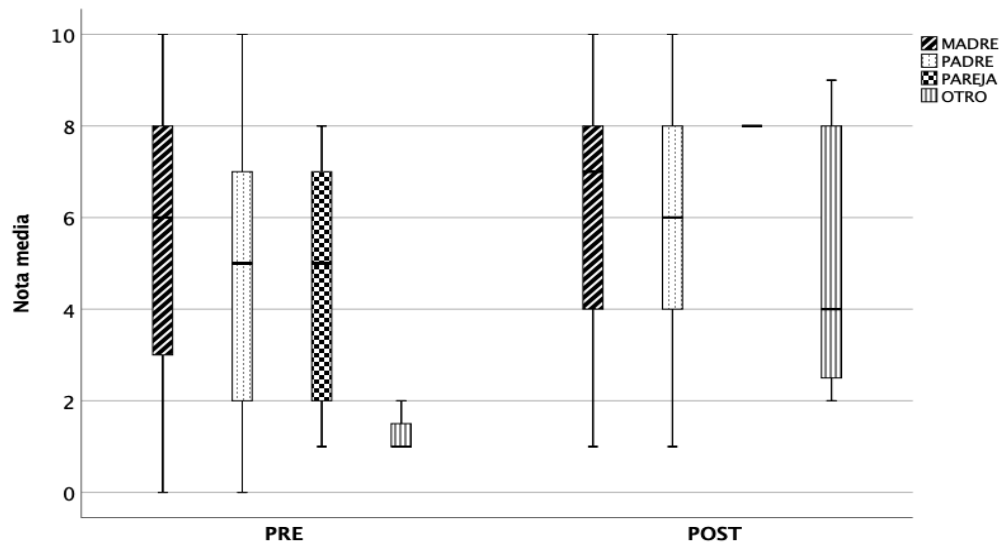


Figura 55: Nota media, según parentesco de los encuestados, en los periodos pre y post intervención.

IX. DISCUSIÓN Y DESARROLLO ARGUMENTAL

La muerte inesperada de un lactante es un hecho referido en el Antiguo Testamento, en el libro de los Reyes (Cap.3, vers.19) donde se encuentra el siguiente relato: “*El hijo de esta mujer murió una noche, porque ella se había acostado sobre él*”. Este episodio le dio al rey Salomón la oportunidad de mostrar cuan grande era su sabiduría.

El SMSL constituye la primera causa de muerte post neonatal, entre el primer mes y el año de vida, en los países desarrollados. Suele acontecer fuera del hospital en un niño sano sin antecedentes que hubieran podido hacer sospechar tal desenlace, es por ello que su investigación debe realizarse de manera multidisciplinar y debería dar origen a la apertura de un procedimiento judicial, ya que el ordenamiento jurídico justifica la autopsia forense en estos casos. La Ley de Enjuiciamiento Criminal en su artículo 343 establece que, en casos de muerte violenta o sospechosa de criminalidad, se procederá a la práctica de la autopsia. Así mismo la Recomendación número (99)3 del Consejo de Ministros de los Estados Miembros, concreta que se debe practicar la autopsia en la muerte súbita inesperada⁽²⁷⁵⁾.

La autopsia médico-forense cumple con su objetivo jurídico de descartar una muerte violenta, pero muchas veces no consigue profundizar en el sustrato biológico causante de la MS ni en su potencial clínico preventivo. La autopsia forense, además de identificar la causa de la muerte, debería canalizar a las familias hacia grupos de trabajo multidisciplinarios en este campo.

DISEÑO E INCLUSIÓN DE PACIENTES

La muerte súbita infantil es multifactorial y compleja, para su estudio necesita la colaboración de las distintas especialidades médicas implicadas, médicos forenses, anatomopatólogos, pediatras, cardiólogos, genetistas, neumólogos, epidemiólogos, microbiólogos, investigadores básicos y también el apoyo de psicólogos.

Este trabajo se ha podido realizar gracias al esfuerzo, dedicación y coordinación del Grupo de Trabajo multidisciplinar de MSI de la Comunidad Valenciana. Está compuesto por forenses y patólogos del IMLCF de Valencia, pediatras, cardiólogos, genetistas e investigadores básicos del Hospital Universitari i Politènic La Fe y microbiólogos del Hospital Dr. Peset de Valencia.

El tamaño muestral incluye un total de 132 fallecidos divididos en dos cohortes: una de 56 casos de muerte súbita explicada (42%) y la otra con 76 de MS no explicada (58%). Este estudio es hasta la fecha el de mayor número de casos publicados en España.

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, pese a ello la recogida de datos ha presentado grandes dificultades, por una parte los resultados de los estudios de las autopsias son muy amplios y difíciles de recogerlos todos, por otro lado la obtención de los datos epidemiológicos a través de entrevistas a los padres tuvieron que hacerse en diferido puesto que en el momento del fallecimiento la situación drámatica y el estado anímico de los mismos no lo permitían, por ello algunas entrevistas se perdieron y otras fueron incompletamente cumplimentadas.

En aquellos casos en los que tras el estudio necrópico no quedo clara la causa de la muerte o presentaban alguna cardiopatía estructural sugestiva de MS familiar, se derivó a la Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar lo que permitió completar la investigación y beneficiar a las familias.

Para finalizar este proyecto de investigación se consideró de gran interés conocer a través de una encuesta, el nivel de conocimiento que tiene la población general respecto a los factores de riesgo y los factores protectores del SMSL.

CLASIFICACIÓN DE SAN DIEGO

En esta clasificación se invierte el diagnóstico por exclusión clásico con un intento de estratificar y separar los casos típicos de los atípicos, e incluye los hallazgos clínicos e histopatológicos en las diferentes categorías⁽¹⁾.

Los investigadores observaron que en las muertes súbitas inexplicadas había una serie de características que se repetían en la mayoría de los casos y que fueron las que llevaron a sugerir que podría existir un mecanismo común de muerte: asociación con el sueño, mayor incidencia entre los 2-4 meses o que las muertes que ocurren mientras que el niño está despierto son más raras y probablemente se deban a otros mecanismos de muerte distintos del SMSL.

La entrevista familiar es una pieza fundamental para incluir cada caso en la categoría adecuada y necesaria dese el punto de vista epidemiológico para determinar los factores de riesgo y de protección del SMSL.

Dormir en un entorno inseguro es un aspecto importante a tener en cuenta, según la Clasificación de San Diego. Para poder incluirlos en la Categoría I se debe comprobar que el lactante dormía en un ambiente seguro que descarte una muerte accidental provocada por

situaciones de riesgo de hipoventilación como es el dormir en prono, el colecho con posible aplastamiento, la sofocación o estrangulamiento relacionados con situaciones de “atrapamiento por la cuna o la ropa de cama, o la obstrucción de la boca y/o nariz por tener la cabeza cubierta. A este respecto, la Categoría II engloba a los lactantes en que las circunstancias de la muerte pueden ser sugestivas de asfixia o sofocación por recubrimiento sin poderse demostrar.

En nuestro estudio 76 de los lactantes fallecidos pertenecen al grupo de MS no explicada lo que supone un 58% de la población estudiada, de ellos 62 (81%) casos pertenecen a la Categoría II y de éstos el 73% presentan factores de riesgo de sofocación o de asfixia, siendo el más frecuente el colecho solo o multicompartido, seguido por el dormir en decúbito prono con el riesgo de sobrecalentamiento y de atrapamiento.

La terminología utilizada en la definición anterior respecto a levantamiento del cadáver se ha sustituido por “circunstancias de la muerte”, este cambio se debe a un intento de esclarecer al máximo los posibles acontecimientos cercanos al fallecimiento que pueden ayudar a establecer el mecanismo final de la muerte.

Por presentar autopsia incompleta o por falta de investigación de las circunstancias de la muerte y no encontrar justificación de la muerte se han clasificado en la Categoría IB a 5 casos (7%) y a 9 (12%) casos como Indeterminada por no cumplir ningún criterio de las otras categorías. No hubo ningún caso que cumpliera la totalidad de los criterios.

INCIDENCIA

La verdadera incidencia de la muerte súbita en España todavía no está bien establecida, los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística registran una incidencia entre los años de 1985 al 1995 del 0,3 -0,4‰ nacidos vivos, muy por debajo de las cifras publicadas a nivel internacional en ese momento, y de 0,18-0,12‰ del 2000 al 2017. Según los datos recientes del INE se vienen registrando 50 casos al año desde el 2011⁽²⁷⁶⁾. Es muy probable que haya existido una infradeclaración por un inadecuado registro de causalidad del fallecimiento en los lactantes.

En nuestro estudio, durante el periodo de 2007 al 2017, en la Comunidad Valenciana objetivamos una incidencia media del SMSL de 0,14 por mil nacidos vivos, cifras que se encuentran por debajo de las publicadas en la literatura, por el contrario, si valoramos la incidencia de Muerte súbita inesperada por cualquier causa la cifras ascienden a una media de 0,24 por mil nacidos vivos, situándose en el rango inferior referido por los expertos.

En el análisis de la evolución del número de casos fallecidos por SMSL por años, objetivamos una media de 11 casos que se mantiene más o menos constante a pesar del descenso

tan pronunciado de la natalidad, por el contrario, observamos una tendencia a la baja del número de fallecidos por MS explicada en correlación con la natalidad en la Comunidad Valenciana.

Es necesario impulsar la creación de Registros Nacionales para poder recoger la incidencia real del SMSL en España, las circunstancias en que aparecen, los antecedentes del paciente, todos aquellos datos que arrojen luz sobre las causas de muerte y estudiar las formas en que se podría modificar su aparición.

Desde hace varias décadas se han desarrollado campañas que promueven la posición boca arriba para acostar a los niños a dormir, considerada como la posición más segura. En los EE.UU, se lanzó una primera campaña llamada “*Dormir boca arriba*” (*back to Sleep Campaign*) en 1994; se logró disminuir el porcentaje de niños que dormían boca debajo de 70% al 17% en 6 años⁽²⁷⁷⁾. En España, la Campaña con el lema “*ponlo a dormir boca arriba*”, se realizó en el año 2000. Estas campañas, y posteriormente otras como las de *sueño seguro*, han conseguido una reducción del 30-83% de la tasa del SMSL⁽²⁷⁸⁾⁽⁹⁾. Las tasas históricas tan elevadas superiores al 2 por mil nacidos vivos⁽²⁷⁹⁾ han ido descendiendo paulatinamente situándose en la actualidad en 0,2 -0,5 por mil nacimientos vivos en la mayoría de los países⁽⁹⁾. Estudios realizados por Blair PS et al, en Inglaterra y Gales demostraron que la caída dramática inicial de las muertes en los años 90 fue debida a evitar poner a los lactantes a dormir boca abajo. En su estudio epidemiológico de 20 años objetivaron que la prevalencia de colocar los lactantes de prono a supino cayó del 89 al 23% en concordancia con la caída de las tasas de mortalidad⁽²⁸⁰⁾.

Es de destacar que la reducción continua de las muertes por SMSL no puede explicarse solo por evitar la posición del decúbito prono, también se ha visto influenciada por la reducción de la posición al dormir en decúbito lateral, la exposición al humo del tabaco, la cabeza de los bebés cubierta por la ropa de cama, a su vez que se objetiva un aumento de los factores protectores como colocar los pies del lactante al pie de la cuna y el aumento de la lactancia materna.

Monitorizar las tasas de SMSL en cada país resulta extremadamente difícil. Otro factor a tener en cuenta a la hora de diagnosticar estas muertes es el uso del término SMSL que se está volviendo cada vez más controvertido clasificándolo en otras categorías, cuando existen factores de riesgo modificables, en lugar del código ICD habitual de R95 para SMSL, a veces se usa el R99 para “muertes mal definidas y no especificadas” y otras veces el W75 para “estrangulación accidental o asfixia en la cama”⁽²⁸¹⁾⁽²⁸²⁾. Como comenta Malloy MH, et al. el cambio de terminología del SMSL podría ser parcialmente responsable de la reducción de la

tasa de mortalidad⁽²⁸³⁾, no obstante la reducción del SMSL es real y no se explica solo por ningún cambio diagnóstico.

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo del SMSL son muy similares a aquellos presentes en otras muertes infantiles relacionadas con o que tienen lugar en el tiempo de sueño del lactante como por ejemplo las muertes producidas por asfixia o sofocación. Las últimas recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría van dirigidas a conseguir un “ambiente de sueño seguro para el lactante” como medio que permita obtener una reducción de estas muertes⁽¹⁰⁾.

El sueño seguro hace referencia a la práctica de una serie de recomendaciones que actúan como factores protectores tanto de la MS explicada como de la no explicada. Estos factores incluyen la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, la posición supina para dormir, compartir la habitación sin compartir la cama, el colchón debe ser firme y del mismo tamaño de la cuna. No colocar ningún tipo de objeto dentro de la cuna (almohada, nido, rollo, chichonera, edredones, colchaso juguetes). Tapar al niño hasta las axilas con los brazos por fuera de la ropa de cama y sujetar con firmeza la ropa de cama, evitar el exceso de abrigo. Favorecer el uso del chupete para dormir, cuando la lactancia esté bien establecida. No fumar durante el embarazo y no fumar ni permitir que nadie fume cerca de su bebé y cumplir con el calendario de vacunas que parece reducir la incidencia del SMSL en un 50%

En nuestro estudio encontramos una **diferencia estadísticamente significativa de dormir en ambiente inseguro en el grupo de MS no explicada respecto al grupo de MS explicada**, lo que nos hace reflexionar sobre la estrecha relación que existe entre los factores de dormir inseguro con el SMSL, concordante a su vez con la Categoría II con FRS y con lo que se describe en la literatura.

En un trabajo publicado por Ostfeld BM y cols⁽²⁸⁴⁾ se refiere que al menos un factor de riesgo estaba presente en el 96% de los casos de SMSL y que hasta el 78% se asociaban con más de uno. En la mayoría de los casos los factores de riesgo son modificables como por ejemplo la posición durante el sueño o el hábito tabáquico en los padres y solamente un 5% correspondería a factores de riesgo no modificables como la prematuridad o factores genéticos.

La edad de la madre se considera también un factor de riesgo, como se demuestra en el estudio alemán, la variable “edad de la madre menor de 20 años” alcanzó una OR de 18.71 (IC 95%: 6,00-58,32), ajustada entre otras variables con la posición para dormir y hábito

tabáquico de la madre⁽²⁸⁵⁾. En nuestra investigación la edad mediana de las madres fue de $29 \pm 7,3$ años, hubo 8 madres menores de 20 años.

Respecto a las complicaciones de la gestación y del parto que se han asociado con el SMSL se han descrito la rotura prematura de membranas (OR 1,48; IC95% 1,33-1,66), placenta previa (OR 1,7; IC95% 1,24- 2,33), desprendimiento de placenta (OR 1,57; IC95% 1,24- 1,98) (286) y la anemia (OR 2,51; IC95% 1,25-5,03) (287), situaciones en las cuales el feto puede estar hipóxico con posible compromiso de su crecimiento y desarrollo.

Está bien documentada la relación de la exposición a tóxicos durante el embarazo y el SMSL. Respecto al hábito de fumar en la madre, en un extenso estudio epidemiológico realizado en Inglaterra, la incidencia del hábito de fumar durante la gestación fue más alta para el SMSL que en otras muertes súbitas de causa identificada. La fuerza de la asociación fue tan importante que los autores determinaron al tabaco como mecanismo causal⁽⁵⁹⁾. Hay otros estudios publicados que destacan la exposición al tabaco como un factor de riesgo real del SMSL sobre una base bioquímica⁽²⁸⁸⁾. Los bebés expuestos prenatalmente tanto al alcohol como a los cigarrillos que continúan más allá del primer trimestre tienen un riesgo sustancialmente mayor de SMSL en comparación con aquellos no expuestos. El alcohol es un teratógeno reconocido que afecta al desarrollo fetal, sobre todo al tejido neuronal. Varios estudios indican que existe relación entre la exposición prenatal a alcohol y una disfunción autonómica posterior y una mayor predisposición al SMSL⁽²⁸⁹⁾. Se sabe que el consumo de drogas durante la gestación implica un mayor riesgo de SMSL que, como sucede en el caso de la cocaína, alcanza una OR de 4,1 (IC95%; 3,2-5,3)⁽²⁹⁰⁾.

En nuestro estudio, **la presencia de tóxicos en el embarazo fue positiva en el 71%** de los casos de SMSL frente al 33% de los casos de MS explicada. La exposición al tabaco, la ingesta de alcohol y de drogas también fue superior en el grupo de SMSL, pero no se obtuvo significancia estadística posiblemente por el escaso tamaño muestral. A pesar de las recomendaciones, sigue habiendo gestantes que abusan de tóxicos durante el embarazo.

La recurrencia del SMSL entre hermanos, actualmente es una cuestión muy controvertida, se admite una tasa de recurrencia inferior al 2% que posiblemente esté relacionada con una combinación de factores biológicos y epidemiológicos desconociendo cuál es su peso específico individual⁽²⁹¹⁾. En gemelos, el riesgo relativo de MSI es el doble que para los provenientes de gestaciones únicas, siendo en parte el riesgo atribuible a la mayor incidencia de prematuridad y bajo peso, no obstante esta circunstancia no llegaría a explicarlo todo, y se ha propuesto como factor de riesgo el que sean homocigotos ya que la incidencia es mayor en los gemelos del mismo sexo⁽²⁹²⁾.

La apnea y los episodios aparentemente letales comparten muchos de los factores de riesgo con el SMSL. La apnea y otros problemas respiratorios no parecen ser los factores causales, aunque podrían verse implicados en los mecanismos últimos de la muerte⁽⁶⁷⁾.

En nuestro estudio, la mayoría de la población de ambos grupos fue de origen caucásico y de la provincia de Valencia. No hubo diferencias respecto a la presencia de antecedentes familiares, abortos previos, parto hospitalario, parto único, tipo de presentación, cesárea y presencia de coriamnionitis. Fallecieron súbitamente dos gemelos varones con una diferencia de 1 mes, ambos eran portadores de una alteración genética.

Presentaron factores de riesgo intrínseco de muerte súbita un 19% de prematuros y un 13% de recién nacidos de bajo peso < 2500g. cifras muy superiores a las tasas de prematuridad (8,3%) y de bajo peso 9,17%) en la Comunidad Valenciana.

Respecto al antecedente de patología previa no significativa solamente se presentó en 1 caso del grupo de SMSL mientras que en el grupo de MS explicada se encontró en 12 casos, uno de ellos fue un ALTE siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

La mayoría de los lactantes fallecidos en ambos grupos habían recibido las vacunas según calendario vacunal no encontrando diferencias significativas.

Por definición, en el SMSL la muerte acontece durante el sueño, este dato concuerda con los hallazgos de nuestro estudio, ya que en el total de los casos de SMSL ocurrieron durmiendo frente al 60% del grupo de la MS explicada, siendo estadísticamente significativo. Respecto a la franja horaria la gran mayoría en ambos grupos fallecieron por la noche y a primera hora de la mañana, el grupo de SMSL presentó un pico en la madrugada, por la tarde fallecieron más casos de MS explicada que de no explicada.

En cuanto al sexo y edad del fallecimiento en el SMSL, la mayoría de los estudios refieren predominio de varones respecto a mujeres y la máxima incidencia se produce entre los 2 y los 3 meses de edad, siendo poco frecuentes los casos antes de las 2 semanas y después de los 6 meses⁽⁸⁾, esta particular distribución sugiere que en las etapas críticas del desarrollo aumenta el riesgo. Nuestros resultados coinciden con la literatura, aunque en ambos grupos se objetivó un predominio de varones.

En relación a la edad de fallecimiento observamos que entre 1 y 3 meses fallecen el 62% de los casos, comparando ambos grupos, aunque no es significativo ($p=0.15$). Los casos que más fallecen al principio hasta los 2 meses son del grupo de MS explicada, entre el mes 2 y el 3 presentan mayor mortalidad los del grupo de SMSL.

Respecto a la estacionalidad, el aumento de la mortalidad suele acontecer en los meses más fríos, con aumento de la exposición a infecciones vírales que viene asociada a temperaturas

muy altas en la habitación y ropa de cama en exceso⁽¹⁰⁾. Observamos en nuestro estudio la mayor incidencia de casos en invierno y otoño alineados con lo referido en la literatura.

Factores de riesgo relacionados con un entorno de dormir inseguro

En el 66% de la muestra analizada del presente estudio fallecieron en posición de prono el 18% del grupo de SMSL y fue menor, el 2,3% en el grupo de muerte explicada.

