



La síndrome de la mort sobtada del lactant: dades i interrogants

J. VIDAL BOTA

Servei de Pediatria. Hospital "Arnau de Vilanova". Facultat de Medicina. Estudi General de Lleida.

RESUM:

Després de revisar els estudis causals i fisiopatològics més rellevants sobre la síndrome de la mort sobtada del lactant (SMSL), s'exposa el nostre concepte actual del quadre.

Paraules clau: Mort sobtada. Apnea. Síndrome de la mort sobtada del lactant (SMSL).

RESUMEN:

Tras revisar los estudios causales y fisiopatológicos más relevantes acerca del síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL), se expone nuestro concepto actual del cuadro.

Palabras clave: Muerte súbita. Apnea. Síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL).

SUMMARY:

A review is made on causes and the main physiopathologic aspects of sudden infant death syndrome (SIDS), in order to understand current hypothesis about this condition.

Key Words: Sudden death. Apnea. Sudden infant death syndrome (SIDS).

La mort sobtada i inexplicada d'un infant és un fet relativament freqüent. A totes les estadístiques vitals es consigna com una causa importantíssima de mort en les primeres edats de la vida.

PRIMERES ETAPES

A un període de presa de consciència del problema va seguir, els anys 70, l'estudi, a partir de sèries cada cop més nombroses, de les circumstàncies epidemiològiques i de l'anatomia patològica dels casos.

Aviat havia de quedar en evidència la nostra ignorància sobre les causes i els mecanismes implicats en la fatal evolució d'aquestes criatures, i es va mantenir vigent la definició del quadre donada el 1969 amb ocasió d'una Conferència Internacional sobre la síndrome de la mort sobtada del lactant (SMSL) celebrada a Seattle (Estat Units): mort sobtada d'un lactant o nen petit, inesperada per l'historial clínic i inexplicada per la necròpsia.

Els nous coneixements sobre la síndrome van portar finalment a la seva inclusió, el 1976, en la Classificació Internacional de les Malalties. Van proporcionar, alhora, una bona base per procedir a un pla d'investigació a nivell mundial, dirigit a posar en clar els condicionants etiopatogènics del quadre.

SMSL I APNEES DEL LACTANT

Possiblement va ser Guntheroth qui, el 1963, va suggerir per primer cop la possible identitat

etiopatogènica de la SMSL amb els quadres d'apnea severa i bradicàrdia ocorreguts en infants aparentment sans, accidents que hom va començar a denominar "episodis proxims a la SMSL" ("near missing sudden infant death syndrome episodes").

Aquesta interrelació resultaria decisiva, sobretot des que el 1972 un altre pediatre nord-americà, Steinschneider.¹⁷, va registrar un patró anòmal d'apnees del son en infants afectats de "near-miss SIDS", i va comunicar la mort d'alguns d'ells, ocorreguda posteriorment de manera sobtada. Steinschneider va presentar les seves troballes com una via per a la identificació precoç dels infants en situació de major risc per a la SMSL.

Així, de manera paral·lela als estudis sobre els mecanismes letals de la SMSL, han merescut cada vegada una més gran atenció els sistemes de detecció d'infants en perill de patir-la, i també llur tractament.

UN PROCÉS MULTIFACTORIAL

En la SMSL coincideixen diversos determinants. Uns són de tipus endogen (edat específica, relació amb el son, etc.) i suggereixen l'existència d'un període crític o sensible de susceptibilitat. Altres factors són exògens (predomini estacional, factors materns, etc.) i reforcen la concepció multifactorial del quadre.

Es clar que trastorns incapaços per ells mateixos de revestir gravetat letal poden potenciar-se mútuament i produir finalment una desestabilització del sistema cardiorespiratori. Si aquest és incapaç de recuperar-se adequadament, sobrevindrà la mort.

Perquè passi això, a més de coincidir amb una fase crítica del desenvolupament, sembla indispensable que hi hagi trastorns orgànics previs. Quelcom d'això ens suggereixen les troballes anatomopatològiques més recents. Quins són aquests trastorns?

LA CONFERÈNCIA DE BALTIMORE

Per respondre aquesta pregunta es va creure convenient coordinar esforços a nivell internacional, a fi de comprovar cadascuna de les diverses hipòtesis que intentaven explicar el quadre, i que es referien a òrgans i sistemes molt diversos.

Els resultats van ser exposats en una Conferència que va tenir lloc a Baltimore el 1982. A continuació mencionarem uns quants estudis més rellevants.

Dèficit de vitamina B₁

Els esters fosfòrics de la tiamina (vitamina B₁), a més d'intervenir en el metabolisme intermediari, ho fan a nivell del teixit nerviós, en la funció de la membrana i en la conducció nerviosa (funció neurofisiològica).