La posición para dormir en decúbito prono como ya hemos visto previamente se ha asociado a un aumento del riesgo de SMSL. Se ha estipulado que el mecanismo por el que lo produce sería por la reinhalación de dióxido de carbono, la disminución del intercambio de aire, obstrucción de vías respiratorias, etc. Otros mecanismos postulados serían la asfixia y el déficit de excitación, sobrecrecimiento bacteriano nasofaríngeo, y sobrecalentamiento entre otros⁽⁴⁾⁽²⁹³⁾. Dormir en prono facilita la colonización de la vía aérea por bacterias al dificultar el drenaje de secreciones hacia el esófago⁽³¹⁾, además la temperatura de la mucosa nasofaríngea aumenta, pudiendo alcanzar 37-41°, temperatura a la cual se producen ciertas toxinas⁽²⁵⁾. El mayor riesgo en la posición de lado sería por la inestabilidad que presenta la misma. Aunque los niños colocados sobre su costado habitualmente ruedan hacia su espalda, el riesgo de que rueden hacia el frente es mucho mayor si se compara con el riesgo de que rueden de la posición boca arriba a la posición boca abajo⁽²⁸¹⁾⁽¹³⁾⁽²⁹⁴⁾.

La demostración de que el decúbito supino durante el sueño es la posición más segura para los lactantes ha sido un hito importante en pediatría ya que de ello se deriva una recomendación sencilla y eficiente para evitar muertes por el SMSL. Resulta inusual que una recomendación de crianza produzca tal impacto en la mortalidad infantil.

En nuestro estudio encontramos 2 casos de atrapamiento entre el colchón y la cuna, uno en cada grupo.

Se recomienda que el colchón sobre el que debe dormir el niño sea duro, firme y que se ajuste bien a la cuna de modo que no haya espacios entre el colchón y la barandilla de la cuna. Deben usarse sábanas ajustables y ropa de cama específica. El riesgo de los colchones blandos es que pueden producir atrapamiento, sofocación y asfixia⁽²⁹⁵⁾. Hay estudios que muestran un aumento de 5 veces el riesgo de SMSL en superficies blandas llegando hasta 21 veces si se combina con posición en prono⁽²⁹⁶⁾.

Otros accesorios sueltos como mantas, edredones, almohadas, cojines, objetos blandos y colgantes en el cuello se ha descrito que también aumentan hasta 5 veces el riesgo de SMSL, independientemente de la postura para dormir⁽²⁹⁶⁾.

En nuestra investigación, encontramos 4 casos con sobrecalentamiento en el grupo de SMSL y ninguno en el de MS explicada.

El arropamiento excesivo y sobrecalentamiento en la cuna, se ha asociados con mayor riesgo, especialmente si la cabeza queda cubierta. En aquellos niños que está habituados a dormir excesivamente arropados no se altera el tiempo de sueño, el despertar espontáneo o la variabilidad de la frecuencia cardiaca⁽²⁹⁷⁾ pero el riesgo de SMSL aumenta con la cantidad de ropa que se pone sobre el niño. No queda claro si esto está en relación con el mayor riesgo de ahogo o asfixia o por el aumento de temperatura⁽²⁹⁸⁾⁽²⁹⁹⁾.

Se aconseja mantener una temperatura en la habitación de 20 a 22° y evitar el arropamiento excesivo. El uso del ventilador, como prevención del SMSL cuando la temperatura exterior es elevada no está suficientemente demostrado.

La cabeza cubierta es un factor de riesgo modificable importante, en una revisión sistemática que incluye 10 estudios, la prevalencia es del 24,6% (3,2% en los controles), la OR univariante de 9,6 y el riesgo atribuible del 27,1% sugiere que evitando la cabeza cubierta, se podría reducir una cuarta parte de SMSL⁽³²⁰⁾. La recomendación para evitar que la cabeza se cubra es poner al lactante a los pies de la cama y la manta hasta el pecho por debajo de las axilas bien remetida. En Inglaterra se realizó una campaña informativa a los padres “*feet to feet*” (“pies al pie”).

Nelson y cols produjeron un modelo teórico de equilibrio térmico que tiene en cuenta algunos de estos factores adicionales. La posición en prono reducirá la pérdida de calor al reducir el área de superficie corporal disponible para la pérdida de calor. En el bebé muy arropado, la cabeza tiene una importante función termorreguladora que se verá comprometida al colocar la cabeza en prono⁽⁶²⁾. La pérdida de calor respiratoria, que representa un 7% de la pérdida total, se reduciría por la obstrucción facial. Una presión de vapor ambiental alta reducirá la pérdida de calor por evaporación.

El colecho se puede definir como la práctica de compartir la cama de los progenitores con sus hijos durante los periodos de sueño. Esta práctica puede realizarse de manera habitual o esporádica. Existen muchos estudios que informa de la asociación del SMSL y el hecho de dormir con el lactante en la misma cama (OR: 2,89)⁽³⁰¹⁾⁽¹⁰⁾⁽⁶⁴⁾.

En nuestro estudio del 66% de la población estudiada, el 34% de los casos del grupo de SMSL realizaron colecho en contraste con el grupo de MS explicada que se presentó en el 7%

de los casos, aunque no ha resultado significativo por la escasez de la muestra, nos hace reflexionar sobre los resultados que van en la línea de lo publicado en la literatura.

El riesgo se incrementa si el lactante es menor de 3 meses de vida, es hijo de madre fumadora, y si la superficie sobre la que duerme es blanda o se trata de un sofá. También si existen objetos con riesgo de ahogo o asfixia, como colchas, mantas, almohadas, si la cama es multicompartida, como sería el caso de ambos padres y el pequeño, o cuando quien comparte la cama ha consumido alcohol. A su vez se considera como factor protector, que disminuye el riesgo del SMSL el compartir la habitación pero no la cama, con sus padres durante los primeros 6 meses de vida⁽¹⁰⁾. Existe controversia cuando se considera la circunstancia de que la proximidad de la madre al niño compartiendo la cama, puede favorecer la lactancia materna⁽³⁰²⁾. Por otro lado se ha demostrado que la lactancia materna tiene un claro efecto protector frente al SMSL⁽⁶²⁾.

Los potenciales peligros asociados con esta práctica son aplastamiento del bebé por parte de un adulto, que el lactante quede “atrapado” entre el colchón y la pared o entre el colchón y el respaldo de la cama, que el bebé quede con su cabeza boca abajo en algún hueco del colchón o incluso caídas del lactante de la cama al suelo⁽³⁰³⁾.

Asociación de factores de riesgo

Asociando los factores de riesgo colecho y prono con la edad de los lactantes fallecidos se objetiva que los casos que practicaban colecho fallecieron antes de los dos meses respecto a los que no lo practicaron ($p = 0.022$) con una media de 35,45 días esto nos lleva a considerar que la práctica del colecho resulta más peligrosa con los recién nacidos y con los lactantes más pequeños.

A pesar de que la mayoría de los lactantes fallecen antes de los 3 meses, no encontramos diferencia significativa entre los que dormían en prono y los que no ($p = 0,73$).

Evaluando las diferencias encontradas del colecho y prono con el SMSL, en el caso de colecho encontramos una OR de 3,66 (IC95%; 1,268 – 11,874) o sea que el riesgo de fallecer en colecho en la muerte no explicada es 3,66 veces superior que en la muerte explicada siendo estadísticamente significativo ($p = 0.021$)

En el caso del prono, con una significatividad de $p = 0.013$, la probabilidad de fallecer en esta postura por MS no explicada presenta una OR= 7,45 (IC 95%; 1,84-50,92).

No hallamos diferencias significativas en caso de atrapamiento ya que encontramos 1 caso en cada grupo.

Al valorar el riesgo de muerte de los factores de riesgo con el modelo de regresión de Cox, encontramos que los lactantes que duermen en colecho presentan un 88% de riesgo de muerte no explicada HR= 1.889 con IC 95% (1.186, 2.998) y un $p = 0.007$. En este análisis el pronóstico no presentó significancia estadística posiblemente por el pequeño tamaño muestral.

Lactancia materna, colecho y Síndrome de Muerte Súbita del Lactante.

Referente al colecho y lactancia materna, en los resultados de nuestro estudio observamos que el porcentaje de alimentados con LM exclusiva fue ligeramente superior a los alimentados con fórmula. En los lactantes en los que se practicó colecho y lactancia materna objetivamos un mayor número de casos en el grupo de SMSL que en el de MS explicada pero no ha resultado significativo ($p = 0.66$), considerando que es debido a la escasa potencia estadística por el pequeño tamaño muestral. Esto nos podría hacer reflexionar sobre la posibilidad de que los lactantes que se alimentan con lactancia materna practican más el colecho que los que se alimentan con fórmula artificial y ponernos en situación de alerta ante la comentada relación que existe entre el colecho, la lactancia materna y el SMSL. También tiene relación con la edad de fallecimiento, pues como hemos comentado previamente los bebés que practicaban colecho eran más pequeños que los que no realizaron esta práctica y además estaba más relacionados con el SMSL que con la MS explicada

Se ha demostrado que la lactancia materna tiene una función protectora frente al SMSL y esto se acentúa cuando la lactancia es exclusiva. Diversos estudios han demostrado que la tasa de SMSL en lactantes amamantados es inferior a los no amamantados⁽³⁰⁴⁾⁽²⁹⁹⁾⁽⁶²⁾. Por otro lado, también es conocido que el colecho favorece la lactancia materna y permite una relación más estrecha entre la madre y el bebé⁽³⁰⁵⁾.

No obstante, sobre este tema existen publicaciones con resultados dispares y hay una falta de acuerdo entre las recomendaciones de los comités de expertos de lactancia materna en los diferentes países.

En el año 2012 el grupo de trabajo de lactancia materna de la Asociación española de Pediatría, concluyó que no existía evidencia científica que desaconsejara la práctica de colecho en bebés amamantados sin factores de riesgo.

Carpenter y cols⁽³⁰⁶⁾ publicaron un metanálisis con el fin de determinar si el colecho aumenta el riesgo de SMSL cuando el lactante recibe lactancia materna y ninguno de los padres fuma. De este artículo llaman la atención los siguientes datos que obligan a reflexionar:

- Existe un riesgo ajustado de sufrir SMSL 5 veces mayor para los lactantes menores de 3 meses que practican colecho, comparados con aquellos que no dormían en la cama de sus padres, independientemente de que fueran o no amamantados OR=5,1; (IC95% 2,3-11,4) en ausencia de tabaquismo, alcohol y de cualquier factor de riesgo. El impacto de estos resultados sobre la población parece importante, ya que indican que podría atribuirse al colecho el 89,5% de los casos de SMSL en menores de 3 meses. La variable resultado tiene la valoración más crítica posible como es el resultado de muerte.

- El riesgo se multiplica por 4,2 en niños con bajo peso y por 2,3 cuando existe antecedente de hijo previo

- En los niños mayores de 3 meses la OR=1(IC95%; 0,3-3,1) sin otros factores asociados.

- El riesgo de SMSL en los que practican colecho se eleva mas de 20 veces OR=21,8 (IC95%; 11,2-42,6) cuando el padre o la madre fuma, mas de 150 veces OR=151 (IC95%; 50,6-450,7) cuando la madre consume alcohol y es casi 250 veces mayor cuando ambos progenitores fuman y beben alcohol OR= 243,8 (IC95%; 76,1-781,3)

- En conjunto un bebé amamantado, boca arriba, con padres que no fuman y sin otros factores de riesgo, la tasa de SMSL es de 0,08 por 1000 nacidos vivos (IC95% 0,05-0,14), si comparte la cama es de 0,23‰ (IC95%; 0,11-0,49) es decir el riesgo aumenta 2,7 veces (1,4 a 5,3), se concluye que el colecho aumenta el riesgo de SMSL incluso si los padres no fuman y en ausencia de consumo materno de alcohol y drogas. La presencia de otros factores de riesgo añadidos aumenta considerablemente este riesgo.

Con la evidencia disponible y teniendo en cuenta las recomendaciones de las sociedades científicas incluidas la AAP, los grupos de trabajo de MSI y de LM de la AEP recomiendan en este aspecto que la forma mas segura de dormir para los lactantes es en su cuna, en decúbito supino y cerca de la cama de sus padres. Por otro lado como ya se ha comentado, la lactancia materna tiene un efecto protector del SMSL y por otro el colecho es una práctica beneficiosa para el mantenimiento de la LM, pero también se considera un factor que aumenta el riesgo de SMSL por lo que el colecho no debe ser recomendado en los lactantes menores de 3 meses de edad, en prematuridad y bajo peso al nacimiento, si los padres consumen tabaco, alcohol grogas o fármacos sedantes, situaciones de cansancio, colecho sobre superficies blandas, colchones de agua , sofá o sillones o colecho multicompartido.

En nuestro estudio, dada la escasez de la muestra no ha sido valorable la asociación de colecho con otros factores como el tabaco, alcohol y drogas.

Chupete

Se ha postulado el chupete como factor protector frente al SMSL. Existe amplia evidencia de que tanto la lactancia materna como el uso del chupete reducen el riesgo del SMSL. Históricamente existe la creencia de que el chupete puede interferir negativamente en la lactancia materna, pero múltiples estudios demuestran que introducirlo una vez la lactancia está bien establecida no perjudica la duración de la misma, tanto en lactantes a término como en prematuros⁽³⁰⁷⁾⁽³⁰⁸⁾

Se han descrito varios mecanismos para explicar el efecto protector del chupete aunque ninguno ha sido aceptado universalmente. Franco et al⁽³⁰⁹⁾ encontraron una mayor capacidad de respuesta a la excitación en los lactantes que usaban con frecuencia el chupete, incluso durante el sueño. Esto es significativo, ya que la disminución de la capacidad de respuesta a la excitación ante un desafío potencialmente mortal, como las apneas obstructivas, la arritmia cardíaca o las afecciones externas que conducen a la hipoxia y la asfixia, se ha implicado en el SMSL.

En nuestra investigación no se consiguió la información en un número considerable de casos.

LEVANTAMIENTO Y ESTUDIO NECRÓPSICO

En nuestro estudio el levantamiento del cadáver en el lugar de los hechos, no se pudo realizar en todos los casos puesto que cuando los padres o familiares encuentran al lactante fallecido ó con un episodio aparentemente letal, en muchas ocasiones la actitud más inmediata es llevarlo a los servicios de urgencias sanitarios del centro de salud más próximo o al hospital en un intento de salvarlos.

De los casos analizados, hubo de forma significativa un mayor porcentaje de casos con levantamiento en el grupo de MS no explicada ($p = 0.046$). Esto podría estar relacionado con el hallazgo de que en el grupo de muerte súbita explicada con mayor frecuencia el lugar de fallecimiento fue el hospital o el centro de salud mientras que el grupo de SMSL fue en el domicilio, además en este grupo hubo 3 casos que fallecieron en la guardería y otro en un centro de acogida. A casi todos se les realizaron maniobras de reanimación cardiopulmonar esta actuación fue ligeramente superior en el grupo de MS explicada, pero esta diferencia no fue significativa.

El levantamiento del cadáver y el examen del lugar de los hechos constituyen un pilar esencial en el que se sustenta una completa investigación en casos de muerte súbita infantil.

Esta información complementa a la obtenida tras la práctica de la autopsia y el examen del historial clínico de cada caso. Los datos recabados en el levantamiento, suponen una valiosa ayuda para el patólogo forense en la interpretación de los hallazgos *post mortem*. El fin primordial del levantamiento de cadáver constituye el establecimiento de la causa de la muerte, facilita datos relacionados con el nivel de higiene y salud en el entorno ambiental y familiar que permitan comprender los riesgos asociados.

Los casos de muerte súbita infantil, generan múltiples escenarios en el lugar de los hechos, y esto requiere una estrecha relación entre el médico forense y otros participantes como los servicios médicos de urgencia, servicios hospitalarios, policía judicial, fuerzas y cuerpos de seguridad del estado, familiares, testigos, etc, que son inestimables y valiosas fuentes de información⁽⁸⁾.

La variable enfriamiento durante el levantamiento fue significativamente mayor ($P=0.008$) en el 92% de los casos de SMSL en relación con la MS explicada, si bien en estos últimos sólo se analizaron 8 casos. El enfriamiento durante la autopsia aconteció prácticamente en todos los casos, por mantenerse en cámaras hasta el estudio. Durante el levantamiento no fueron significativos los signos de deshidratación en ningún grupo, aumentando éstos considerablemente durante el procedimiento de la autopsia, este hallazgo puede estar influenciado por el tiempo transcurrido entre el levantamiento del cadáver y la práctica de la autopsia. El 70% de los casos de MS no explicada presentaban ya signos de rigidez cadavérica durante el levantamiento frente al 37% del grupo de la muerte explicada.

El examen externo minucioso puede ofrecer información esencial sobre las causas y los mecanismos de la muerte además de poder excluir una muerte de origen traumático, asfíctico o por sofocación, detectar si existen signos de deshidratación, desnutrición o signos de maltrato. Debe valorarse la presencia de vómitos, fluido sanguinolento o exudados en cavidad bucal o fosas nasales y la búsqueda de petequias conjuntivales. La toma de la temperatura rectal puede ser útil para valorar la hipertermia, pero es inespecífica y puede afectarse por numerosas variables como ropa de cama, estación, calefacción, etc⁽⁸⁾.

En nuestro estudio la distribución de las livideces sugestivas de posición en prono se objetivó en un 33 % de los casos del grupo de SMSL, mientras que en el grupo de de MS explicada solo se encontraron en el 9%, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.002$). Estos datos concuerdan con los hallazgos comentados previamente sobre la postura en prono al dormir que fue estadísticamente superior en el grupo de SMSL respecto al otro grupo.

La distribución de las livideces, al igual que las marcas en la cara, pueden ser un dato esencial en determinar la posición en que falleció el lactante. En un estudio reciente, Rebecca Shypstone et al⁽³¹⁰⁾, comparó la información de los padres sobre la posición en que encontraron al lactante fallecido por muerte súbita inesperada y la distribución de las livideces para clasificar con mayor precisión la posición del niño durante el sueño. Encontraron una discordancia entre la posición que tenía y la posición de la lividez en la autopsia en un 9,6% (22/228) de los casos. Todos presentaron livideces anteriores a pesar de que 13 lactantes supuestamente se encontraron en posición supina, tres de lado y 6 en posición desconocida. En el 47% de los casos, las livideces reportadas en el levantamiento ya no estaban presentes en la autopsia. Se reseña la necesidad de documentar fotográficamente los hallazgos del escenario antes del traslado del lactante.

Estudios microbiológicos y toxicológicos post-mortem

El hallazgo de un agente microbiológico, estuvo presente en el 57% de los casos estudiados de MS explicada, resultando significativo ($p = 0.012$) respecto al 25% de los encontrados en el grupo de MS no explicada.

En el 85% de los casos de MS explicada se cumplían criterios de infección histológica mientras que en el grupo de MS no explicada lo cumplieron el 63%, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.01$)

La microbiología forense se ha desarrollado paralelamente a la evolución de los métodos diagnósticos y al descubrimiento de nuevos agentes infecciosos. El estudio de la patología infecciosa en la autopsia tiene interés en dos situaciones diferentes: la autopsia clínica y la autopsia médico-legal o forense. En ambas, la patología infecciosa puede acompañarse de la presunción clínica que sugiera este diagnóstico, o bien ser este un hallazgo en la autopsia. Además, en otras ocasiones en las que la patología infecciosa puede pasar desapercibida clínicamente y durante la evisceración en el momento de la autopsia, la aplicación de protocolos sistemáticos de análisis microbiológico y/o histológico permitirá llegar al diagnóstico etiológico. Es este el caso de la participación de patología infecciosa en la patogenia de algunas muertes súbitas inesperadas como la meningitis bacteriana, la miocarditis viral, la bronquiolitis, el shock séptico y la bronconeumonía⁽³¹¹⁾.

En la autopsia clínica, el interés en el análisis microbiológico radica en la necesidad de confirmar una infección sospechada o la aplicación de protocolos en los donantes de órganos o tejidos⁽³¹²⁾.

En microbiología *post mortem*, además del hándicap de la contaminación, común a la microbiología clínica, existe la dificultad de que microorganismos aislados en muestras procedentes de autopsia pueden tener significados diversos y opuestos, ya que los mismos pueden corresponder a un patógeno, a la flora normal de esa zona corporal, a una bacteriemia transitoria no causante de enfermedad próxima al momento de la muerte, a una contaminación durante la toma de muestra, a una diseminación agónica y/o a una translocación *post mortem* secundaria (diseminación pasiva)⁽³¹²⁾.

En general se acepta que la translocación secundaria *post mortem* no interfiere en los resultados del análisis si las muestras se obtienen lo antes posible (idealmente dentro de las primeras 24h del fallecimiento) y el cuerpo se mantiene refrigerado a 4°C hasta la autopsia. No obstante, la presencia de contaminantes externos procedentes de la toma de muestra es el inconveniente más grave y repetido. Todo ello ha generado cierta controversia sobre la validez del cultivo *post mortem*, haciendo que este haya sido tradicionalmente relegado a un segundo plano. A pesar de ello, el establecimiento de criterios específicos de interpretación del cultivo en muestras de autopsia y la aplicación del diagnóstico molecular, que permite la detección directa de los ácidos nucleicos de los distintos patógenos en dichas muestras, han hecho que el análisis microbiológico recupere su rol protagonista en la patología de la autopsia⁽²⁵⁰⁾.

Se realizó estudio toxicológico al 56% de los lactantes fallecidos, el 90% resultaron negativos, y un total de 7 casos (10%) fueron positivos a algún tóxico. De los lactantes positivos, 6 pertenecían al grupo de MS no explicada y 1 al de MS explicada. En la tabla 32 se describe la relación de los tóxicos encontrados en el estudio. Estos resultados dejan abierta la posibilidad de muerte violenta o de malos tratos.

Para los estudios químico-toxicológicos *post mortem* la obtención de muestras adecuadas y representativas es un requerimiento esencial.

Las muestras pueden ser numerosas y variables, y pueden seleccionarse según su disponibilidad, la historia del caso, estudios solicitados y aspectos legales, aunque no todas las muestras son útiles para el análisis de todos los tóxicos. Cada muestra proporciona una información en la que influye la farmacología y toxicología del compuesto, la vía de administración y cantidad tomada, así como los fenómenos que se producen después de la muerte. La interpretación de resultados obtenidos sigue constituyendo el reto más importante para el toxicólogo forense.

En la actualidad la toxicología *post mortem* es una de las disciplinas de la toxicología forense que tiene como objetivo fundamental determinar si el alcohol etílico, las drogas de

abuso, los medicamentos u otros tóxicos pueden haber causado o contribuido a la muerte de una persona. La muerte se califica de origen tóxico cuando los compuestos están presentes en el organismo en concentraciones tóxicas o letales y la manera de la muerte es algo indirecto o secundario a la toxicidad. En algunos casos, por las características del compuesto, son los hallazgos histopatológicos, unidos a otros indicios, los que califican este origen.

Los estudios toxicológicos también deben ser solicitados en los casos en que se sospechen abusos a menores, ya que es posible la administración de sustancias químicas para que el menor permanezca tranquilo⁽⁸⁾⁽⁷⁾.

Estudios metabólicos

Al inicio de este estudio, se protocolizó la determinación de pruebas metabólicas a todos los casos de MSI, en el laboratorio de metabolopatías del Hospital Universitario La Fe. Por problemas técnicos al llegar las muestras de sangre en malas condiciones, los resultados no podían valorarse por lo que finalmente dejaron de hacerse de manera sistemática y se decidió realizar este tipo de estudio solamente para aquellos casos de alta sospecha de enfermedad metabólica.

Se realizó el estudio completo en tres casos de MSI, dos de ellos por presentar hipoglucemia severa en el análisis bioquímico y otro fue un ALTE que falleció posteriormente. Los tres casos resultaron negativos.

Se ha revisado en todos los casos el cribado neonatal y ninguno fue positivo a las metabolopatías determinadas en ese momento.

Son muchos los autores que implican a los Errores Innatos del metabolismo (EIM) como causa de SMSL, serían sugestivos los casos de consanguinidad, muertes infantiles previas en la misma familia, antecedentes de ALTE, hipoglucemia, hipotonía, vómitos, fallo de medro, hiperventilación, infecciones graves, algunas miocardiopatías o aumento de transaminasas⁽³¹³⁾.

El porcentaje de niños con SMSL que podrían padecer un EIM no está bien establecido, pero se supone que es pequeño.

Dentro de los EIM muchos se han relacionado con ALTE o con el SMSL como son las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial, acidurias dicarboxílicas y etil malónicas, glucogenosis tipo I, Fructosamida, enfermedad de Wolman, homocistinuria. Si bien, casi todos mostraron manifestaciones clínicas antes del fallecimiento permitiendo su diagnóstico⁽³¹⁴⁾⁽³²⁰⁾.

Los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos, y en particular el déficit de Acil-CoA de cadena media (MCAD) y larga (LCHAD) son los EIM principalmente relacionados

con este tipo de episodios en los que la primera manifestación de enfermedad puede ser la muerte súbita.

La incorporación al cribado neonatal de la espectrometría de masas en tándem permite diagnosticar EIM en pacientes asintomáticos e implantar medidas preventivas y terapéuticas en los mismos⁽³⁾.

Los estudios genéticos se analizarán más adelante en el apartado de estudio cardiológico ante la sospecha de muerte súbita cardíaca de causa potencialmente hereditaria.

Análisis macroscópicos y microscópicos para el estudio de petequias viscerales en situaciones de riesgo de asfixia

Debido a la alta sospecha de muerte de tipo asfíctico en los casos de SMSL categoría II, se ha hecho un estudio histopatológico de distintos tejidos (timo, corazón y pulmón) en busca de los signos clásicos del síndrome asfíctico tales como hemorragias, petequias, congestión, edema, cianosis, aumento de la fluidez sanguínea, ect. Todo ello teniendo en cuenta que el diagnóstico de asfixia como causa de muerte sigue siendo hoy en día uno de los problemas más complejos de la patología forense. Esta complejidad radica, por un lado, en la falta de homogeneidad terminológica y por otro, en la ausencia de signos específicos, ya que “a priori” la expresión de la anoxia en los distintos tejidos es similar, constituyendo signos inespecíficos de sospecha.

En el trabajo que nos ocupa, se ha realizado un estudio comparativo entre sueño seguro y ambiente de sueño no seguro sugestivo de asfixia que incluye colecho y prono, para conocer la distribución de las hemorragias petequiales en ambos supuestos.

No encontramos diferencias significativas en los infiltrados petequiales macroscópicos en timo, pulmón y corazón. Se objetiva una tendencia en aumento de petequias en pulmón y corazón en el grupo de dormir inseguro.

En el examen histológico del pulmón, en las hemorragias alveolares, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.03$) mayor en el grupo de sueño inseguro. Teniendo en cuenta estos datos junto a hallazgos clínicos sobre el dormir inseguro en prono o en colecho, y la presencia de livideces en prono todos ellos significativamente mayores en el grupo de SMSL, con estos datos podríamos suponer que los mecanismos de la muerte en estos casos, podrían tener alguna relación con fenómenos de asfixia.

En referencia a los hallazgos microscópicos del riñón, hígado, miocardio y hematopoyesis extramedular, solamente se objetivó una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de sueño inseguro de la variable congestión y congestión severa con hemorragia en el riñón ($p = 0.03$). La hematopoyesis extramedular fue similar en ambos grupos.

La aparición de hemorragias petequiales en la piel y en las membranas serosas fueron reportadas por primera vez en un caso de asfixia, por Henry Bayard en 1847 y posteriormente por múltiples investigadores⁽²⁵⁴⁾. Los hallazgos petequiales siguen siendo un signo cuya detección en la autopsia requiere una evaluación cuidadosa. La detección de hemorragias petequiales externas en la autopsia es un hallazgo sospechoso de asfixia, su presencia en el timo y superficies serosas de órganos torácicos pueden detectarse en casos de muerte súbita infantil como hallazgo típico. En estos casos, la investigación médico legal debe ser lo más completa posible incluyendo obligatoriamente el examen histológico.

Existen casos en los que no se puede diferenciar el SMSL de la asfixia accidental o provocada por los hallazgos *post mortem* que son mínimos y ninguno se considera patognomónico de una causa de muerte⁽²⁶⁹⁾⁽²⁷³⁾. La diferenciación del SMSL respecto a la asfixia puede resultar imposible en ausencia de una prueba que indique la existencia de unas condiciones de sueño inseguro o una confesión clara de lo sucedido. Es por ello que los investigadores han estado buscando marcadores *post mortem* como es el caso de la hemorragia pulmonar.

La hemorragia pulmonar severa o los siderófagos intraalveolares pulmonares se han propuesto como marcadores morfológicos para ayudar a distinguir el SMSL de la sofocación⁽²⁶²⁾⁽²⁶⁴⁾, aunque no pueden usarse como un marcador independiente para distinguir entre ambos. Así pues la hemorragia pulmonar debe interpretarse en el contexto con otros hallazgos obtenidos del historial médico, las circunstancias de la muerte y el examen *post mortem*⁽⁸⁸⁾. En presencia de hemorragia pulmonar grave debe realizarse una búsqueda cuidadosa de otros signos físicos como petequias faciales, sangre oronasal, marcas de presión en la cara y cuello, etc.

También hemos realizado el estudio neuropatológico, con las variables congestión, hemorragia perivascular y edema en encéfalo, dirigido a determinar si existen diferencias entre los casos de muerte súbita en aquellos casos que presentan factores de riesgo de sofocación accidental que apoyaría un mecanismo de muerte tipo asfíctico, en prono y en colecho,

comparadas con situación de no prono y no colecho. Hay autores que refieren la existencia de neuronas oscuras o densas junto con microhemorragias perivasculares en los casos de un mecanismo de muerte tipo asfíctico, pero estos hallazgos se encuentran muy controvertidos en la literatura. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en las tres variables estudiadas entre los dos grupos.

ETIOLOGÍA DE LA MUERTE SÚBITA EXPLICADA

La muerte súbita e inesperada del lactante de causa explicada se define como aquella muerte súbita e inesperada originada por una serie de causas médicas de diversos orígenes entre las que se encuentran causas metabólicas, cardíacas, infecciosas, malformativas, traumáticas intencionales o no intencionales como sofocación intoxicación y otras durante el sueño o no. Se pueden asociar con entornos no seguros para dormir ⁽¹⁾⁽³⁾.

Las causas de muerte se han determinado fundamentalmente por los hallazgos de autopsia, estudios histopatológicos, análisis microbiológico, toxicológico y genéticos. Se ha revisado el historial clínico en todos los casos y el escenario de la muerte siempre que ha sido posible. El estudio completo de cada caso es fundamental y necesario para poder determinar con precisión la causa del fallecimiento, para cerrar el caso y poder actuar en consecuencia según resultados ofreciendo consejo genético ante futuras gestaciones. Como hemos podido observar estos estudios son extremadamente complejos pero los avances médicos y tecnológicos y el esfuerzo y dedicación de los profesionales sanitarios, permiten seguir avanzando en este campo.

Hubo 56 casos en los que los hallazgos justificaron el fallecimiento. La patología infecciosa fue la causa de muerte más frecuente apareciendo en 29 casos lo que supone prácticamente la mitad de ellos (51%). Hubo 12 casos de sepsis, 12 bronconeumonías 3 meningitis y 2 miocarditis.

Le siguió en frecuencia la patología cardíaca con el 35% (19 casos). Entre los cuales se encontraron 8 cardiopatías congénitas complejas, 7 miocardiopatías y 4 sospechas de canalopatías, la mortalidad en estos casos fue muy precoz ya que el 75% aconteció en el periodo neonatal y el resto a los dos meses de edad.

En el 14% restante se encontraron otras patologías, generalmente fueron patologías malformativas. A destacar que hubo 3 casos de sospecha fundada de muerte violenta. Estos 3

casos se excluyen del grupo de MS no explicada por existir antecedentes claros que justifican la causa de muerte, un caso se trataba de malos tratos en el que además de las lesiones compatibles, se encontraron tóxicos en fluidos biológicos, otro caso fue secundario a una circuncisión en el domicilio que se complicó y el tercero fue un caso de sofocación accidental demostrado.

ESTUDIO CARDIOLÓGICO ANTE SOSPECHA DE MUERTE SÚBITA CARDIACA DE CAUSA POTENCIALMENTE HEREDITARIA.

Desde la puesta en marcha de la UVRMSF en el año 2008, hasta el 2017, el Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia ha analizado 114 autopsias protocolizadas en lactantes menores de 1 año, de las cuales fueron remitidas 38 casos índice y se estudiaron a 36 grupos familiares, hubo dos pérdidas quedando en la muestra de estudio un total de 130 sujetos. El 61% de los casos índice fueron varones. De los 94 familiares estudiados, el 86% fueron de primer grado. El 70% de las familias han sido remitidas por diagnóstico de SMSL en el caso índice y el 30% para completar estudio por cardiopatía estructural en el lactante fallecido, en la tabla 39 se resumen los diagnósticos de los casos índice.

Los estudios genéticos para despistaje de canalopatías principalmente, se han realizado a 15 familias. La prueba se ha realizado en la medida de lo posible, en muestras de ADN extraídas de sangre obtenida durante la autopsia del fallecido. En caso de no disponer de ellas, se eligió un familiar compatible según datos de la historia clínica. En la tabla 40 se describen detalladamente los resultados del estudio genético realizado en los casos índice y /o en los familiares. Tras los resultados se han diagnosticado a cinco familias 2 casos presentaban microdelección en el cromosoma 7, uno de ellos heredado del padre. 2 casos se diagnosticaron de Síndrome de QT largo que lo presentaban también ambos padres y hubo otro caso de Síndrome de Brugada, la alteración genética se manifestó en el caso índice, en el padre y en la abuela. a los familiares se les han aplicado medidas preventivas y terapéuticas.

El flujo de comunicación directo entre la subunidad forense y la subunidad hospitalaria es la clave para mantener la viabilidad del trabajo en equipo multidisciplinar, se comentan los expedientes, se revisan imágenes y se plantean estudios específicos. También desde el punto de vista investigador y docente, participan las dos subunidades conjuntamente en proyectos de investigación, charlas de difusión, seminarios en la facultad de medicina, ponencias, comunicaciones y posters en congresos nacionales e internacionales de cardiología, pediatría y de medicina forense.

Las cardiopatías familiares tiene un claro sustrato genético que justifica la indicación de un adecuado estudio de los familiares de primer grado de los fallecidos, con ampliación del círculo a estudio en cascada según los resultados⁽⁹⁰⁾. El tipo de herencia más frecuente es el autosómico dominante. Dicho estudio familiar con pruebas clínicas y genéticas, idealmente debe hacerse por un equipo multidisciplinar con experiencia en el ámbito de las cardiopatías familiares dada su condición de enfermedades raras, su corto recorrido desde que fueron descubiertas y las dificultades existentes para establecer diagnósticos firmes⁽⁹²⁾. En esta línea, todos los artículos publicados destacan la necesidad de implementar el screening familiar en busca de portadores asintomáticos⁽⁹⁰⁾⁽³¹⁵⁾. En definitiva, se trata de implementar un abordaje multidisciplinar que permita ofrecer una medicina personalizada a las familias afectadas con MS potencialmente familiar para resolver cuestiones médicas y psicológicas relativas al diagnóstico, tratamiento e incluso al consejo genético de cara a planificar nuevas gestaciones.

En Europa, particularmente en Reino Unido, el Ministerio de Sanidad en el año 2005 fue pionero en publicar una iniciativa para el estudio de familias con cardiopatías familiares y muerte súbita en su Plan Nacional de Prevención de MS y en reconocer la responsabilidad del sistema de salud que garantice que dichas medidas se hagan efectivas como guía de una buena práctica clínica

En España a día de hoy carecemos de una normativa nacional que regule el tratamiento de los casos de MS cardiaca y el compromiso de la administración de informar y derivar a las familias afectadas a centros donde puedan ser atendidos adecuadamente. La situación más habitual en España es que las familias recojan el informe definitivo de autopsia. En él se establece la causa de muerte como “natural” y puede constatar o no que la causa de muerte puede ser genética y que por tanto las familias deben acudir a su médico. La actuación de los médicos de atención primaria no está bien coordinada, descentralizando la información de la familia en su conjunto.

El abordaje multidisciplinar desde la MS hasta la valoración de las familias se ha ido extendiendo gracias al esfuerzo del Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares de la Sociedad Española de Cardiología y de la Sociedad Española de Patología Forense con una mayor concienciación de los profesionales pero con diferente grado de implicación institucional⁽³¹⁶⁾.

Existen importantes trabas para implementar estos protocolos dado que cada expediente judicial de una autopsia está sometido a secreto sumarial. Los esfuerzos de forenses y patólogos, así como de cardiólogos y pediatras avanzan en paralelo y de forma independiente para orientar a estas las familias afectadas. A la luz de las evidencias se hace imprescindible un cambio en el

marco legal que permita trabajar en equipo desde sanidad y desde justicia en busca de un beneficio sanitario, social, económico y científico.

En la Comunidad Valenciana, la Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar (UVRMSF), es pionera en España en el abordaje multidisciplinar sistemático de las familias afectadas, y es la primera unidad del país con acuerdo explícito entre las Consellerías de Sanidad y Justicia (DOGV 2008/8199). Respecto a otras comunidades autónomas, hasta el momento, únicamente Murcia ha conseguido un marco legal oficial (BOE 4/3/2013), mientras que en el resto de comunidades autónomas existen convenios específicos entre instituciones concretas sin publicarse en los Boletines oficiales y por lo tanto sin oficializar la sistemática de esta estrategia (Cataluña, Andalucía, Galicia, Madrid o País Vasco).

La UVRMSF fue creada en el año 2008 con el apoyo institucional del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, de las Consellerías de Sanidad y Justicia, con el respaldo científico del Colegio de Médicos de Valencia y la Sociedad Valenciana de Cardiología y el impulso económico de investigación recibido del Instituto de Investigación Sanitaria Carlos III. Quiero reseñar que desde el año 2010 al 2018, la Subunidad de MSC infantil estuvo integrada en el Grupo de Trabajo de Muerte súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría. Los estudios cardiológicos que se ofrecen a los familiares de primer grado vienen determinados por la clasificación del caso índice y sus resultados se complementan con los de los estudios genéticos.

Con la finalidad de evitar problemas éticos debe exponerse a los familiares la presencia o la posibilidad de una cardiopatía familiar y recabar el consentimiento informado antes de realizar el estudio genético del fallecido, pues podrían hacer valer su derecho a no saber el resultado de dicho estudio.

Pasados 10 años desde la creación de la Unidad Multidisciplinar de MS en la Comunidad Valenciana, considero que este abordaje interdisciplinar es necesario y debería trasladarse a otras Comunidades Autónomas para evitar desigualdades en el tratamiento de estas familias de fallecidos por MS.

NIVEL DE CONOCIMIENTOS SOBRE EL SMSL, LOS FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES EN LA POBLACIÓN GENERAL.

Desde hace años, diversas organizaciones se han preocupado por difundir información a la población sobre los factores que aumentan el riesgo del SMSL; a la vez que han

implementado estrategias para combatirlos. Existe evidencia científica de que las medidas aconsejadas en las campañas de prevención han logrado reducir la muerte súbita a un tercio de sus valores previos⁽²⁹³⁾. Sin embargo, la incidencia se ha mantenido estable en los últimos años y siguen existiendo muertes, por lo que cada 5 años se evalúan los resultados de estas campañas. En el año 2005 se observó que la incidencia de SMSL es mayor en los grupos de niños a cargo de otros cuidadores distintos a sus padres (que suelen estar mejor prevenidos al respecto) de acorde a los resultados obtenidos en nuestro estudio, por lo que se enfatizó en la importancia de recordar las medidas de prevención del SMSL a toda persona que quede a cargo de un niño menor de un año⁽²⁹⁾.

Los resultados positivos de las campañas de prevención son indiscutibles. Sin embargo, sorprende la poca adhesión a las mismas por desconocimiento o falta de comprensión del sentido de cada medida⁽¹²⁾.

En el presente trabajo se pretende constatar el grado de información de las familias antes y después de una estrategia formativa, actuando en las primeras 48 horas de vida del recién nacido, momentos cruciales, ya que pueden marcar los hábitos y ambiente de sueño. La forma de analizar el grado de conocimiento de los padres y familiares, fue mediante una encuesta. Los ítems preguntados fueron seleccionados mediante una búsqueda bibliográfica de factores de riesgo de SMSL seleccionando, en base a la evidencia científica, los ítems que más influyen en la prevención del mismo.

Tanto en el grupo pre como en post intervención, la mayoría de la población afirmaba conocer el SMSL (80,93% pre y 84,05% post intervención), lo que contrasta con la falta de conocimientos sobre los factores de riesgo como la exposición al humo del tabaco, el chupete, el colecho o la lactancia materna, ya que la suma de los porcentajes de respuesta “no influye” y “no sabe, no contesta” fueron en estos casos superiores al 50% de los encuestados, incluso después de la intervención. Esto concuerda con otros estudios dónde, al evaluar la adhesión a las campañas de prevención del SMSL se evidenció que la exposición del niño al tabaco, antes y después de su nacimiento, es el aspecto más difícil de modificar. También coinciden en que los padres no quieren ofrecer el chupete al niño por temor a perjudicar la lactancia materna, tal y como muestran nuestros resultados⁽²⁹³⁾.

El uso del chupete como factor de protección frente al SMSL⁽³⁰⁸⁾ es uno de los menos conocidos. Solo un 25% tanto pre como post intervención lo consideraron un factor protector y alrededor de un 10% opinaron que aumenta el riesgo. Tal vez los padres piensen que la introducción del chupete puede ser perjudicial para la lactancia, pero muchos estudios

demuestran que introducido después de 1 mes de edad no es perjudicial para la duración de la misma, tanto en lactantes a término como en prematuros⁽³¹⁷⁾⁽³¹⁸⁾⁽³¹⁹⁾.

En un estudio descriptivo transversal realizado en Castilla y León, incluyendo a 134 madres de recién nacidos, únicamente el 63,4% apoyaban el decúbito supino, 65% seguían la lactancia materna y 80% apoyaban el chupete como factores protectores para prevenir el SMSL. Datos superiores a los encontrados en nuestros resultados, ya que tan sólo un 44% de los familiares respondieron correctamente, aumentando a 64% tras la intervención. A pesar de ello en otros estudios, continúa existiendo un alto porcentaje de padres que piensan que la postura más adecuada es “de lado” u opinan que es indiferente que el bebe duerma boca arriba o de lado a pesar de ser considerada de riesgo⁽³²⁰⁾.