Des de 1958 és coneguda la relació de la malaltia de Leigh (en la qual es dona una absència de trifosfat de tiamina en el teixit nerviós) amb la mort sobtada en la lactància. I, des de 1972, la seva associació a quadres d'apnea de son. S'han pogut comprovar, a més, alteracions en el sistema nerviós vegetatiu en situacions experimentals de dèficit de tiamina.

Tanmateix, diversos estudis fets sobre aquesta vitamina han fracassat en el seu intent d'assignar-li un paper en la SMSL. I el mateix passa amb altres compostos vitamínics investigats (vitamines D, C, E; biotina).

Hipoglucèmia i SMSL

La valoració dels nivells d'insulina, i també els de glucosa a la sang o a l'humor vitri, ha resultat normal en infants morts de SMSL.

Per bé que s'ha assenyalat la disminució de l'enzim fosfoenolpirúvic carboxiquinasa al fetge, diversos estudis (per exemple la demostració de quantitats significatives de glucogen hepàtic en els infants deficitaris en l'esmentat enzim) descarten un trastorn de la gluconeogènesi.

Alteracions hormonals

A la taula I es resumeixen diverses determinacions hormonals fetes en criatures mortes de SMSL que semblen descartar la intervenció de les esmentades hormones en la gènesi del quadre^{12, 2}.

Hi ha proves que els nivells elevats de T_3 trobats en aquests infants havien romàs alts des de molt abans de l'episodi terminal. Per això s'ha assenyalat la seva possible utilitat com a marcador diagnòstic de la SMSL.

Transtorn neuroendocrí

Kuich i Zimmerman⁹ van postular un augment d'endorfines com a mecanisme productor d'una disfunció del SNC, la qual conduiria a inestabilitat tèrmica i a anomalies del patró respiratori. La troballa d'un augment de metabolits de l'encefalina en el SNC (Kuich, 1982) no va ser confirmada per altres autors. Tanmateix, estudiant nens afectats d'apnees, Orłowski¹³ va demostrar un augment de betaendorfines en el LCR (1982).

Alguns autors han descrit transtorns en el metabolisme de les catecolamines en el SNC (Ozand, 1983).¹⁴

Infecció i transtorns immunològics

Pel que fa als diversos agents microbians, queda sense explicar una pretesa relació amb la SMSL de quadres de sepsi, gastroenteritis, otitis mitjana, quadres mixtos per virus i bacteries, etc. Tot i que s'han aïllat molt diversos virus i bacteries com Cl. Botulinum o Cl. Dificile,¹ no es va poder demostrar el seu paper causal en la mort d'aquests infants.

COR I SMSL

En infants considerats de risc per a SMSL s'han comprovat valors elevats de freqüència cardíaca, i també disminució de la variabilitat batec-batec.^{4, 10}

D'altra banda, estudiant lactants afectats de quadres d'hipertonia vagal paroxística (HVP), Lucet¹¹ va assenyalar la seva evolució freqüent a SMSL, i també una més gran incidència de HVP en germans de nens morts de SMSL. Per mitjà de registres de Holter de 24 hores en infants afectats d'apnees per HVP, aquest autor va demostrar l'existència d'aritmies cardíques i aturades sinusals, especialment durant el son, i ocasionalment simptomàtiques.

En els primers mesos de la vida, i coincidint amb l'edat de presentació de la SMSL, es produeix un allargament de l'interval QTc de l'ECG de manera fisiològica i transitòria, indicant una tendència a una menor estabilitat elèctrica del cor. Schwartz va comprovar un allargament encara superior del QTc en els tres infants que, d'entre 2.000 lactants controlats, van morir de SMSL posteriorment. En uns altres dos, que van morir per causa diferent durant el primer any, l'interval es trobava en els límits normals.^{15, 16}

Tant l'allargament del QT com el seu escurçament, assenyalat per alguns autors, són signes de desequilibri autonòmic. Es possible que el to vagal sigui un factor d'importància en la producció de la SMSL.



APNEA REFLEXA

S'ha observat que el reflux gastroesofàgic és un fenomen freqüent en infants afectats d'apnees inexplicades.⁷

Això planteja la participació dels reflexos laringis d'apnea (quimioreflex i mecanoreflex) en la gènesi dels quadres d'apnea del lactant i en la SMSL.¹⁸ Resulta significatiu el fet que la major part de les apnees observades en clínica són de tipus obstructiu o mixtes: es pot observar amb freqüència una fase terminal obstructiva, caracteritzada per esforços respiratoris no acompanyats de flux aeri.