Otro de los factores importantes sobre los que se ha preguntado a los encuestados es la influencia de la lactancia materna en el SMSL. Sólo el 28,37% contestó la respuesta correcta. A pesar de todas las campañas de la OMS que pretenden concienciar de los múltiples beneficios de la lactancia materna, incluida la reducción de riesgos de SMSL⁽²⁹⁹⁾ ⁽⁶²⁾ parece no llegar adecuadamente a la población.

A nivel internacional, un estudio estadounidense que pretendía determinar las tendencias y los factores asociados con la elección de la posición para dormir, realizado mediante encuestas telefónicas anuales (sobre 1000 entrevistas anuales, 1993-2007) observó que la posición en supino aumentó ($P < .001$). Encontraron disparidades raciales por lo que concluyen que se debe hacer hincapié en asegurarnos de que las medidas de salud pública lleguen a las poblaciones en riesgo⁽³²¹⁾. En otro se evaluó en padres de 468 recién nacidos, la adherencia a recomendaciones obstétricas (75,4%) y pediátricas (53,3%), evidenciando en éstas últimas, una caída del cumplimiento de las recomendaciones a los 4 meses. Durante el seguimiento se observó reducción de lactancia (84,9% vs 48,6%; $p < 0,001$) y de posición supina (61,2% vs 21,2%; $p < 0,001$). Concluyeron que la disminución de la adherencia a las recomendaciones para la prevención del SMSL se observó principalmente en las mujeres de menor edad y menor nivel educativo, no estar en pareja, mala calidad habitacional y presencia de numerosos convivientes⁽³²²⁾.

En otra encuesta realizada en Kuala Lumpur (2016-2017), en 80 padres de recién nacidos prematuros ≤ 36 semanas de gestación, el 61.33% había oído hablar de SMSL antes de la entrevista, siendo las redes sociales la fuente de información más común (67.3%). Solo 43.7% respondieron correctamente al menos cinco de nueve preguntas sobre el conocimiento de la reducción del riesgo de SMSL. Al comparar con el grupo de padres que respondieron correctamente menos de cinco preguntas, no hubo diferencias significativas en las

características demográficas y de lactantes entre los grupos. La mayoría (68.8%) de los padres compartían cama con sus bebés, y esto fue significativamente más común en el grupo de padres con poco conocimiento ($p= 0.01$).

Fumar en el hogar también fue significativamente más común en el grupo de padres con poco conocimiento ($p = 0.048$)⁽³²³⁾. Los artículos anteriores concluyen de forma similar:

A pesar de las estrategias de la reducción de riesgos basadas en evidencia y las campañas altamente publicitadas para un ambiente de sueño seguro, algunos bebés continúan durmiendo en condiciones de sueño inseguras. Los médicos necesitan conocer las mejores prácticas actuales para reducir la incidencia de SMSL relacionada con el sueño y estar informados para asesorar a los cuidadores que pueden resistirse a adherirse a estas recomendaciones⁽³²⁴⁾.

En una encuesta transversal realizada en zonas desfavorecidas del Reino Unido, para investigar el conocimiento de las madres sobre la reducción de los riesgos del SMSL y las actitudes hacia prácticas de sueño más seguras, sólo el 52% de las madres identificaron la posición del sueño infantil como estrategia de reducción de riesgo, a pesar de los 25 años de campañas. Concluyen, de acuerdo a todo lo dicho, que el mensaje inicial "Volver al sueño" que redujo drásticamente estas muertes hace una generación necesita una promoción más efectiva para la generación actual de madres⁽³²⁵⁾.

En otra encuesta realizada en Estambul, sólo el 39% de las madres conocía el SMSL y menos de la mitad preferían una posición supina para dormir para su bebé. Sólo el 17% de los profesionales de la salud seleccionaron como más segura la posición de supino⁽³²⁶⁾⁽³²⁷⁾.

En otro estudio americano se estudió en 161 padres mediante un cuestionario adaptado con 19 ítems, el conocimiento, las opiniones y las prácticas de las posiciones de sueño de los bebés y su asociación con la demografía. El 40% eran plenamente conscientes de los hechos de sueño seguro para los bebés; y mientras el 85% creía que la posición supina era la más segura, el 69% de ellos también practicaban su creencia. Las principales razones de las posiciones para dormir no supina fueron la preferencia infantil, la comodidad y el miedo a la asfixia; mientras que la posición supina era por razones de seguridad. Las opiniones de los padres sobre la posición segura y sus prácticas se asociaron significativamente, mientras que el conocimiento sobre los datos del sueño seguro infantil y sus prácticas no. Los resultados indican de nuevo que todavía hay una necesidad de educación. Sin embargo, simplemente proporcionar información para aumentar el conocimiento por sí sólo no es suficiente para condicionar un cambio de comportamiento, ya que la actitud es un factor importante⁽³²⁸⁾.

En nuestro estudio, otros factores como el uso de un colchón duro y la no utilización de almohada para el sueño, fueron contestados de forma correcta con elevado porcentaje.

Respecto al alcohol y otras drogas, tienen más conocimiento general de que sí que afecta (60%) pero tras la intervención no se observó mejoría. Es posible que 48 horas no sean suficientes para cambiar hábitos, cultura y pensamientos arraigados.

La última cuestión preguntada fue la influencia del colecho. En las encuestas realizadas en pre intervención solo un 30% conocía que el colecho es un factor de riesgo que ascendió a un 38% post intervención. Por otro lado, más de un 65% opinaban que no influye o lo desconocían, destacando un 5,5% que opinaban que el colecho protege frente al SMSL, sin encontrar apenas diferencias antes y después de la intervención.

Una de las limitaciones que presenta este estudio es la realización de las encuestas en dos cohortes independientes. A pesar de que la evaluación del conocimiento mediante cuestionarios autoadministrados ofrece muchas ventajas, tienen varias limitaciones, como por ejemplo, la escasa flexibilidad y dificultad para profundizar en la información obtenida; el riesgo de que no llegue a los destinatarios esperados o que no se obtenga respuesta y la dificultad para obtener una tasa alta de cuestionarios completos. Cabe destacar que aquellos que voluntariamente responden y quienes no lo hacen pueden tener opiniones o características predominantes distintas que pueden afectar la investigación.

Por otra parte, podemos encontrar falta de sinceridad de los encuestados debido al sesgo de deseabilidad social y el deseo de proteger su privacidad. Tampoco se sabe si el encuestado ha pensado la pregunta de forma detenida antes de contestar, y esto repercute en la validez de los datos. En nuestro cuestionario se intentó evitar este sesgo con su brevedad, y la sencillez de sus preguntas; solucionando las dudas presentes en los padres tras la cumplimentación del cuestionario.

En este estudio, aunque se observó una mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuestas correctas tras la intervención, el porcentaje de respuestas correctas superó escasamente el 60%, lo que es una cifra todavía inaceptable dada la magnitud del problema. Toda esta falta de respuestas correctas, sirve para que en las próximas campañas se centren en esos factores que son más desconocidos.

Un solo acontecimiento fatal prevenible sería excesivo. Es nuestra responsabilidad como sanitarios cuestionarnos hasta donde son conocedores los padres sobre el SMSL, sobre la prevención y sus factores de riesgo y tomar medidas para su adecuada difusión asegurándonos que alcanzan los conocimientos enseñados en el cuidado de sus hijos, mas cuando se trata de medidas sin un coste económico adicional y teniendo en cuenta lo traumático y doloroso que puede resultar para unos padres perder a su hijo de SMSL, ya que algunas conductas pueden suponer, sin saberlo, un riesgo para sus propios hijos.

X. DIRECTRICES FUTURAS DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Para la investigación sobre el SMSL, es necesario una investigación exhaustiva y un sistema de clasificación de la muerte consensuado.

Según Heather E Jeffery, se han definido varios modelos de investigación de la Muerte Súbita Inesperada del Lactante con objetivos claros y estándares de buenas prácticas. Todas las investigaciones, excepto las policiales, tienen el potencial de cumplir con los estándares mínimos internacionales de investigación del SMSL, cuyos objetivos incluyen:

- Identificar, en la medida de lo posible, cualquier causa de muerte, incluida la asfixia accidental, las muertes sospechosas, las muertes de causa médica y el SMSL.
- Identificar cualquier factor que contribuya a la muerte.
- Informar y apoyar a la familia de manera sensible y respetuosa que les permita desarrollar su proceso del duelo.
- Conocer los factores de riesgo para la prevención de futuras muertes infantiles.
- Garantizar que se cumplan todos los requisitos legales en relación con la muerte.

Algunos modelos no podrán cumplir estos objetivos porque algunos estamentos, por ejemplo, la policía, generalmente no son entrenados específicamente para hacerlo⁽³⁵⁰⁾.

Varios organismos nacionales han desarrollado guías de actuación con las directrices e intervenciones educativas para mejorar el proceso. Podría decirse que, si bien no existe un consenso global sobre un estándar internacional, el más estricto de los publicados es el Informe Kennedy⁽¹⁾⁽⁸⁴⁾, actualizado recientemente junto con los protocolos de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC)⁽¹²⁾.

El desarrollo de un nuevo sistema de clasificación⁽¹⁾, si se practica correctamente, permitirá a los facultativos multidisciplinares ver los déficits cuando falten elementos clave en la investigación y/o información, por ejemplo, datos de la historia clínica investigación del escenario de la muerte o en la propia autopsia. Se han encontrado cambios diagnósticos debido a estas dificultades. Por lo tanto, la asfixia y el estrangulamiento no determinados o accidentales han reemplazado en gran medida a la muerte súbita e indeterminada. Además, existen causas bien conocidas de SMIL que no necesariamente se incluyen en las investigaciones^(329,330).

Así pues el futuro de la investigación sobre la muerte súbita e inesperada del lactante depende de un proceso estandarizado que lo clasifique e que incluya los elementos descritos en la Figura 56⁽¹²⁾. Proceso de investigación de la MSIL.



Figura 56. Proceso de investigación del SUDI ó MSIL

Adaptado de Heather E Jeffery. SIDS. The past, the present and the future. University of Adelaide. Australia. 2018;283-323⁽³⁵⁰⁾.

A medida que vayan apareciendo nuevos enfoques, los protocolos de autopsia deberán actualizarse constantemente, creándose la necesidad de realizar la autopsia molecular⁽³³¹⁾ y la resonancia magnética *post mortem* para mejorar el rendimiento diagnóstico⁽³³²⁾.

Los CDC permitieron implementar un proceso educativo en los Estados Unidos utilizando un modelo con un enfoque estructurado multiprofesional. La sostenibilidad se mantuvo mediante el uso de un modelo de capacitación de formadores para cada estado y cada parte del proceso se definió claramente, por ejemplo, formularios completos para la historia clínica y la investigación de la escena de la muerte. Con este modelo la educación superó las expectativas de números entrenados y respuestas positivas auto informadas a preguntas basadas en habilidades.

La evaluación del proceso del Reino Unido indicó la implementación exitosa de un enfoque de múltiples agencias en las regiones de Inglaterra del Sudoeste y Tierras Medias Occidentales.

La somatometría y el cálculo de los percentiles proporcionan información inmediata e importante para el patólogo, el pediatra y otros especialistas. Estas tablas son especialmente valiosas para seguimiento del aumento de la población de prematuros entre las muertes súbitas, donde el crecimiento difiere hasta las 64 semanas de edad postmenstrual⁽³³³⁾, después de lo cual se aplican los estándares de la OMS⁽³³⁴⁾. Ya sea que el lactante fuera prematuro o a término,

identificar el déficit del crecimiento, es importante para investigar las causas del posible retraso del crecimiento al nacer o la variabilidad crecimiento después del nacimiento.

Respecto al sistema de clasificación de la MSIL, hasta el momento ha habido una serie de propuestas. Esto ha sido condicionado por la evidencia de un cambio de diagnóstico^(329,330) y por las diferencias en la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-10⁽³³⁵⁾.

Actualmente se encuentra cierta confusión relacionada con la presencia de factores de riesgo y causalidad, siendo la primera una asociación, pero no causal.

Existen diferencias en cómo los patólogos interpretan la definición de SMSL⁽²⁸¹⁾⁽²⁸²⁾. Para evitar esto, se han publicado tres sistemas simples⁽⁸⁴⁾⁽²⁸³⁾⁽²⁸³⁾⁽²⁸⁴⁾ con el fin de proporcionar una mejor información para los padres, actuar sobre la prevención, y el reconocimiento de los componentes clave que faltan en las investigaciones. Una clasificación unificada y clara en categorías definidas, tiene un valor inmediato para garantizar la calidad del proceso de identificación de la causa de la muerte inexplicada.

La investigación de cómo ocurre la muerte súbita inesperada del lactante se ha avanzado mediante hipótesis que incorporan los factores de riesgo conocidos y son comprobables. Estos conceptos se han elaborado de diferentes maneras a lo largo del tiempo⁽³⁴⁰⁾. La hipótesis de triple riesgo es una forma útil de aplicar a la investigación actual y en evolución⁽¹⁷⁾.

Los mayores avances han sido en genética y neuropatología de la MSIL. Estos han establecido un número creciente de mutaciones genéticas hereditarias o esporádicas, que pueden causar muerte súbita inesperada o polimorfismos, que probablemente contribuyen a la muerte.

El descubrimiento de una patología cerebral específica en hasta el 70% de MSIL no explicada⁽³³⁷⁾ va en la línea de los avances genéticos, en el sentido de que alguna patología será causal y otra contribuirá. Esto ha trasladado significativamente muchos casos de MSIL de las causas de muerte inexplicables a las explicadas con la secuenciación del exoma completo actualmente disponible y asequible. Estos avances han establecido claramente que la muerte súbita inesperada del lactante es multifactorial.

Se están dando avances en el diagnóstico genético, con la identificación de genes asociados con una relación directa o indirecta con muerte súbita, que incluye funciones cardíacas, metabólicas, infecciosas y serotoninérgicas. Por lo tanto, existe la necesidad de autopsia molecular o análisis genético *post mortem* ya que permite la identificación de otros portadores pre-sintomáticos por familia⁽³⁵⁰⁾.

La aceptación del alcance de las muertes súbitas inesperadas debido a arritmias cardíacas por ECG y evidencia genética ha ido lenta, y la implementación de la monitorización de ECG y / o investigación genética de familias de niños con SMSL variable. Posteriormente, se reconocieron mutaciones en los genes que codifican los canales de iones cardíacos para sodio, potasio y calcio involucrados en la generación del potencial de acción cardíaca. Estos incluyeron el síndrome de Bugada, síndrome de QT corto, Síndrome de QT largo y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica que se han implicado en una muerte súbita arrítmica cardíaca debido a taquicardia ventricular o fibrilación⁽¹⁵⁷⁾⁽²⁸⁶⁾. También se han asociado con la MSIL las miocardiopatías en las que se encuentran hallazgos histológicos mínimos o sin hallazgos patológicos graves⁽²⁸⁷⁾⁽²⁸⁸⁾.

Como más del 95% de las muertes genéticas cardíacas son autosómicas dominantes, existen implicaciones importantes para los familiares de primer grado en particular, con la muerte súbita inesperada como un posible resultado⁽²⁸⁶⁾⁽²⁸⁹⁾. Las estimaciones varían en cuántos lactantes con SMSL pueden verse afectados por las arritmias cardíacas en función del método de secuenciación empleado, cuanto mayor es la cantidad de genes analizados mayor es el rendimiento diagnóstico.

Cuando sea posible, todas las muertes por SMSL sin explicación deberían someterse a autopsia molecular como parte de las pruebas de su investigación.

Respecto a las convulsiones como causa potencial de muerte súbita inesperada e inexplicable se observó cuando algunos lactantes que presentaban un evento agudo que amenazaba la vida con hipoxemia demostrable pasaron a la muerte por SMSL. En estos lactantes se documentó apnea, hipoxemia y comportamientos autónomos durante el sueño aparente con evidencia de actividad convulsiva en los registros de EEG, pero EEG interictales normales. También se registró el reflujo durante la convulsión, lo que sugiere que el reflujo puede ser una parte integral de la disfunción autonómica que acompaña a las convulsiones del lóbulo temporal. La posibilidad de que el reflujo elevado provoque apnea provocada por la laringe, al no responder a la obstrucción, hace que tales ataques sean particularmente peligrosos⁽³⁵⁰⁾.

La entidad muerte súbita inesperada en la epilepsia generalmente ocurre durante el sueño como un evento no presenciado encontrándose a los individuos principalmente en la posición prono⁽³⁴⁵⁾. Se encontraron anomalías del desarrollo del hipocampo en la autopsia y los autores propusieron una convulsión no presenciada durante el sueño que condujo a un paro cardiorrespiratorio⁽³⁴⁶⁾.

La contribución de los genes mutantes a la infección no está clara, aunque la infección leve es un hallazgo común en las dos semanas previas a la muerte por SMSL. El alcance de la infección bacteriana y viral sigue siendo incierto, ya que esto depende de cuán diligentemente se busque el historial de infección y luego de cómo se interprete⁽⁸⁶⁾. Los polimorfismos para ciertas citoquinas como la interleuquina-10 en poblaciones asiáticas y aborígenes pueden proporcionar una hipótesis sobre por qué las abrumadoras respuestas pro inflamatorias a las toxinas bacterianas conducen al SMSL⁽³⁵⁰⁾.

Hasta el 70% de los lactantes clasificados como SMSL y confirmados en diferentes grupos de investigación⁽³¹⁾⁽³⁴⁾⁽¹⁹³⁾, han encontrado patología en los núcleos del tronco encefálico involucrados en la función quimiorreceptora cardiorrespiratoria, de excitación y laríngea. La deficiencia en los receptores de serotonina, especialmente en los núcleos del tronco encefálico, y la asociación del SMSL con un polimorfismo promotor del gen transportador de serotonina, sugieren el potencial de fallo de esta red de neurotransmisores⁽³²⁾⁽³⁴⁷⁾.

Las líneas de estudio consisten en relacionar más estudios proteómicos y metabolómicos con datos de clínicos. Estas nuevas tecnologías permiten la adquisición del perfil metabólico de todo un organismo. Alinear los factores de riesgo, tanto intrínsecos como extrínsecos, con un conjunto específico de metabolitos podría revelar no solo las rutas patogénicas y los biomarcadores, sino también las posibilidades terapéuticas. Los metabolitos de la serotonina serían de particular interés, dada la investigación patológica, genética y fisiológica actual que implica esta vía⁽³⁵⁰⁾.

Respecto a los factores de riesgo extrínsecos, el sueño en posición no supina sigue siendo un problema importante para algunos padres y personal sanitario. El éxito de los programas de prevención de salud pública "Sueño seguro" se considera en gran medida responsable del éxito mundial inicial en la reducción del SMSL, con reducciones de entre 52% y 87%. Sin embargo, las tasas se han visto estancadas desde 2005 en los EE. UU, y las tendencias nacionales en SMIL pueden explicarse por el cambio de diagnóstico. Es importante comprender las preocupaciones de los padres sobre el cambio de comportamiento por aspectos culturales. Las madres todavía identificaron que la asfixia y la comodidad del bebé eran razones para elegir la posición no supina, mientras que el consejo del médico mejoró positivamente la posición supina.

Estudios sobre la información que refieren los padres evidenciaron que dormir de lado se consideraba aceptable y se observó con frecuencia en la mayoría de los estudios frente a la recomendación de sueño seguro en decúbito supino, y que, en ocasiones estas recomendaciones pueden venir incluso de algunos profesionales sanitarios⁽³⁴⁸⁾.

Otros factores de riesgo conocidos son el tipo de alimentación, el colecho, el humo del tabaco⁽³²¹⁾ y la prematuridad, ya que a mayor prematuridad, mayor probabilidad que el recién nacido sufra un deterioro del desarrollo neurológico.

Las instituciones sanitarias de Salud Pública deberían implicarse en la prevención del parto prematuro y a su vez contribuir a la prevención de la MSIL y de la muerte fetal

Algunos de los principales determinantes sociales, causas y asociaciones son comunes a la muerte fetal, parto prematuro y MSIL, incluidos el tabaquismo, el abuso de sustancias y alcohol, las infecciones, el embarazo adolescente y el embarazo no deseado. Por todo ello es fundamental que todas las mujeres embarazadas reciban un adecuado control del embarazo de manera regular. Otro aspecto de gran importancia es que durante el trabajo de parto prematuro, la optimización del manejo con un triaje adecuado a una unidad terciaria antes del parto, la tocólisis para garantizar la cobertura prenatal de esteroides, los antibióticos profilácticos para la rotura prematura de membranas y el sulfato de magnesio para la neuroprotección son muy relevantes para mejorar los resultados del desarrollo neurológico⁽³⁴⁹⁾.

Se debe hacer hincapié en la eliminación del tabaquismo y el abuso de sustancias durante la gestación, así como la detección temprana y el tratamiento efectivo de la vaginosis bacteriana y otras infecciones, para prevenir la posibilidad de daño neurológico fetal y las alteraciones del neurodesarrollo.

Todo el personal sanitario que atiende a madres y recién nacidos deben tener clara la importancia de contar con ambientes seguros para dormir. Debemos tener en cuenta que un enfoque preventivo proactivo en estos términos salvará vidas en todas las comunidades, y es especialmente necesario en comunidades desfavorecidas identificadas en cada país.

Así pues, el futuro en la investigación de la MSIL consiste por un lado en revisar los cambios epidemiológicos con un número cada vez mayor de prematuros y recién nacidos de bajo peso mucho más prevalentes en las comunidades más desfavorecidas, fomentar un adecuado control del embarazo. Impulsar campañas de concienciación de sueño seguro. Avances en los estudios genéticos y en los mecanismos neurofisiopatológicos de la MSIL. Establecer un sistema de clasificación de muerte consensuado y prestar atención a las mejores prácticas y estándares, comprender los mecanismos subyacentes y comunicarse con las poblaciones de riesgo para prevenir con éxito el mayor número de casos de Muerte Súbita Inesperada del Lactante⁽³⁵⁰⁾.

XI. CONCLUSIONES

1. El SMSL es una causa considerable de mortalidad postneonatal en lactantes menores de 1 año en los países desarrollados y representa un importante problema de Salud Pública socio-familiar y médico forense.
2. La tasa de mortalidad media del SMSL durante los años 2007 al 2017 en la Comunidad Valenciana se sitúa en 0,14 por mil nacidos vivos y la de Muerte Súbita Inesperada del lactante en 0,24 por mil nacidos vivos. Es importante actualizar los Registros Nacionales de Muerte Súbita Inesperada del lactante.
3. Epidemiológicamente, se objetiva un predominio por el sexo masculino. La máxima incidencia se produce entre 1-3 meses siendo poco frecuentes antes de las 2 semanas y después de los 6 meses. La gran mayoría de los casos de SMSL acontecen durante las horas de sueño, a media noche y a primera hora de la mañana y predominan los casos en los meses más fríos, en otoño y en invierno.
4. En el entorno inseguro durante el sueño, la posición de prono, el colecho, el sobrecalentamiento y el atrapamiento han resultado ser factores de riesgo del SMSL, existiendo una mayor probabilidad de fallecer por muerte súbita no explicada aquellos lactantes que duermen en colecho o en posición de prono.
5. El Decúbito prono fue significativamente mayor en el grupo de SMSL que en el de MSE
6. Los lactantes que duermen en colecho presentan un 88% más riesgo de muerte no explicada, con un IC95% [1.18,2.99] y un valor P= 0.007.
7. Los lactantes que practicaron colecho, presentaron una edad de fallecimiento significativamente menor (35.45 días de media), que en aquellos que no lo practicaron.

8. En el grupo de colecho la MS no explicada presentó mayor número de casos de lactancia materna que en el grupo de no colecho, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.
9. La Clasificación de San Diego resulta de gran utilidad para la clasificación, la certificación y los estudios epidemiológicos.
10. La mayoría de los casos (72,5%) de muerte súbita no explicada de la Categoría II de la Clasificación de San Diego, presentan factores de riesgo de sofocación o asfixia.
11. En la muerte súbita de causa explicada, las enfermedades infecciosas constituyen la principal causa de muerte, seguida de la patología cardíaca y malformativa.
12. La encuesta epidemiológica, el levantamiento del cadáver, el examen del lugar de los hechos y conocer las circunstancias de la muerte constituyen un pilar esencial en el que se sustenta una completa investigación *post mortem*.
13. En la muerte súbita infantil es de especial relevancia una buena toma de muestras para estudios complementarios, como son los microbiológicos, quimio-toxicológicos, histopatológicos, metabólicos y genéticos.
14. La Muerte Súbita del lactante es multifactorial y compleja, y para su estudio necesita el trabajo en equipo multidisciplinar de este modo el estudio completo proporciona información clave para establecer categorías, confirmar factores de riesgo para planificar medidas y estrategias de prevención, dirigir el estudio cardiológico familiar y remitir a los padres para asesoramiento genético ante gestaciones futuras.
15. Las madres, padres y familiares de los recién nacidos presentan un bajo grado de conocimientos sobre la prevención del SMSL, es por ello necesario reimpulsar campañas masivas de formación y prevención a padres, madres y familias a lo largo del embarazo y todo el periodo neonatal. Difundir la evidencia actual de los factores de riesgo y de protección entre el personal sanitario y en una medida más global, lanzar campañas de información poblacionales que puedan conseguir un impacto mayor en toda la sociedad.

La disminución de las tasas de SMSL tras intervenciones basadas en evidencia epidemiológica manifiestan la contribución que la epidemiología puede hacer a la comprensión y prevención de un importante problema de salud pública.

XII. 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(1):234-8.
2. Shapiro-Mendoza CK, Camperlengo LT, Kim SY, Covington T. The sudden unexpected infant death case registry: a method to improve surveillance. *Pediatrics*. febrero de 2012;129(2):486-493.
3. Frederic Camarasa Piquer. Evolución histórica del SMSL en España. Libro blanco de la muerte Súbita Infantil-AEP. 3ª. 2013. 37-45 p.
4. Ponsonby AL, Dwyer T, Gibbons LE, Cochrane JA, Wang YG. Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with the prone position. *N Engl J Med*. 51993;329(6):377-82.
5. Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante de la Asociación Española de Pediatría. [Sudden infant death syndrome. Preventive environmental measures]. *An Esp Pediatr* 2001;54(6):573-4.
6. Grupo de trabajo para el estudio y prevención de la Muerte súbita del Lactante de la AEP. Síndrome de la muerte Súbita del Lactante. Libro Blanco. 1ª Ed. 1ª. 1996.
7. Grupo de trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la AEP. Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. Libro blanco . 2ª Edición. 2ª. 2003.
8. Grupo de trabajo de la Muerte súbita Infantil de la AEP. Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil-AEP. 3ª ed. 2013.
9. Goldstein RD, Trachtenberg FL, Sens MA, Harty BJ, Kinney HC. Overall Postneonatal Mortality and Rates of SIDS. *Pediatrics*. enero de 2016;137(1).
10. Moon RY, TASK FORCE ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. 2016;138(5).
11. Goldstein RD, Blair PS, Sens MA, Shapiro-Mendoza CK, Krous HF, Rognum TO, et al. Inconsistent classification of unexplained sudden deaths in infants and children hinders surveillance, prevention and research: recommendations from The 3rd International Congress on Sudden Infant and Child Death. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019.
12. Shapiro-Mendoza CK, Parks S, Lambert AE, Camperlengo L, Cottengim C, Olson C. The Epidemiology of Sudden Infant Death Syndrome and Sudden Unexpected Infant Deaths: Diagnostic Shift and other Temporal Changes. En: Duncan JR, Byard RW, editores. *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future [Internet]*. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513373/>

13. 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(5):814-9.
14. Beal SM, Finch CF. An overview of retrospective case-control studies investigating the relationship between prone sleeping position and SIDS. *J Paediatr Child Health*. 1991;27(6):334-9.
15. Guntheroth WG, Spiers PS. Sleeping prone and the risk of sudden infant death syndrome. *JAMA*. 1992;267(17):2359-62.
16. Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*.2002;110(5):e64.
17. 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(3-4):194-7.
18. Naeye RL. Brain-stem and adrenal abnormalities in the sudden-infant-death syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1976;66(3):526-30.
19. Kinney HC, Burger PC, Harrell FE, Hudson RP. «Reactive gliosis» in the medulla oblongata of victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1983;72(2):181-7.
20. Morris JA. The common bacterial toxins hypothesis of sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*.1999;25(1-2):11-7.
21. Hight 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(Pt 3):285-9.
22. Rognum TO, Saugstad OD. Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understanding the death mechanism. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl*. 1993;82 Suppl 389:82-5.
23. Matthews T. Sudden infant death syndrome--a defect in circulatory control? *Child Care Health Dev*. 2002;28 Suppl 1:41-3.
24. 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2001;31(11):1696-704.
25. Guntheroth WG, Spiers PS. Thermal stress in sudden infant death: Is there an ambiguity with the rebreathing hypothesis? *Pediatrics*. abril de 2001;107(4):693-8.
26. 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(10 Suppl):S263-266.

27. 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(2):107-21.
28. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(8):795-805.
29. Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, Stanley C, Krous HF. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign. *Pediatrics.* 2012;129(4):630-8.
30. M^a I. Izquierdo Macián, E. Zorio Grima, P. Molina Aguilar, P. Marín Reina. Principales hipótesis y teorías patogénicas del síndrome de la muerte súbita del lactante. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3^a Edición. 2013. p. 47-60.
31. Mitchell EA. SIDS: past, present and future. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009;98(11):1712-9.
32. 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.
33. 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(8):771-88.
34. 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(17):2124-32.
35. Ozawa Y, Okado N. Alteration of serotonergic receptors in the brain stems of human patients with respiratory disorders. *Neuropediatrics.* 2002;33(3):142-9.
36. Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2006;174(13):1861-9.
37. Opdal SH, Vege A, Rognum TO. Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992.97(7):861-5.
38. 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(3):238-45.
39. Filonzi L, Magnani C, Lavezzi AM, 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(1):65-72.
40. 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(3):391-5.

41. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: do ion channels play a role? *Heart Rhythm*. 2009;6(2):272-8.
42. Skinner JR. Is there a relation between SIDS and long QT syndrome? *Arch Dis Child*. 2005;90(5):445-9.
43. Côté A, Russo P, Michaud J. Sudden unexpected deaths in infancy: what are the causes? *J Pediatr*. 1999;135(4):437-43.
44. Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta-oxidation disorders. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*. 2009;63:266-77.
45. Aarskog NK, Ogreid D. Aldolase B A149P mutation and hereditary fructose intolerance are not associated with sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1995;84(8):947-8.
46. 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 Berl Ger*. 2005;83(8):610-8.
47. 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(11):1835-46.
48. Opdal SH, Rognum TO, Torgersen H, Vege A. Mitochondrial DNA point mutations detected in four cases of sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1999;88(9):957-60.
49. Adgent MA. Environmental tobacco smoke and sudden infant death syndrome: a review. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006;77(1):69-85.
50. Poetsch M, Czerwinski M, Wingenfeld L, Vennemann 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(4):301-6.
51. Valdes-Dapena M. The sudden infant death syndrome: pathologic findings. *Clin Perinatol*. 1992;19(4):701-16.
52. Panigrahy A, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, Krous HF, et al. Decreased kainate receptor binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(11):1253-61.
53. Harper RM, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic functions: implications for sudden infant death syndrome. *Respir Physiol*. 2000;119(2-3):123-32.
54. Goldwater PN. A perspective on SIDS pathogenesis. the hypotheses: plausibility and evidence. *BMC Med*. 2011;9:64.
55. Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. *Semin Neonatol SN*. 2004;9(3):205-11.

56. Krous HF. Sudden infant death syndrome: pathology and pathophysiology. *Pathol Annu.* 1984;19 Pt 1:1-14.
57. Platt MJ, Pharoah PO. The epidemiology of sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child.* 2003;88(1):27-9.
58. Pharoah POD, Platt MJ. Sudden infant death syndrome in twins and singletons. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2007;10(4):644-8.
59. J. Sierra Sirvent. Campañas de prevención. factores de riesgo. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª Edición. 2013. p. 61-70.
60. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9404):185-91.
61. Malloy MH. Size for gestational age at birth: impact on risk for sudden infant death and other causes of death, USA 2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F473-478.
62. Hauck FR, Thompson JMD, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128(1):103-10.
63. Mitchell EA, Thach BT, Thompson JM, Williams S. Changing infants' sleep position increases risk of sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(11):1136-41.
64. Vennemann MM, Hense H-W, Bajanowski T, Blair PS, Complojer C, Moon RY, et al. Bed sharing and the risk of sudden infant death syndrome: can we resolve the debate? *J Pediatr.* enero de 2012;160(1):44-48.e2.
65. Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med.* 1983;309(13):760-3.
66. Batra EK, Midgett JD, Moon RY. Hazards Associated with Sitting and Carrying Devices for Children Two Years and Younger. *J Pediatr.* 2015;167(1):183-7.
67. Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Ramanathan A, Dorey F. Extreme and conventional cardiorespiratory events and epidemiologic risk factors for SIDS. *J Pediatr.* 2008;152(5):636-41.
68. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Expansion of Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *PEDIATRICS.* 2011;128(5):1030-9.
69. Scragg RK, Mitchell EA, Stewart AW, Ford RP, Taylor BJ, Hassall IB, et al. Infant room-sharing and prone sleep position in sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1996;347(8993):7-12.

70. Vennemann MMT, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine*. 2007;25(2):336-40.
71. Vennemann MMT, Höffgen M, Bajanowski T, Hense H-W, Mitchell EA. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*. 2007;25(26):4875-9.
72. M. Gormaz Moreno, J. Leal de la Rosa, M^a I. Izquierdo Macián. Programa de monitorización domiciliaria. En: Libro Blanco de la muerte Súbita Infantil. 3^a Edición. 2013. p. 79-84.
73. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. *Pediatrics*. 1987;79(2):292-9.
74. Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):914-7.
75. Behnam-Terneus M, Clemente M. SIDS, BRUE, and Safe Sleep Guidelines. *Pediatr Rev*. 2019;40(9):443-55.
76. G. Claret Teruel. Episodio Aparentemente Letal. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3^a Edición. 2013. p. 85-94.
77. Sánchez Etxaniz J, Santiago Burruchaga M, González Hermosa A, Rodríguez Serrano R, Astobiza Beobide E, Vega Martín MI. [Epidemiological characteristics and risk factors for apparent life-threatening events]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2009;71(5):412-8.
78. Stratton SJ, Taves A, Lewis RJ, Clements H, Henderson D, McCollough M. Apparent life-threatening events in infants: high risk in the out-of-hospital environment. *Ann Emerg Med*. 2004;43(6):711-7.
79. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, Franklin WH, Gremse DA, Herman B, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants: Executive Summary. *Pediatrics*. 2016;137(5).
80. Behnam-Terneus M, Clemente M. SIDS, BRUE, and Safe Sleep Guidelines. *Pediatr Rev*. 2019;40(9):443-55.
81. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol*. 1991;11(5):677-84.
82. P. Molina Aguilar, M. Bermejo Pérez, B. cardona Valencia, S. giner Alberola. Clasificación de san Diego y nuevas tendencias del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita del Infantil. 3^a Edición. Ergón; 2013. p. 105-12.
83. Bajanowski T, Brinkmann B, Vennemann M. The San Diego definition of SIDS: practical application and comparison with the GeSID classification. *Int J Legal Med*. 2006;120(6):331-6.

84. Jensen LL, Rohde MC, Banner J, Byard RW. Reclassification of SIDS cases--a need for adjustment of the San Diego classification? *Int J Legal Med.* 2012;126(2):271-7.
85. Bajanowski T, Vege A, Byard RW, Krous HF, Arnestad M, Bachs L, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS)--standardised investigations and classification: recommendations. *Forensic Sci Int.* 2007;165(2-3):129-43.
86. Pryce JW, Weber MA, Hartley JC, Ashworth MT, Malone M, Sebire NJ. Difficulties in interpretation of post-mortem microbiology results in unexpected infant death: evidence from a multidisciplinary survey. *J Clin Pathol.* 2011;64(8):706-10.
87. I. Melchor Alós, P. Molina Aguilar, M. Gisbert Grifo, J. Giner Blasco. Cdertificación del Síndrome d ela Muerte Súbita del Lactante. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª edición. Ergón Creación SA; 2013. p. 113-8.
88. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Cesk Patol.*2010;46(2):43-8.
89. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res.* 2001;50(2):290-300.
90. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology]. *G Ital Cardiol* 2006. 2016;17(2):108-70.
91. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2016;69(3):300-9.
92. Molina Aguilar P, Giner Blasco J, Izquierdo Macian I, Martínez-Dolz L, Barriales Villa R, Zorio Grima E. Unidades multidisciplinarias en el estudio y prevención de la muerte súbita por cardiopatías familiares. *Rev Esp Med Leg.* 2018;44(1):46-52.
93. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2715-26.
94. Aguilera B, Suárez Mier MP, Morentin B. [Arrhythmogenic cardiomyopathy as cause of sudden death in Spain. Report of 21 cases]. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52(9):656-62.
95. M.A. Arnau Vives, J. Giner Blasco, M^a I. Izquierdo Macián, P. Molina Aguilar, E. Zorio Grima. Abordaje multidisciplinar de la Muerte Súbita Infantil. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª Edición. Ergón Creación SA; 2013. p. 19-28.
96. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart

Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-39.

97. Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):232-45.

98. Morentin Campillo B, Paz Suárez Mier M, Aguilera Tapia B. Muerte súbita cardíaca en niños y jóvenes. *Rev Esp Med Leg*. 2009;35(2):59-69.

99. C. Alcalde Martín, D. Domingo Valero, L. Marcos Fuentes, E Zorio Grima. Patología Cardíaca. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª Edición. Ergón creación SA; 2013. p. 119-42.

100. Gillette PC, Garson A. Sudden cardiac death in the pediatric population. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):I64-69.

101. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):712-6.

102. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):245-51.

103. Taylor AJ, Byers JP, Cheitlin MD, Virmani R. Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: «high-risk» abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am Heart J*. 1997;133(4):428-35.

104. Nicholson WJ, Schuler B, Lerakis S, Helmy T. Anomalous origin of the coronary arteries from the pulmonary trunk in two separate patients with a review of the clinical implications and current treatment recommendations. *Am J Med Sci*. 2004;328(2):112-5.

105. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Quality of life of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I52-65.

106. Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, Gauvreau K, McElhinney DB, Colan SD, et al. Sudden unexpected death after balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1939-46.

107. Silka MJ, Bar-Cohen Y. A contemporary assessment of the risk for sudden cardiac death in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(3):452-60.

108. Myers KA, Wong KK, Tipple M, Sanatani S. Benign cardiac tumours, malignant arrhythmias. *Can J Cardiol*. 2010;26(2):e58-61.

109. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child*. 2007;92(4):351-6.

110. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121(13):e266-369.
111. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(6 Suppl):118B-121B.
112. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2011;13(8):1077-109.
113. Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: should the evaluation continue after the funeral? *Pediatr Cardiol*. 2012;33(3):461-70.
114. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1670-80.
115. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genetics and arrhythmias: diagnostic and prognostic applications. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2012;65(3):278-86.
116. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.
117. Batra AS, Balaji S. Prevalence and spectrum diseases predisposing to sudden cardiac death: are they the same for both the athlete and the nonathlete? *Pediatr Cardiol*. 2012;33(3):379-86.
118. Carrasco JI, Izquierdo I, Medina P, Arnau MÁ, Salvador A, Zorio E. Flecainide, a therapeutic option in a patient with long QT syndrome type 3 caused by the heterozygous V411M mutation in the SCN5A gene. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2012;65(11):1058-9.
119. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):802-12.
120. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):587-95.

121. Hwang HS, Hasdemir C, Laver D, Mehra D, Turhan K, Faggioni M, et al. Inhibition of cardiac Ca²⁺ release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(2):128-35.
122. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(22):2244-54.
123. Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2024-9.
124. Palanca V, Quesada A, Trigo A, Jiménez J. [Arrhythmic storm induced by AICD discharge in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(10):1079-80.
125. Jung HJ, Ju HY, Hyun MC, Lee SB, Kim YH. Wolff-Parkinson-White syndrome in young people, from childhood to young adulthood: relationships between age and clinical and electrophysiological findings. *Korean J Pediatr.* 2011;54(12):507-11.
126. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
127. Dancea A, Côté A, Rohlicek C, Bernard C, Oligny LL. Cardiac pathology in sudden unexpected infant death. *J Pediatr.* 2002;141(3):336-42.
128. Iliina MV, Kepron CA, Taylor GP, Perrin DG, Kantor PF, Somers GR. Undiagnosed heart disease leading to sudden unexpected death in childhood: a retrospective study. *Pediatrics.* 2011;128(3):e513-520.
129. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA.* 1996;276(3):199-204.
130. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-2.
131. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Holmgren D, Ergander U, Gould S, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1160-7.
132. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arrhythmia and right heart disease: from genetic basis to clinical practice. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(8):963-83.