El sistema del quimioreflex laringi, amb punt de partida en receptors laringis i mitjançat pel nervi laringi superior, és capaç d'anul·lar els mecanismes centrals i perifèrics que dirigeixen la respiració. Una via similar és seguida en el reflex provocat per estimulació mecànica.⁸

Aquests reflexos depenen, en la seva intensitat, de l'edat, i són molt més accentuats en el nouat i lactant; i també de l'estat vigília-son. Han estat estudiats àmpliament en animals, i han estat observats en infants pre-terme, i de vegades han pogut originar la mort per apnea prolongada.²⁰

HIPÒTESI ACTUAL: TRASTORNS DELS MECANISMES CENTRALS DE CONTROL CARDIORESPIRATORI

Actualment s'atribueix el quadre, des del punt de vista fisiopatològic, a una alteració dels mecanismes centrals que controlen la respiració i la funció cardíaca, a nivell del tronc cerebral⁶ (figura 1).

Aquests mecanismes són complexos i impliquen múltiples components que s'influeixen mútuament. Les nostres deficiències en el coneixements d'aquests processos serien així responsables de les dificultats que existeixen per identificar prospectivament els infants que es moriran per aquest quadre.

Els estudis que exploren aquesta hipòtesi han identificat diverses alteracions en grups considerats de major risc de SMSL. Algunes es refereixen a alteracions en el patró respiratori:³ apnea prolongada durant el son, i una taxa augmentada de pauses respiratòries breus o de respiració periòdica. Altres es relacionen amb una resposta deficient a situacions d'hipòxia i hipercàpnia; baixa sensibilitat dels quimioreceptors¹⁹ i escassa capacitat d'aquestes situacions per despertar del son.⁵

Juntament a això, ja queden referides anteriorment diverses manifestacions de disfunció del sistema nerviós vegetatiu amb alteracions del to simpàtic o parasimpàtic, indicatives d'una probable alteració a nivell del tronc cerebral, que afecta tant el sistema respiratori com el cardiovascular.

Es interessant fer notar la major amplitud d'aquesta hipòtesi respiratòria (o cardiores-

TAULA 1.
Valors de diverses hormones en la SMSL
ESTUDIS HORMONALS

Insulina	(Naeye, 1980)	reserves normals
Cortisol	(Naeye, 1980)	normal o elevat
HGH	(Naeye, 1980)	normal
TSH	(Naeye, 1980)	normal
T ₃	(Chacón i Tyldon, 1981 ..	elevat (de forma prolongada)

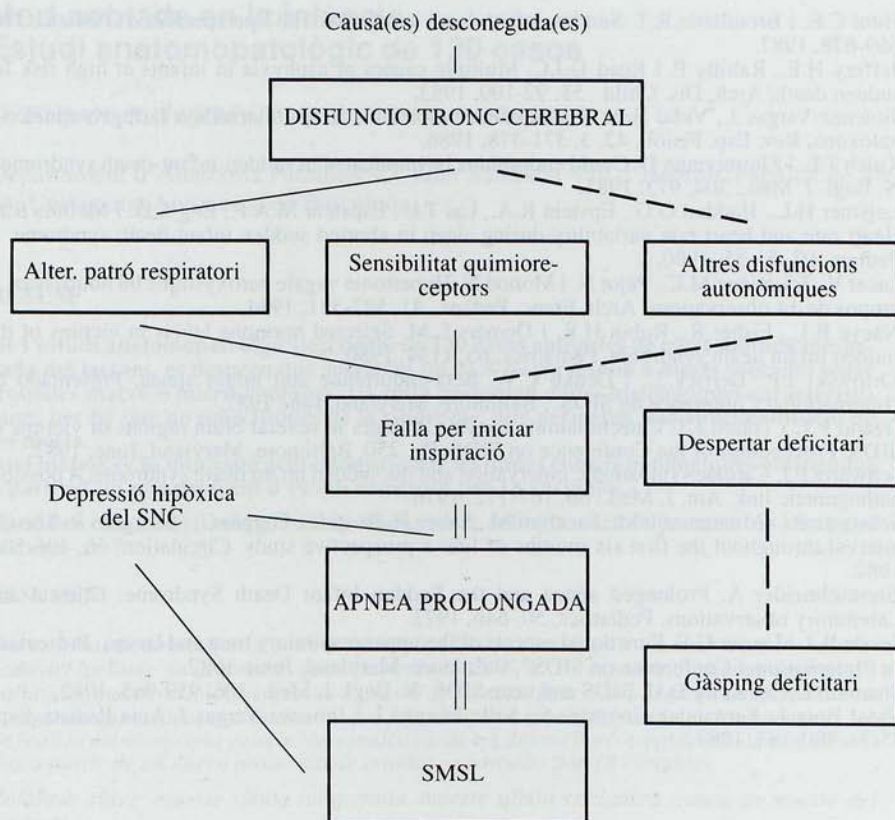


Fig 1. Hipòtesi cardiorespiratòria de la SMSL (adaptat de Hunt i Brouillette. J. Pediatr., 110, 1987).