133. Suárez-Mier MP, Aguilera B. [Causes of sudden death during sports activities in Spain]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(4):347-58.
134. Pieperhoff S. Gene Mutations Resulting in the Development of ARVC/D Could Affect Cells of the Cardiac Conduction System. *Front Physiol*. 2012;3:22.
135. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation*. 2006;113(13):1641-9.
136. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
137. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, Hsu DT, Lu M, Webber SA, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):607-15.
138. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med*. 2006;354(2):209-10.
139. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, Lee V-V, Vaughn W, Valdes SO, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. *Heart Br Card Soc*. 2007;93(6):676-81.
140. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(21):2672-8.
141. Burke A, Mont E, Kutys R, Virmani R. Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. *Hum Pathol*. 2005;36(4):403-11.
142. Ergul Y, Nisli K, Demirel A, Varkal MA, Oner N, Dursun M, et al. Left ventricular non-compaction in children and adolescents: clinical features, treatment and follow-up. *Cardiol J*. 2011;18(2):176-84.
143. Oechslin E, Jenni R. Left Ventricular Noncompaction: From Physiologic Remodeling to Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):723-6.
144. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32(12):1446-56.
145. Greutmann M, Mah ML, Silversides CK, Klaassen S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, et al. Predictors of adverse outcome in adolescents and adults with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):276-81.
146. Zuckerman WA, Richmond ME, Singh RK, Carroll SJ, Starc TJ, Addonizio LJ. Left-ventricular noncompaction in a pediatric population: predictors of survival. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(4):406-12.

147. Budnik O I, Hirsch B T, Fernández C C, Yáñez P L, Zamorano R J. Enfermedad de Kawasaki: una serie clínica. *Rev Chil Infectol.* 2011;28(5):416-22.
148. Rabadán Velasco AI, Recio Linares A, Cabello García I, Crespo Rupérez E. Detección precoz y manejo de la enfermedad de Kawasaki: la inadvertida enfermedad de Kawasaki incompleta. *Rev Clínica Med Fam.* 2012;5(3):212-5.
149. Matiz Mejía S, Ariza Correa C, Salinas Suárez C, Huertas Quiñones M, Sanguino Lobo R. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(3):307.e1-307.e6.
150. Pucci A, Martino S, Tibaldi M, Bartoloni G. Incomplete and atypical Kawasaki disease: a clinicopathologic paradox at high risk of sudden and unexpected infant death. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(5):802-5.
151. Tainter CR, Hughes PG. Commotio Cordis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526014/>
152. Davey BT, Quintana C, Upadhyay S. An unusual case of commotio cordis resulting in ventricular flutter. *J Emerg Trauma Shock.* 2018;11(3):225.
153. Guthrie K. Case of Commotio Cordis • LITFL • Cardiovascular Curveball [Internet]. Life in the Fast Lane • LITFL • Medical Blog. 2012. Disponible en: <https://litfl.com/case-of-commotio-cordis/>
154. Minami K, von Knyphausen E, Niino T, Blanz U, Tenderich G, Wlost S, et al. Long-term results of pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2005;11(6):386-90.
155. Brugada J. La muerte súbita cardiaca. La necesidad de una estrategia integral para combatirla. *Rev Esp Cardiol.* 2013;13:1.
156. Tester DJ, Ackerman MJ. Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children. *Annu Rev Med.* 2009;60:69-84.
157. Davis Andrew M., Glengarry Joanna, Skinner Jonathan R. Sudden Infant Death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(6):e003859.
158. Klaver EC, Versluijs GM, Wilders R. Cardiac ion channel mutations in the sudden infant death syndrome. *Int J Cardiol.* 2011;152(2):162-70.
159. Neubauer J, Wang Z, Rougier J-S, Abriel H, Rieubland C, Bartholdi D, et al. Functional characterization of a novel SCN5A variant associated with long QT syndrome and sudden cardiac death. *Int J Legal Med.* 2019;133(6):1733-42.
160. Glengarry JM, Crawford J, Morrow PL, Stables SR, Love DR, Skinner JR. Long QT molecular autopsy in sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):635-40.
161. Bonnet D, Martin D, Pascale De Lonlay null, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation.* 1999;100(22):2248-53.

162. Côté A. Investigating sudden unexpected death in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(4):219-25.
163. Weber MA, Klein NJ, Hartley JC, Lock PE, Malone M, Sebire NJ. Infection and sudden unexpected death in infancy: a systematic retrospective case review. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9627):1848-53.
164. Morris JA, Harrison LM, Partridge SM. Postmortem bacteriology: a re-evaluation. *J Clin Pathol.* 2006;59(1):1-9.
165. Goldwater PN. Sterile site infection at autopsy in sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child.* 2009;94(4):303-7.
166. M. Brezmes Raposo. Patología infecciosa y muerte súbita infantil. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª Edición. 2013. p. 143-8.
167. Highet AR. An infectious aetiology of sudden infant death syndrome. *J Appl Microbiol.* 2008;105(3):625-35.
168. Peters RPH, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PHM, Vandembroucke-Grauls CMJE. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(12):751-60.
169. Goldwater PN. Sudden Infant Death Syndrome, Infection, Prone Sleep Position, and Vagal Neuroimmunology. *Front Pediatr.* 2017;5:223.
170. Goldwater PN. Infection: the neglected paradigm in SIDS research. *Arch Dis Child.* 2017;102(8):767-72.
171. Morris JA, Harrison LM. Sudden unexpected death in infancy: evidence of infection. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9627):1815-6.
172. Blackwell C. Bacterial toxins and sudden unexpected death in infancy. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9640):714.
173. Opdal SH, Rognum TO. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol.* 2011;7(1):26-36.
174. Hilaire G, Voituron N, Menuet C, Ichiyama RM, Subramanian HH, Dutschmann M. The role of serotonin in respiratory function and dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;174(1-2):76-88.
175. M.A. García Cabezas, B. Fernández Valle, J.C.López - menchero Oliva, M D. Martínez Jiménez., patología respiratoria-otorrinolaringológica y MSL. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª Edición. 2013. p. 159-64.
176. Fietze I, Röttig J, Quispe-Bravo S, Riedel F, Witte J, Baumann G, et al. Sleep apnea syndrome in patients with cardiac pacemaker. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2000;67(3):268-71.
177. Queralt A. [Parasomnias in infants below one-year old of age]. *Rev Neurol.* 1998;26(151):476-9.

178. C. Cáceres marzal. Enfermedades neurológicas y SMSL. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª Edición. Ergón Creación SA; 2013. p. 165-70.
179. Kinney HC. Brainstem mechanisms underlying the sudden infant death syndrome: evidence from human pathologic studies. *Dev Psychobiol.* 2009;51(3):223-33.
180. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:239-66.
181. McNamara F, Wulbrand H, Thach BT. Characteristics of the infant arousal response. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1998;85(6):2314-21.
182. Harper RM, Kinney HC. Potential Mechanisms of Failure in the Sudden Infant Death Syndrome. *Curr Pediatr Rev.* 2010;6(1):39-47.
183. Garcia AJ, Rotem-Kohavi N, Doi A, Ramirez J-M. Post-hypoxic recovery of respiratory rhythm generation is gender dependent. *PloS One.* 2013;8(4):e60695.
184. Garcia AJ, Koschnitzky JE, Ramirez J-M. The physiological determinants of Sudden Infant Death Syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):288-300.
185. Paluszynska DA, Harris KA, Thach BT. Influence of sleep position experience on ability of prone-sleeping infants to escape from asphyxiating microenvironments by changing head position. *Pediatrics.* 2004;114(6):1634-9.
186. Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, et al. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 2003;168(11):1298-303.
187. Poets CF. Apparent life-threatening events and sudden infant death on a monitor. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S383-386.
188. Sawaguchi T, Kato I, Franco P, Sottiaux M, Kadhim H, Shimizu S, et al. Apnea, glial apoptosis and neuronal plasticity in the arousal pathway of victims of SIDS. *Forensic Sci Int.* 10 de mayo de 2005;149(2-3):205-17.
189. Vege A, Chen Y, Opdal SH, Saugstad OD, Rognum TO. Vitreous humor hypoxanthine levels in SIDS and infectious death. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994;83(6):634-9.
190. Jones KL, Krous HF, Nadeau J, Blackbourne B, Zielke HR, Gozal D. Vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of infants who died of sudden infant death syndrome: evidence for antecedent hypoxia. *Pediatrics.* 2003;111(2):358-63.
191. Neuromodulation and the Orchestration of the Respiratory Rhythm - PubMed [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18602029/?from_term=doi+a%2C+ramirez+j+mm%2C+neuromodulation&from_pos=2
192. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Ther.* 2000;86(3):277-304.

193. Telgkamp P, Raman IM. Depression of inhibitory synaptic transmission between Purkinje cells and neurons of the cerebellar nuclei. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 de 2002;22(19):8447-57.
194. Duncan JR, Paterson DS, Hoffman JM, Mokler DJ, Borenstein NS, Belliveau RA, et al. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2010;303(5):430-7.
195. Duncan JR, Paterson DS, Kinney HC. The development of nicotinic receptors in the human medulla oblongata: inter-relationship with the serotonergic system. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2008;144(1-2):61-75.
196. Machaalani R, Waters KA. NMDA receptor 1 expression in the brainstem of human infants and its relevance to the sudden infant death syndrome (SIDS). *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(10):1076-85.
197. Broadbelt KG, Paterson DS, Belliveau RA, Trachtenberg FL, Haas EA, Stanley C, et al. Decreased GABAA receptor binding in the medullary serotonergic system in the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(9):799-810.
198. Tang S, Machaalani R, Waters KA. Expression of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptor in the sudden infant death syndrome brainstem. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;180(1):25-33.
199. Kinney HC, Rognum TO, Nattie EE, Haddad GG, Hyma B, McEntire B, et al. Sudden and unexpected death in early life: proceedings of a symposium in honor of Dr. Henry F. Krous. *Forensic Sci Med Pathol*. 2012;8(4):414-25.
200. Paterson DS, Hilaire G, Weese-Mayer DE. Medullary serotonin defects and respiratory dysfunction in sudden infant death syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 31 de 2009;168(1-2):133-43.
201. Kinney HC, Broadbelt KG, Haynes RL, Rognum IJ, Paterson DS. The serotonergic anatomy of the developing human medulla oblongata: implications for pediatric disorders of homeostasis. *J Chem Neuroanat*. 2011;41(4):182-99.
202. Lessard A, Coleman CG, Pickel VM. Chronic intermittent hypoxia reduces neurokinin-1 (NK(1)) receptor density in small dendrites of non-catecholaminergic neurons in mouse nucleus tractus solitarius. *Exp Neurol*. 2010;223(2):634-44.
203. Nichols NL, Powell FL, Dean JB, Putnam RW. Substance P differentially modulates firing rate of solitary complex (SC) neurons from control and chronic hypoxia-adapted adult rats. *PloS One*. 2014;9(2):e88161.
204. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino Acids*. 2014;46(7):1727-50.
205. Carroll JL. Developmental plasticity in respiratory control. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. e 2003;94(1):375-89.

206. Bavis RW, Olson EB, Mitchell GS. Critical developmental period for hyperoxia-induced blunting of hypoxic phrenic responses in rats. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2002;92(3):1013-8.
207. Kinney HC. Neuropathology provides new insight in the pathogenesis of the sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2009;117(3):247-55.
208. McGregor A, Wheless J. Pediatric experience with sudden unexplained death in epilepsy at a tertiary epilepsy center. *J Child Neurol*. 2006;21(9):782-7.
209. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(6):1144-9.
210. Hirsch LJ, Donner EJ, So EL, Jacobs M, Nashef L, Noebels JL, et al. Abbreviated report of the NIH/NINDS workshop on sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 31 2011;76(22):1932-8.
211. Sharma SD, Sarna A, Mukhopadhyay S. Neonatal hyperekplexia: the Stiff-Baby syndrome. *Indian Pediatr*. 2006;43(6):539-41.
212. Krous HF, Chadwick AE, Isaacs H. Tumors associated with sudden infant and childhood death. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. f 2005;8(1):20-5.
213. Ishikawa T, Zhu B-L, Li D-R, Zhao D, Michiue T, Maeda H. An autopsy case of an infant with Joubert syndrome who died unexpectedly and a review of the literature. *Forensic Sci Int*. 2008;179(2-3):e67-73.
214. Byring RF, Pihko H, Tsujino A, Shen X-M, Gustafsson B, Hackman P, et al. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord NMD*. 2002;12(6):548-53.
215. Kawashima H, Ishii C, Yamanaka G, Ioi H, Nishimata S, Kashiwagi Y, et al. Myopathy and neurogenic muscular atrophy in unexpected cardiopulmonary arrest. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2011;53(2):159-61.
216. Vandenplas Y, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux, sleep pattern, apparent life threatening event and sudden infant death. The point of view of a gastro-enterologist. *Eur J Pediatr*. 2000;159(10):726-9.
217. Semeniuk J, Kaczmarek M, Wasilewska J, Nowowiejska B. Is acid gastroesophageal reflux in children with ALTE etiopathogenetic factor of life threatening symptoms? *Adv Med Sci*. 2007;52:213-21.
218. Amin RS. Gastroesophageal reflux and infant apnea. *J Pediatr*. 2000;137(3):298-300.
219. J. Leal de la Rosa, M. García Fernández de Villalta. patología digestiva y muerte súbita del lactante. En: *Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil*. 3ª Edición. Ergón Creación SA; 2013. p. 171-80.

220. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*. 2002;110(5):972-84.
221. Bhat RY, Rafferty GF, Hannam S, Greenough A. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to apnea. *Pediatr Res*. 2007;62(5):620-3.
222. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol*. 2005;78(6):1242-54.
223. Goldwater PN. SIDS pathogenesis: pathological findings indicate infection and inflammatory responses are involved. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(1):11-20.
224. Vege A, Ole Rognum T. Sudden infant death syndrome, infection and inflammatory responses. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(1):3-10.
225. Prandota J. Possible pathomechanisms of sudden infant death syndrome: key role of chronic hypoxia, infection/inflammation states, cytokine irregularities, and metabolic trauma in genetically predisposed infants. *Am J Ther*. 2004;11(6):517-46.
226. Thrane PS, Rognum TO, Brandtzaeg P. Up-regulated epithelial expression of HLA-DR and secretory component in salivary glands: reflection of mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res*. 1994;35(5):625-8.
227. Pearce JL, Bettelheim KA, Luke RKJ, Goldwater PN. Serotypes of *Escherichia coli* in sudden infant death syndrome. *J Appl Microbiol*. 2010;108(2):731-5.
228. Niklasson B, Almqvist PR, Hörnfeldt B, Klitz W. Sudden infant death syndrome and Ljungan virus. *Forensic Sci Med Pathol*. 2009;5(4):274-9.
229. Alvarez-Lafuente R, Aguilera B, Suárez-Mier MAP, Morentin B, Vallejo G, Gómez J, et al. Detection of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in formalin-fixed tissues from sudden infant death: a study with quantitative real-time PCR. *Forensic Sci Int*. 2008;178(2-3):106-11.
230. Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Padosch SA, Haag C, Kandolf R, et al. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: a prospective postmortem study. *Pediatr Res*. 2004;55(6):947-52.
231. Schneider PM, Wendler C, Riepert T, Braun L, Schacker U, Horn M, et al. Possible association of sudden infant death with partial complement C4 deficiency revealed by post-mortem DNA typing of HLA class II and III genes. *Eur J Pediatr*. 1989;149(3):170-4.
232. Kwiatkowski D. Genetic dissection of the molecular pathogenesis of severe infection. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S89-97.
233. Vennemann MMT, Loddenkötter B, Fracasso T, Mitchell EA, Debertain AS, Larsch KP, et al. Cytokines and sudden infant death. *Int J Legal Med*. 2012;126(2):279-84.

234. Frøen JF, Akre H, Stray-Pedersen B, Saugstad OD. Adverse effects of nicotine and interleukin-1beta on autoresuscitation after apnea in piglets: implications for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2000;105(4):E52.
235. Rognum IJ, Haynes RL, Vege A, Yang M, Rognum TO, Kinney HC. Interleukin-6 and the serotonergic system of the medulla oblongata in the sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2009;118(4):519-30.
236. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005;175(6):3463-8.
237. Vege A, Rognum TO, Aasen AO, Saugstad OD. Are elevated cerebrospinal fluid levels of IL-6 in sudden unexplained deaths, infectious deaths and deaths due to heart/lung disease in infants and children due to hypoxia? *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 1998;87(8):819-24.
238. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics*. 2004;114(4):e506-512.
239. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Genomic risk factors in sudden infant death syndrome. *Genome Med*. 2010;2(11):86.
240. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Leg Med Tokyo Jpn*. 2013;15(3):115-21.
241. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, et al. Interleukin-10 and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(1):130-8.
242. Gordon AE, El Ahmer OR, Chan R, Al Madani OM, Braun JM, Weir DM, et al. Why is smoking a risk factor for sudden infant death syndrome? *Child Care Health Dev*. 2002;28 Suppl 1:23-5.
243. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Hall ST, et al. Virus Infections and Sudden Death in Infancy: The Role of Interferon- γ . *Front Immunol*. 2015;6:107.
244. Molony N, Blackwell CC, Busuttill A. The effect of prone posture on nasal temperature in children in relation to induction of staphylococcal toxins implicated in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;25(1-2):109-13.
245. Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Ciofi degli Atti M, Frova L, Massari M, et al. Sudden unexpected deaths and vaccinations during the first two years of life in Italy: a case series study. *PloS One*. 2011;6(1):e16363.
246. Walker AM, Jick H, Perera DR, Thompson RS, Knauss TA. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome. *Am J Public Health*. 1987;77(8):945-51.
247. Platt MS, Yunginger JW, Sekula-Perlman A, Irani AM, Smialek J, Mirchandani HG, et al. Involvement of mast cells in sudden infant death syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(2 Pt 1):250-6.

248. B.C. Fernández Barrio. Patología Inmunoalérgica y Muerte Súbita del Lactante. En: Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil. 3ª Edición. Ergón Creación SA; 2013. p. 181-8.
249. M^a Paz Suarez Miller, JP hernández del Rincón. P Álvarez Jiménez, J Giner Blasco, B Moretín Campillo, A Fernández Rodríguez, M Cohen, T Marrón Moya, R Tejera Álvarez, A Pérez Ocon, P Molina Aguilar, A hernández Guerra, C Dasí Martínez, B aguilera Tapia, J Lucena Romero. Investigación post mórtem de la muerte súbita infantil. Libro blanco de la muerte súbita infantil-AEP. 3ª Edición. 2013.pag 189-213.
250. Prtak L, Al-Adnani M, Fenton P, Kudesia G, Cohen MC. Contribution of bacteriology and virology in sudden unexpected death in infancy. *Arch Dis Child*. 2010;95(5):371-6.
251. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Epidemiology of intrathoracic petechial hemorrhages in sudden infant death syndrome. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 1998;1(3):200-9.
252. Goldwater PN. Sudden infant death syndrome: a critical review of approaches to research. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1095-100.
253. Kleemann WJ, Wiechern V, Schuck M, Tröger HD. Intrathoracic and subconjunctival petechiae in sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int*. 1995;72(1):49-54.
254. Fracasso T, Vennemann M, Klöcker M, Bajanowski T, Brinkmann B, Pfeiffer H, et al. Petechial bleedings in sudden infant death. *Int J Legal Med*. 2011;125(2):205-10.
255. Ely SF, Hirsch CS. Asphyxial deaths and petechiae: a review. *J Forensic Sci*. 2000;45(6):1274-7.
256. Lasczkowski G, Risse M, Gamerdinger U, Weiler G. Pathogenesis of conjunctival petechiae. *Forensic Sci Int*. 2005;147(1):25-9.
257. Krous HF, Chadwick AE, Haas EA, Stanley C. Pulmonary intra-alveolar hemorrhage in SIDS and suffocation. *J Forensic Leg Med*. 2007;14(8):461-70.
258. Malloy MH. Trends in postneonatal aspiration deaths and reclassification of sudden infant death syndrome: impact of the «Back to Sleep» program. *Pediatrics*.2002;109(4):661-5.
259. Bajanowski T, Vennemann M, Bohnert M, Rauch E, Brinkmann B, Mitchell EA, et al. Unnatural causes of sudden unexpected deaths initially thought to be sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med*.2005;119(4):213-6.
260. Hanzlick R. Pulmonary hemorrhage in deceased infants: baseline data for further study of infant mortality. *Am J Forensic Med Pathol*. 2001;22(2):188-92.
261. Hanzlick R, Delaney K. Pulmonary hemosiderin in deceased infants: baseline data for further study of infant mortality. *Am J Forensic Med Pathol*. 2000;21(4):319-22.
262. Schluckebier DA, Cool CD, Henry TE, Martin A, Wahe JW. Pulmonary siderophages and unexpected infant death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2002;23(4):360-3.
263. Krous HF, Nadeau JM, Byard RW, Blackbourne BD. Oronasal blood in sudden infant death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2001;22(4):346-51.

264. Krous HF, Haas EA, Masoumi H, Chadwick AE, Stanley C. A comparison of pulmonary intra-alveolar hemorrhage in cases of sudden infant death due to SIDS in a safe sleep environment or to suffocation. *Forensic Sci Int.* 2007;172(1):56-62.
265. Teijeira R. [Legal aspects of toxicological care]. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26 Suppl 1:275-80.
266. Maeda H, Zhu B-L, Ishikawa T, Quan L, Michiue T. Significance of postmortem biochemistry in determining the cause of death. *Leg Med Tokyo Jpn.* 2009;11 Suppl 1:S46-49.
267. Maeda H, Ishikawa T, Michiue T. Forensic biochemistry for functional investigation of death: concept and practical application. *Leg Med Tokyo Jpn.* 2011;13(2):55-67.
268. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part I. *Int J Legal Med.* 2012;126(2):187-98.
269. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part II. *Int J Legal Med.* 2012;126(2):199-215.
270. Cristina de la Presentación Blasco, Juan Giner Blasco. Implicaciones médico-legales de la MSI. Diagnóstico diferencial con la muerte Violenta. Libro blanco de la muerte súbita infantil. 3ª Edición. Ergón; 2013. 227-235 p.
271. Leal de la Rosa Julia, Del rosal rabes Teresa, Climent Alcalá Francisco J. Actuación del pediatra ante un amuerte súbita infantil. Libro Blanco de la Muerte súbita infantil. 3ª Edición. 2013. 237-240 p.
272. Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics.* 2008;122(3):660-6.
273. Shapiro-Mendoza CK, Kimball M, Tomashek KM, Anderson RN, Blanding S. US infant mortality trends attributable to accidental suffocation and strangulation in bed from 1984 through 2004: are rates increasing? *Pediatrics.* 2009;123(2):533-9.
274. Javier de La Cruz labrado. El proceso del duelo por la muerte súbita del lactante. Aspectos Psicológicos e intervención con padres y familias. En: Libro blanco de la muerte súbita Infantil. 3ª Edición. Ergón; 2013. p. 247-55.
275. Brinkmann B. Harmonization of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. *Int J Legal Med.* 1999;113(1):1-14.
276. Ruiz Botia I, Cassanello Peñarroya P, Díez Izquierdo A, Martínez Sánchez JM, Balaguer Santamaria A. [Sudden infant death syndrome: Do the parents follow the recommendations?]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. de 2019;
277. Moon RY, Biliter WM. Infant sleep position policies in licensed child care centers after back to sleep campaign. *Pediatrics.* 2000;106(3):576-80.
278. Tursan d'Espaignet E, Bulsara M, Wolfenden L, Byard RW, Stanley FJ. Trends in sudden infant death syndrome in Australia from 1980 to 2002. *Forensic Sci Med Pathol.* 2008;4(2):83-90.

279. Alessandri LM, Read AW, Stanley FJ, Burton PR, Dawes VP. Sudden infant death syndrome in aboriginal and non-aboriginal infants. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(3):234-41.
280. Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, Fleming PJ. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *Lancet Lond Engl*. 28 de 2006;367(9507):314-9.
281. Fleming PJ, Blair PS, Bacon C, Bensley D, Smith I, Taylor E, et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths Regional Coordinators and Researchers. *BMJ*. 27 de julio de 1996;313(7051):191-5.
282. Blair PS, Sidebotham P, Evason-Coombe C, Edmonds M, Heckstall-Smith EMA, Fleming P. Hazardous cosleeping environments and risk factors amenable to change: case-control study of SIDS in south west England. *BMJ*. 2009;339:b3666.
283. Malloy MH, MacDorman M. Changes in the classification of sudden unexpected infant deaths: United States, 1992-2001. *Pediatrics*. 2005;115(5):1247-53.
284. Ostfeld BM, Esposito L, Perl H, Hegyi T. Concurrent risks in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2010;125(3):447-53.
285. Vennemann MMT, Findeisen M, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Köpcke W, et al. Modifiable risk factors for SIDS in Germany: results of GeSID. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2005;94(6):655-60.
286. Getahun D, Amre D, Rhoads GG, Demissie K. Maternal and obstetric risk factors for sudden infant death syndrome in the United States. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):646-52.
287. Klonoff-Cohen HS, Srinivasan IP, Edelstein SL. Prenatal and intrapartum events and sudden infant death syndrome. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(1):82-9.
288. Gaw CE, Chounthirath T, Midgett J, Quinlan K, Smith GA. Types of Objects in the Sleep Environment Associated With Infant Suffocation and Strangulation. *Acad Pediatr*. 2017;17(8):893-901.
289. Liebrechts-Akkerman G, Lao O, Liu F, van Sleuwen BE, Engelberts AC, L'hoir MP, et al. Postnatal parental smoking: an important risk factor for SIDS. *Eur J Pediatr*. 2011;170(10):1281-91.
290. Filonzi L, Magnani C, Lavezzi AM, Vaghi M, Nosetti L, Nonnis Marzano F. Detoxification genes polymorphisms in SIDS exposed to tobacco smoke. *Gene*. 2018;648:1-4.
291. Hunt CE. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanisms, and risk for recurrence in siblings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):346-57.
292. Pharoah POD, Platt MJ. Sudden infant death syndrome in twins and singletons. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*. 2007;10(4):644-8.

293. Rossato NE. Sudden infant death: not seeking for a culprit, but someone responsible for prevention. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(1):3-4.
294. Waters KA, Gonzalez A, Jean C, Morielli A, Brouillette RT. Face-straight-down and face-near-straight-down positions in healthy, prone-sleeping infants. *J Pediatr*. 1996;128(5 Pt 1):616-25.
295. Guntheroth WG, Spiers PS. Thermal stress in sudden infant death: Is there an ambiguity with the rebreathing hypothesis? *Pediatrics*. 2001;107(4):693-8.
296. Wilson CA, Taylor BJ, Laing RM, Williams SM, Mitchell EA. Clothing and bedding and its relevance to sudden infant death syndrome: further results from the New Zealand Cot Death Study. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(6):506-12.
297. Thompson JMD, Tanabe K, Moon RY, Mitchell EA, McGarvey C, Tappin D, et al. Duration of Breastfeeding and Risk of SIDS: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;140(5).
298. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Expansion of Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *PEDIATRICS*. 2011;128(5):1030-9.
299. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, Yücesan K, Sauerland C, et al. Does breastfeeding reduce the risk of sudden infant death syndrome? *Pediatrics*. 2009;123(3):e406-410.
300. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics*. 2005;116(5):e716-723.
301. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011;128(5):1030-9.
302. Möllborg P, Wennergren G, Norvenius SG, Alm B. Bed-sharing among six-month-old infants in western Sweden. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2011;100(2):226-30.
303. Richardson HL, Walker AM, Horne RSC. Influence of swaddling experience on spontaneous arousal patterns and autonomic control in sleeping infants. *J Pediatr*. 2010;157(1):85-91.
304. McCoy RC, Hunt CE, Lesko SM, Vezina R, Corwin MJ, Willinger M, et al. Frequency of bed sharing and its relationship to breastfeeding. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 2004;25(3):141-9.
305. McVea KL, Turner PD, Pepler DK. The role of breastfeeding in sudden infant death syndrome. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. 2000;16(1):13-20.
306. Carpenter R, McGarvey C, Mitchell EA, Tappin DM, Vennemann MM, Smuk M, et al. Bed sharing when parents do not smoke: is there a risk of SIDS? An individual level analysis of five major case-control studies. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002299.

307. Alm B, Wennergren G, Möllborg P, Lagercrantz H. Breastfeeding and dummy use have a protective effect on sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2016;105(1):31-8.
308. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics*. 2005;116(5):e716-723.
309. Franco P, Scaillet S, Wermenbol V, Valente F, Groswasser J, Kahn A. The influence of a pacifier on infants' arousals from sleep. *J Pediatr*. 2000;136(6):775-9.
310. Shipstone R, Thompson JMD, Young J, Byard RW. The use of post-mortem lividity to determine sleep position in sudden unexpected deaths in infancy. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2020;109(6):1162-5.
311. Duncan JR, Byard RW. Sudden Infant Death Syndrome: An Overview. En: Duncan JR, Byard RW, editores. *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018 [citado 28 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513399/>
312. Fernández-Rodríguez A, Alberola J, Cohen MC. [Post-mortem microbiology analysis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(10):685-91.
313. Seashore MR, Rinaldo P. Metabolic disease of the neonate and young infant. *Semin Perinatol*. 1993;17(5):318-29.
314. Gold NB, Kritzer A, Weiner DL, Michelson KA. Emergency Laboratory Evaluations for Patients With Inborn Errors of Metabolism. *Pediatr Emerg Care*. 2019;
315. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2016;69(3):300-9.
316. Michaud K, Fellmann F, Abriel H, Beckmann JS, Mangin P, Elger BS. Molecular autopsy in sudden cardiac death and its implication for families: discussion of the practical, legal and ethical aspects of the multidisciplinary collaboration. *Swiss Med Wkly*. 12 de 2009;139(49-50):712-8.
317. Kramer MS, Barr RG, Dagenais S, Yang H, Jones P, Ciofani L, et al. Pacifier use, early weaning, and cry/fuss behavior: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(3):322-6.
318. Schubiger G, Schwarz U, Tönz O. UNICEF/WHO baby-friendly hospital initiative: does the use of bottles and pacifiers in the neonatal nursery prevent successful breastfeeding? Neonatal Study Group. *Eur J Pediatr*. 1997;156(11):874-7.
319. Collins CT, Ryan P, Crowther CA, McPhee AJ, Paterson S, Hiller JE. Effect of bottles, cups, and dummies on breast feeding in preterm infants: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;329(7459):193-8.

320. Li D-K, Petitti DB, Willinger M, McMahon R, Odouli R, Vu H, et al. Infant sleeping position and the risk of sudden infant death syndrome in California, 1997-2000. *Am J Epidemiol.* 2003;157(5):446-55.
321. Colson ER, Rybin D, Smith LA, Colton T, Lister G, Corwin MJ. Trends and factors associated with infant sleeping position: the national infant sleep position study, 1993-2007. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(12):1122-8.
322. Rocca R M, Bosch F J, Henson D C, Reyes H P, Conde A M, Risso R M, et al. [Adherence to recommendations to reduce the risk of Sudden infant Death Syndrome]. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(4):462-9.
323. Rohana J, Ishak S, Wan Nurulhuda WMZ. Sudden infant death syndrome: Knowledge and practise in parents of preterm infants. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2018;60(8):710-3.
324. Maged M, Rizzolo D. Preventing sudden infant death syndrome and other sleep-related infant deaths. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist.* 2018;31(11):25-30.
325. Pease AS, Blair PS, Ingram J, Fleming PJ. Mothers' knowledge and attitudes to sudden infant death syndrome risk reduction messages: results from a UK survey. *Arch Dis Child.* 2018;103(1):33-8.
326. Barsman SG, Dowling DA, Damato EG, Czeck P. Neonatal nurses' beliefs, knowledge, and practices in relation to sudden infant death syndrome risk-reduction recommendations. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* 2015;15(3):209-19.
327. Yikilkan H, Unalan PC, Cakir E, Ersu RH, Cifcili S, Akman M, et al. Sudden infant death syndrome: how much mothers and health professionals know. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2011;53(1):24-8.
328. Chung-Park MS. Knowledge, opinions, and practices of infant sleep position among parents. *Mil Med.* 2012;177(2):235-9.
329. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Anderson RN, Wingo J. Recent national trends in sudden, unexpected infant deaths: more evidence supporting a change in classification or reporting. *Am J Epidemiol.* 2006;163(8):762-9.
330. Shapiro-Mendoza CK, Parks SE, Brustrom J, Andrew T, Camperlengo L, Fudenberg J, et al. Variations in Cause-of-Death Determination for Sudden Unexpected Infant Deaths. *Pediatrics.* 2017;140(1).
331. Santori M, Blanco-Verea A, Gil R, Cortis J, Becker K, Schneider PM, et al. Broad-based molecular autopsy: a potential tool to investigate the involvement of subtle cardiac conditions in sudden unexpected death in infancy and early childhood. *Arch Dis Child.* 2015;100(10):952-6.
332. Arthurs OJ, Hutchinson JC, Sebire NJ. Current issues in postmortem imaging of perinatal and forensic childhood deaths. *Forensic Sci Med Pathol.* 2017;13(1):58-66.
333. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e681-691.

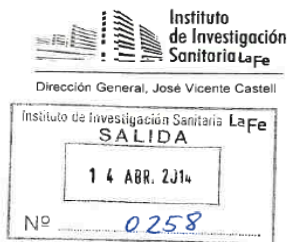
334. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 2006;450:76-85.
335. Taylor BJ, Garstang J, Engelberts A, Obonai T, Cote A, Freemantle J, et al. International comparison of sudden unexpected death in infancy rates using a newly proposed set of cause-of-death codes. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1018-23.
336. Byard RW, Lee V. A re-audit of the use of definitions of sudden infant death syndrome (SIDS) in peer-reviewed literature. *J Forensic Leg Med*. 2012;19(8):455-6.
337. Hunt CE, Darnall RA, McEntire BL, Hyma BA. Assigning cause for sudden unexpected infant death. *Forensic Sci Med Pathol*. 2015;11(2):283-8.
338. Shapiro-Mendoza CK, Camperlengo L, Ludvigsen R, Cottengim C, Anderson RN, Andrew T, et al. Classification System for the Sudden Unexpected Infant Death Case Registry and its Application. *PEDIATRICS*. 2014;134(1):e210-9.
339. Randall BB, Wade SA, Sens MA, Kinney HC, Folkerth RD, Odendaal HJ, et al. A practical classification schema incorporating consideration of possible asphyxia in cases of sudden unexpected infant death. *Forensic Sci Med Pathol*. 2009;5(4):254-60.
340. Spinelli J, Collins-Praino L, Van Den Heuvel C, Byard RW. Evolution and significance of the triple risk model in sudden infant death syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(2):112-5.
341. Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1290-6.
342. Neubauer J, Lecca MR, Russo G, Bartsch C, Medeiros-Domingo A, Berger W, et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(4):404-9.
343. Sweeting J, Semsarian C. Cardiac abnormalities and sudden infant death syndrome. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(4):301-6.
344. Semsarian C, Hamilton RM. Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):145-50.
345. Liebenthal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, Tao JX. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 2015;84(7):703-9.
346. Kinney HC, Armstrong DL, Chadwick AE, Crandall LA, Hilbert C, Belliveau RA, et al. Sudden death in toddlers associated with developmental abnormalities of the hippocampus: a report of five cases. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2007;10(3):208-23.
347. Horne RSC, Nixon GM. The role of physiological studies and apnoea monitoring in infants. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(4):312-8.
348. Moon RY, Gingras JL, Erwin R. Physician beliefs and practices regarding SIDS and SIDS risk reduction. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(6):391-5.

349. Joergensen JS, Kjær Weile LK, Lamont RF. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(15):2173-91.

350. Heather E Jeffery, MBBS, MPH, PhD. Future Directions in Sudden Unexpected Death in Infancy Research. En: Duncan JR, Byard RW, editores. *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513373/>

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. Aprobación del Comité Ético del IIS La Fe. Autorización del Director del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses V.Consentimiento Informado



Dr/a. Maria Isabel Izquierdo Macián
Servicio de Neonatología

Asunto: Autorización Inicio Estudio.

Valencia, 14 de Abril de 2014 .

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente**.

A la vista de los dictámenes emitidos, el Proyecto de Tesis titulado: "ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR DE LA MUERTE SÚBITA E INESPERADA DEL LACTANTE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (2006-2013). ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS Y PREVENCIÓN", puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



José Vicente Castell Ripoll
Director General



Comisión de Investigación

Valencia a 14 de Abril de 2014.

D. José Vte. Castell Ripoll, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

INFORMA:

Que el Proyecto de Tesis titulado: "ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR DE LA MUERTE SÚBITA E INESPERADA DEL LACTANTE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (2006-2013). ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS Y PREVENCIÓN" que será realizado por el/la Dr./Dra. **Maria Isabel Izquierdo Macián** del Servicio de Neonatología del Hospital La Fe de Valencia siendo la Directora de la Tesis Pilar Codoñer Franch de la Universidad de Valencia y el Tutor del Hospital el Dr. Máximo Vento Torres del Servicio de Neonatología, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse **positivamente** en cuanto a su viabilidad.



José Vicente Castell Ripoll
Presidente de la Comisión de Investigación



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **5 de marzo de 2014**, el Proyecto de Tesis titulado **“ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR DE LA MUERTE SÚBITA E INESPERADA DEL LACTANTE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (2006-2013). ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS Y PREVENCIÓN.”**, con nº de registro **2013/0489**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por **Dña. MARIA ISABEL IZQUIERDO MACIAN** del servicio de **NEONATOLOGÍA**, siendo la Directora de la Tesis Pilar Codoñer Franch de la Universidad de Valencia, y el Tutor del Hospital el Dr. Máximo Vento Torres del Servicio de Neonatología.

Miembros del CEIB:

Presidente:

Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)

Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA))

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO ((Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)

Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)



Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)
Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL ((Gastroenterología Pediátrica)
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería) (Miembro Comisión de Investigación))
Dr. JOSE MULLOR SANJOSE (Investigador del Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales)
Dr. JOSE ANTONIO AZNAR LUCEA (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis)
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)

Lo que firmo en Valencia, a 5 de marzo de 2014



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellan
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

DR.D. MATÍAS VICENTE MENDOZA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE MEDICINA
LEGAL DE VALENCIA

Por el presente escrito, se autoriza a la realización del “ *Estudio Multidisciplinar de la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante en la Comunidad Valenciana (2006-2013). Estrategia del análisis y prevención*”.

Se trata de un estudio transversal observacional y descriptivo que se realizará en la Comunidad Valenciana como proyecto de Tesis Doctoral, a presentar en la Universidad de Valencia. Consta como autora la Dra. Dña M^a Isabel Izquierdo Macián, Jefa de Servicio de Pediatría (Neonatología) del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia y como Directora la Profesora Dña Pilar Codoñer Franch. (Profesora Titular de la Universidad de Valencia y Jefa de Servicio de Pediatría el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia).

En dicho estudio colaboran el Instituto de Medicina Legal de Valencia y el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Y Para que surta sus efectos donde convenga, lo firmo en Valencia a 30 de Octubre de 2013.

Fdo: Dr. D. Matias Vicente Mendoza
Director del Instituto de Medicina Legal de Valencia





Valencia, a 07 de septiembre de 2020

D. Serafin Rodríguez Capellán, licenciado en derecho, vocal del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia y miembro de la secretaría técnica de este comité, por delegación de la Dra. María Tordera Baviera, Titular de la secretaría técnica del CEIm,

INFORMA:

Que hemos recibido en la Secretaría de este Comité el estudio titulado: "**ESTUDIO SOBRE EL GRADO DE CONOCIMIENTO EN LA POBLACIÓN GENERAL DE LAS MEDIDAS PREVENTIVAS DEL SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE (SMSL)**", que presenta el Investigador Dra. Isabel Izquierdo Macián.

Que dicho estudio **NO requiere evaluación por parte del comité** de ética de la investigación con medicamentos, dado que **se** trata de un estudio de calidad y no de un estudio de investigación.

Atentamente



Fdo.: D. Serafin Rodríguez Capellán



GENERALITAT VALENCIANA

Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forense de Valencia

Avda. Del Profesor Lopez Piñero
14
Ciudad de la Justicia.

Telfs: 961927178
Fax: 961927179

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Don/Dña..... de.....años de edad, con domicilio ennº.....Pta.....Ciudad..... Provincia.....CP..... en calidad de (representante legal, padre, madre familiar o allegado) del fallecido.....

Declaro:

Que me ha explicado (entrega del tríptico de información) que es conveniente la **Autorización** para que pueda ser citado por el coordinador de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar en la Comunidad Valenciana, para un estudio clínico de los familiares directos y para su utilización en la investigación y docencia de las causas de la muerte súbita.

En Valencia a.....de..... de

Fdo: Don/Dña..... DNI.....

Fdo:

Colegiado nº

.....

Revocación del Consentimiento

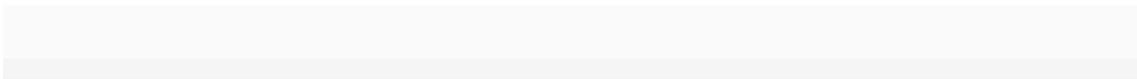
Revoco el consentimiento prestado en fecha.....de.....de 2..... Y no autorizo mi inclusión en el protocolo de la Unidad de Valoración del riesgo de Muerte Súbita Familiar de la Comunidad Valenciana..

Ena.....de.....de 20.....

Fdo. Don/Dña.....

Fdo: Dr/a.....

Colegiado nº:.....



ANEXO 2. Plan de Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante en España

| |
|---|
| I. INVESTIGACIÓN |
| <ul style="list-style-type: none"> • Necropsia obligada de todas las MSI • Clasificar la MSI según los hallazgos anatómo-patológicos • Esclarecer y orientar la etiopatogenia de las MSI • Conseguir cifras de incidencia reales de MSL y del SMSL • Obtener el “perfil epidemiológico” de las víctimas. |
| II. PREVENCIÓN |
| <ul style="list-style-type: none"> • Estudio y atención de los “grupos de riesgo” • Aplicar el “Scoring epidemiológico de riesgo” entre los recién nacidos en la maternidad • Incluir y seguir a la “población de riesgo” en “programas de monitorización cardiorespiratoria domiciliaria” |
| III. INFORMACIÓN |
| <ul style="list-style-type: none"> • Social <ul style="list-style-type: none"> - Divulgación del tema del SMSL en la sociedad - Asesorar a las Asociaciones de padres afectados • Administrativa <ul style="list-style-type: none"> - Coordinación judicial y médico – forense ante todas las MSL • Médico-sanitaria <ul style="list-style-type: none"> - Desarrollar las funciones del GEPSML de la AEP, adscrito a la Sociedad Europea para la Prevención de la Muerte súbita Infantil (ISPID) |

ANEXO 3. Protocolo de Estudio Epidemiológico

Encuesta epidemiológica

Juzgado:.....Asunto:Necro n.º:.....

A. Datos de filiación

Nombre y apellidos:

Nº Historia:

Domicilio:.....Tfno
de los padres:

Fecha nacimiento:.....

Fecha de muerte:..... Edad:(fallecimiento).....

Fecha de autopsia:.....

B. Factores epidemiológicos

1. Edad gestacional:.....

2. Peso nacimiento:..... Talla:.....P. craneal:.....

3. Apgar 1':.....Apgar 5':.....Reanimación: sí no

4. Grupo sanguíneo:.....Rh:.....

5. Parto: a. Domicilio b. Hospital c. Único Múltiple

d. Presentación: cefálica podálica nalgas

e. Cesárea: sí no f. Amniorrexis: espontánea provocada

g. Amnionitis: sí no

6. Periodos neonatal y postnatal:

a Lactancia: natural tiempo:
artificial

b. Vacunaciones y tipo

c. Comportamiento: tranquilo nervioso

d. Llanto: fuerte ; normal débil

e. Posición normal del niño: decúbito supino decúbito prono

f. Sueño: tranquilo excitado llanto

g. Sudoración durante el sueño: no poca importante

7. Situación social familiar:

- a. Tipo de domicilio: bueno normal malo
- b. Nivel social: alto medio bajo
- c. Población/Distrito
- d. Raza o etnia: padre madre
- e. Edad: padre madre
- f. Profesión: padre; madre

8. Madre:

- a. Estado civil: casada o con pareja estable. sin pareja
- b. Nivel de instrucción: elemental medio universitario
- c. Hábitos tóxicos habitualmente: tabaco alcohol drogas
- d. Hábitos tóxicos durante embarazo: tabaco cantidad/día
alcohol cantidad/día
drogas dosis/día
- e. Ant. patológicos: HIV+ HIV-
Otras infecciones
- f. Control de embarazo: sí (a partir de qué mes)no
- g. Grupo sanguíneo Rh
- h. Embarazo: normal patológico (causa).....
- i. Número de gestaciones previas
- j. Tiempo entre gestaciones sucesivas
- k. Abortos anteriores: sí no
- l. Antecedentes de M. súbita: sí no

9. Padre:

- a. Nivel de instrucción: elemental medio universitario
- b. Hábitos tóxicos habitualmente: tabaco alcohol drogas

3. Tipo de colchón:

Duro

Blando

Normal

4. Cantidad de ropa del bebé

Sin ropa

Camiseta

Camiseta y pijama

Más abrigada

5. Cantidad de ropa de cama

Poco abrigado

Muy abrigado

6. Focos de calor en la habitación

7. Ventilación en la habitación

8. Inicio de reanimación

Padres

SAMU

Centro hospitalario

ANEXO 4. Protocolo de Levantamiento del Cadáver

1. Día y hora:

2. Situación del cadáver:

a. Cuna

b. Cama padres solo compartiéndola *

c. Cochecito

* *Existen indicios de que la persona que compartía la cama con el niño en el momento de la muerte pudiera estar bajo los efectos de algún hipnótico: sí no*

3. Posición del cadáver: decúbito supino prono lateral

4. Temperatura rectal:

5. Cantidad y tipo de ropa del cadáver:

6. Cantidad y tipo de ropa de abrigo en la cuna o cama:

7. Existencia de medicamentos o tóxicos en la habitación:

8. Focos de calor próximos (estufas, radiadores, braseros).

9. Condiciones ambientales del domicilio:

.....
.....
.....

10. Sospecha de malos tratos: sí no

11. Sospecha de sofocación o asfixia: sí no

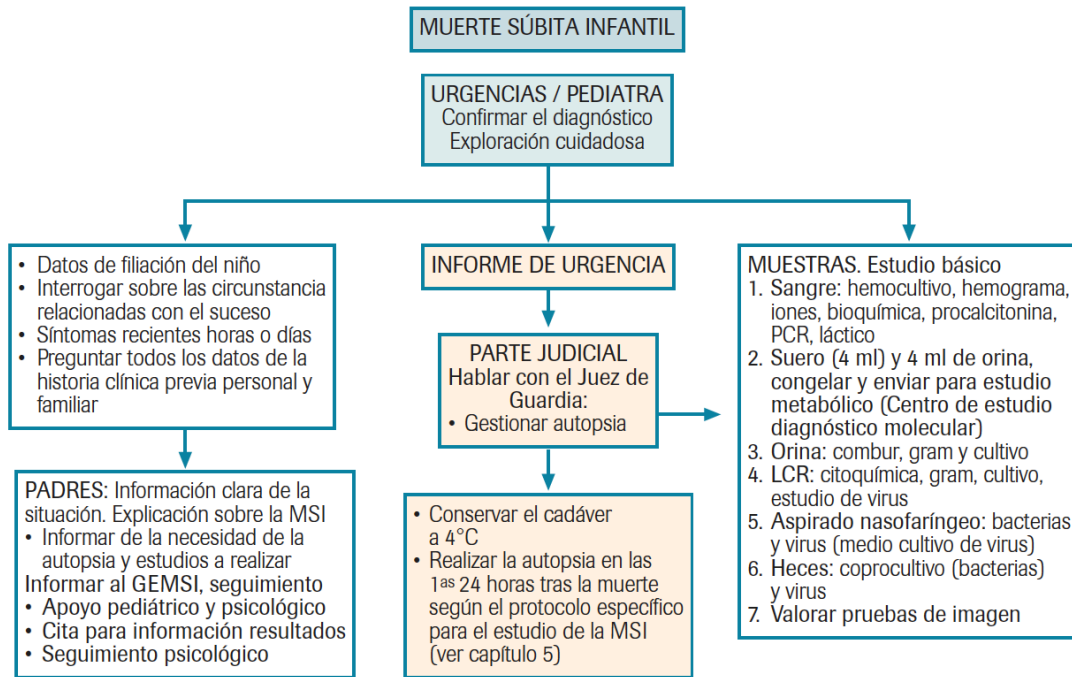
ANEXO 5. Protocolo de Recogida de Muestras

| Tipo de muestra | Cantidad | Tipo de análisis | Envase o medio a utilizar |
|--------------------|---------------|------------------|--|
| Pelo | Mechón 7mm | Toxicológico | Sobre de papel, marcando el extremo proximal y el distal (refrigerado) |
| Sangre periférica | 1,5 ml | Toxicológico | Tubo con fluoruro sódico y oxalato potásico |
| Sangre cardíaca | 1,5 ml | Toxicológico | Tubo con fluoruro sódico y oxalato potásico |
| Orina | 10 ml | Toxicológico | Tubo limpio sin conservantes |
| Bilis ó hígado | ≥ 2 ml | Toxicológico | Frasco limpio sin conservantes |
| Contenido gástrico | La totalidad | Toxicológico | Frasco limpio sin aditivos |
| Humor vítreo | ≥ 1 ml | Bioquímico | Tubo limpio sin conservantes |

*Toma de muestras para análisis toxicológicos y bioquímicos
Libro Blanco de la MSI-AEP.3ª Ed 2013*

| Tipo de muestra | Cantidad | Tipo de análisis | Envase o medio a utilizar |
|-----------------|-------------------|---------------------------|---|
| Piel | 1 cm ² | Estudio de metabolopatías | Frasco estéril con solución de ham o equivalente para cultivo celular |
| Sangre | 5 gotas | Estudio de metabolopatías | Tarjeta de cartón (Guthire card) |
| Orina | > 2 ml | Estudio de metabolopatías | Tubo limpio sin conservantes |

Toma de muestras para análisis metabólicos. Libro Blanco de la MSI-AEP.3ª Ed. 2013



GEMPSI: Grupo para el estudio y la prevención de la muerte súbita infantil de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Algoritmo de actuación en Urgencias hospitalarias. Libro Blanco de la MSI-AEP. 3ª Ed. 2013

ANEXO 6. Protocolo de Autopsia Medico Legal

1. Examen externo

| I. EXAMEN EXTERNO |
|---|
| Fecha y hora de la utopsia Sexo Raza Rigor mortis: distribución Livor mortis: distribución y si están fijas |
| II. PESOS Y MEDIDAS |
| Peso corporal Longitud total (cráneo-talón) Perímetro cefálico (occipito-frontal) Perímetro torácico (por mamillas) Perímetro abdominal (por ombligo) |
| III. ASPECTO GENERAL/DESARROLLO |
| Desarrollo normal Estado de nutrición: -Normal -Pobre -Obeso Hidratación (pliegue cutáneo, fontanelas, ojos, lengua): -Normal -Deshidratado -Edematoso Palidez Cianosis acra |
| IV. CABEZA |
| Configuración normal Cuero cabelludo y pelo normal Consistencia osea normal Otros |
| V. EVIDENCIA DE TRAUMA |
| Hematomas Laceraciones Abrasiones |

| |
|--|
| <p>Quemaduras</p> <p>Otros</p> |
| VI. INTERVENCIONES QUIRURGICAS |
| <p>Cicatrices</p> <p>Otros</p> |
| VII. EVIDENCIA DE RESUCITACIÓN |
| <p>Marcas faciales</p> <p>Abrasiones en labios</p> <p>Equimosis torácicas</p> <p>Ventosas de ECG</p> <p>Marcas de desfibrilación</p> <p>Venopunturas</p> <p>otros</p> |
| VIII. ANOMAXIAS CONGENITAS |
| <p>Externas</p> |
| IX. PARTES BLANDAS |
| <p>Ictericia</p> <p>Petequias</p> <p>Rash</p> <p>Marcas de nacimiento</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| X. OJOS |
| <p>Color</p> <p>Cataratas</p> <p>Posición anormal</p> <p>Conjuntiva anormal</p> <p>Petequias</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| XI. OREJAS |
| <p>Implantación baja</p> <p>Rotación anormal</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| XII. NARIZ |
| <p>Presencia de secreciones</p> <p>Configuración anormal</p> |

| |
|---|
| <p>Desviación del tabique</p> <p>Atresia coana derecha</p> <p>Atresia coana izquierda</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| XIII. BOCA |
| <p>Flemas, vomitos, secreciones</p> <p>Frenillo labial anormal</p> <p>Presencia de dientes:</p> <p>-Numero de arriba</p> <p>-Numero de abajo</p> |
| XIV. LENGUA |
| <p>Anormalmente larga</p> <p>Frenillo anormal</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| XV. PALADAR |
| <p>Hendido</p> <p>Arco prominente</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| XVI. MADIBULA |
| <p>Micrognatia</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| XVII. CUELLO |
| <p>Anormal</p> |
| XVIII. TORAX |
| <p>Anormal</p> |
| XIX. ABDOMEN |
| <p>Distendido</p> <p>Ombbligo anormal</p> <p>Hernias</p> <p>Otras lesiones</p> |
| XX. GENITALES EXTERNOS anormales |
| XXI. ANO anormal |
| XXII. EXTREMIDADES anormales |

2. Examen Interno

| |
|---|
| II.EXAMEN INTERNO |
| <p>Espesor del tejido subcutáneo 1 cm por debajo ombligo</p> <p>Enfisema subcutáneo</p> <p>Situs inversus</p> |
| II.CAVIDADES PLEURALES anormales |
| <p>Derrame, describir si existe</p> <p>-Derecho (ml)</p> <p>-Izquierdo (ml)</p> <p>Adherencias, otras alteraciones</p> |
| III.CAVIDAD PERICÁRDICA anormal |
| <p>Derrame, describir si existe (ml)</p> <p>Otras alteraciones</p> |
| IV.CAVIDAD PERITONEAL anormal |
| Derrame, escribir si existe |
| V.RETROPERITONEO anormal |
| VI.PETEQUIAS (indicar si dorsal o ventral) |
| <p>Pleura parietal</p> <p>-Derecha</p> <p>-Izquierda</p> <p>Pleura visceral</p> <p>-Derecha</p> <p>-Izquierda</p> <p>Pericardio</p> <p>Epicardio</p> <p>Timo</p> <p>Peritoneo Parietal</p> <p>Peritoneo Visceral</p> |
| VII.OBSTRUCCIÓN VÍAS AÉREAS SUPERIORES |
| <p>Cuerpo extraño</p> <p>Tapones de moco</p> <p>Otros</p> |
| VIII.HEMORRAGIA EN PARTES BLANDAS DEL CUELLO |
| IX.HUESO HIOIDES anormal |

3. Estudio microscópico

| | Siempre | Opcional |
|--|---------|----------|
| PIEL | | X |
| TIMO | X | |
| GLÁNDULA SALIVAL | X | |
| AMIGDALA | X | |
| LARINGE | | |
| -Epíglotis: vertical (con raiz de lengua) | X | |
| TRÁQUEA | | |
| -Corte transverso con glandula tiroides | X | |
| -Tercio medio | X | |
| BRONQUIOS con GL de carina | X | |
| PULMONES: total 9 | | |
| -Un bloque de LSD, LMD y LSL, respectivamente | X | |
| -Dos bloques de cada uno de los lóbulos inferiores | X | |
| -Hilios D y I | X | |
| CORAZÓN | | |
| -En sentido transversal de tercio medio (ambos ventrículos y tabique interventricular) | X | |
| -En sentido longitudinal bloque de la unión AV posterior de ambos ventrículos con el velo posterior de mitral y tricúspide, respectivamente, | X | |
| -Sistema de conducción (nodo SA, nodo AV, His y ramas) | X | |
| -Coronarias | X | |
| DIAFRAGMA + MUSCULOS PSOAS | X | |
| TUBO DIGESTIVO | | |
| -Esófago proximal (con transición faringe-esófago) | X | |
| -Esófagomedio y cardias | X | |
| -Cuerpo gástrico y píloro | X | |
| -Bloque con varios tramos de intestino delgado | X | |
| -Bloque con ciego y apéndice | X | |
| -Bloque con varias secciones del colon | X | |
| MESETERIO | X | |
| HÍGADO: Una sección de cada lóbulo en el mismo bloque | X | |
| MESETERIO | X | |

| | | |
|---|---|---|
| HÍGADO: una sección de cada lóbulo en el mismo bloque | X | |
| VESÍCULA BILIAR | | X |
| PÁNCREAS: cabeza con duodeno + cuerpo + cola en un bloque | X | |
| BAZO | X | |
| RIÑÓN Y SUPRARRENAL | | |
| Cada riñón en un bloque con la suprarrenal del mismo lado | X | |
| VEJIGA | | X |
| GENITALES | | X |
| UNIÓN COSTRO-CONDAL | X | |
| CUERPO VERTEBRAL | X | |
| SISTEMA NERVIOSO | | |
| Circunvolución frontal media | | X |
| -Sustancia blanca frontal periventricular | | X |
| -Lóbulo frontal (corteza cingular con cuerpo caloso | X | |
| -Estríado Anterior (cabeza caudado+putamen) | | X |
| -Ganglios basales (caudado y lenticular) | | X |
| -Tálamo | X | |
| -Hipocampo | X | |
| -Corteza parietal | | X |
| -Esplenio de cuerpo caloso | | X |
| -Corteza calcaría | X | |
| -Mesencéfalo | | X |
| -Protuberancia | X | |
| -Bulbo completo (tres-cuatro secciones que incluyan el núcleo arcuato en sus tres niveles) | X | |
| -Cerebelo (corteza) | X | |
| -Cerebelo (dentado) | | X |
| -Médula cervical | X | |
| -Duramadre | | X |
| -Médula espinal torácica y lumbar | | X |
| -Globo ocular con nervio óptico | | X |

Libro Blanco de la MSI-AEP.3ª Ed. 2013

ANEXO 7. Cuestionario para Padres Sobre Medidas Preventivas del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante

1. Indique cuál es su relación con el recién nacido o niño que actualmente está en el hospital:
 - a) Madre
 - b) Padre
 - c) Pareja de la madre.
 - d) Otro.

2. Indique su edad en años: _____

3. Indique su nivel de estudios:
 - a) Sin estudios.
 - b) Estudios primarios (EGB o similar).
 - c) Estudios secundarios (Bachillerato, Formación Profesional o similar).
 - d) Estudios superiores (Estudios universitarios o similares).

4. Indique su nacionalidad: _____

5. Indique el número de años que está residiendo en España: _____

6. Indique si tiene más hijos:
 - a) Sí.
 - b) No.

7. Indique en años las edades de sus otros hijos (si son gemelos ponga 2 veces la edad):
 - a) Edades de sus otros hijos: 1) _____ 2) _____ 3) _____ 4) _____ 5) _____
6) _____ 7) _____ 8) _____ 9) _____ 10) _____

8. Indique en qué posición o posiciones puso a dormir de bebés a sus hijos anteriores, preferentemente (puede indicar más de una):
 - a) Boca arriba.
 - b) Boca abajo.
 - c) De lado.
 - d) De cualquier manera, no le prestaba atención a la posición.
 - e) No sabe / No contesta.

9. ¿Ha oído hablar o ha leído algo sobre el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
 - a) Sí.
 - b) No.
 - c) No sabe/ No contesta.

10. En caso de haber recibido información sobre el Síndrome de muerte súbita del lactante ¿dónde la ha obtenido?
- En la prensa, radio, televisión, o internet.
 - A través de profesionales de la salud: Pediatra, Enfermera, Matrona, Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería en el Centro de Salud o el hospital.
 - A través de otros padres o amigos.
 - Por otros medios (especificar): _____
11. ¿Cuál cree que es la posición más recomendable para que el bebé duerma?
- Boca arriba.
 - De lado.
 - Boca abajo.
 - Boca arriba o de lado.
 - Boca abajo o de lado.
 - Boca arriba o boca abajo.
 - Es indiferente.
 - No sabe / No contesta.
12. ¿Cómo cree que debería ser el colchón sobre el que duerme un bebé?
- Blando.
 - Duro, firme.
 - Es indiferente, da igual cómo sea el colchón.
 - No sabe / No contesta.
13. ¿Cómo cree que debe ser la almohada para dormir el bebe?
- Blanda.
 - Dura y firme.
 - Es indiferente.
 - No se le debe poner almohada.
 - No sabe /No contesta.
14. ¿Cree que el tabaco tiene alguna influencia en el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
- No, aunque no es recomendable fumar durante el embarazo ni después delante del niño.
 - Fumar durante el embarazo sí, pero fumar después delante del niño no influye.
 - Sí. Fumar en el embarazo o después delante del niño aumentan el riesgo.
 - No sabe/ No contesta.
15. ¿Cree que el alcohol u otras drogas tienen alguna influencia en el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
- No, aunque no es recomendable tomar alcohol u otras drogas durante el embarazo.
 - Si, tomar alcohol/drogas durante el embarazo puede influir en el Síndrome de la Muerte Súbita.
 - Es indiferente, influye igual tomar alcohol/drogas, como no tomarlo durante el embarazo.
 - No sabe/ No contesta.

16. Respecto al chupete ¿cree que aumenta el riesgo de Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
- Usar el chupete durante el sueño sí aumenta el riesgo.
 - Usar el chupete durante el sueño protege contra la muerte súbita.
 - El uso del chupete no influye para nada.
 - No sabe/ No contesta.
17. Respecto a la lactancia materna, ¿cree que tiene alguna influencia sobre el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
- No, aunque es recomendable alimentar a los bebés con leche materna.
 - Si, la alimentación con lactancia materna protege de la muerte súbita.
 - Es indiferente el tipo de alimentación que tome tanto lactancia materna como fórmula adaptada.
 - No sabe/ No contesta.
18. ¿Cree que la temperatura de la habitación influye en el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
- Sí. Es recomendable que la temperatura sea alta, que el niño esté caliente cuando se le toque.
 - Sí. Es recomendable evitar las temperaturas altas, pues el sobrecalentamiento aumenta el riesgo de muerte súbita.
 - Es indiferente. La temperatura no influye en la muerte súbita del lactante.
 - No sabe / No contesta.
19. ¿Cree que el exceso de ropa durante el sueño tiene alguna influencia en el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
- Sí. Es recomendable que se abrigue bastante, que el niño esté caliente cuando se le toque.
 - Sí. Es recomendable no abrigarlo demasiado, pues el sobrecalentamiento aumenta el riesgo de muerte súbita.
 - Es indiferente. La cantidad de ropa que se le ponga al bebé no influye en la muerte súbita del lactante.
 - No sabe / No contesta.
20. ¿Cree que el compartir el bebé la cama con los adultos influye en el Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante?
- Sí. Compartir la cama con los padres les protege contra la muerte súbita.
 - Sí. Compartir la cama aumenta el riesgo de muerte súbita.
 - No tiene influencia.
 - No sabe / no contesta.