piratòria) respecte a la hipòtesi de l'apnea. Per bé que diversos fets s'oposen a la validesa d'aquesta darrera per a molts casos de SMSL (així l'absència d'apnees prèvies en la majoria de quadres de SMSL, o la falta d'especificitat del pneumograma per discriminar amb seguretat tots els infants de risc), no és l'apnea l'únic factor implicat: també els trastorns dels quimiorreceptors i la disfunció vegetativa poden, juntament amb el trastorn en el despertar-se, trobar-se en la base fisiopatològica de la síndrome (Hunt i Brouillette, 1987).

BIBLIOGRAFIA

1. Arnon S.S., Midura T.F., Damus K., Wood R.M. i Chin J. Intestinal infection and toxin production by *Clostridium botulinum* as one cause of sudden infant death syndrome. *Lancet*, 1, 1273-1277, 1978.
2. Chacón M. i Tildon J.T. Elevated levels of triiodothyronine in victims of sudden infant death syndrome. *J. Ped.*, 99, 758, 1981.
3. Guilleminault C., Peraïta R., Souquet M. i Dement W.C. Apneas during sleep in infants: possible relationship with SIDS. *Science*, 120, 677-679, 1975.
4. Harper R.M., Leake B., Hoppenbrowers T., Sterman M.B., McGinty D.J. i Hodgman J. Polygraphic studies of normal infants and infants at risk for the sudden infant death syndrome: Heart rate and heart rate variability as a function of state. *Pediatr. Res.*, 12, 778-782, 1978.
5. Hunt C.E., McKulloch K. i Brouillette R.T. Diminished hypoxic ventilatory responses in near-miss sudden infant death syndrome. *J. Appl. Physiol.*, 50, 1313, 1981.

6. Hunt C.E. i Brouillette R.T. Sudden infant death syndrome: 1987 perspective. *J. Pediatr.*, 110, 669-678, 1987.
7. Jeffery H.E., Rahilly P. i Read D.J.C. Multiple causes of asphyxia in infants at high risk for sudden death. *Arch. Dis. Child.*, 58, 92-100, 1983.
8. Jimenez-Vargas J., Vidal Bota J. i Fernández Gonzales S. Quimiorreflejo laríngeo apneico y naloxona. *Rev. Esp. Fisiol.*, 42, 3, 371-378, 1986.
9. Kuich T.E. i Zimmerman D. Could endorphins be implicated in sudden-infant-death syndrome?. *N. Engl. J. Med.*, 304, 973, 1981.
10. Leistner H.L., Haddad G.G., Epstein R.A., Lai T.L., Epstein M.A.F., Eng S.D. i Mellins R.B. Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome. *J. Pediatr.*, 97, 51-55, 1980.
11. Lucet V., Toumieux M.C., Pajot N. i Monod N. Hypertonie vagale paroxystique du nourrisson. A propos de 14 observations. *Arch. Franc. Pediatr.*, 41, 527-531, 1984.
12. Naeye R.L., Fisher R., Rubin H.R. i Demers L.M. Selected hormone levels in victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 65, 1134, 1980.
13. Orlowski J.P., Derrick L. i Denko C.W. Beta-endorphine and infant apnea. Presentado en "International Conference on SIDS", Baltimore, Maryland, June 1982.
14. Ozand P.T. i Tildon J.T. Catecholamine enzyme changes in several brain regions of victims of SIDS. *Proceedings of the Conference on SIDS*. Pg. 250. Baltimore, Maryland, June, 1982.
15. Schwartz P.J. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am. J. Med.*, 60, 167-172, 1976.
16. Schwartz P.J., Montemerlo M., Facchini M., Salice P., Rosti D., Poggio G. i Giorgetti R. The QT interval throughout the first six months of life: a prospective study. *Circulation*, 66, 496-501, 1982.
17. Steinschneider A. Prolonged apnea and the Sudden Infant Death Syndrome: Clinical and Laboratory observations. *Pediatrics*, 50, 646, 1972.
18. Sessle B.J. i Lucier G.E. Functional aspects of the upper respiratory tract and larynx. Presentado en "International Conference on SIDS", Baltimore, Maryland, Junio 1982.
19. Shannon D.C. i Kelly D.H. SIDS and near-SIDS. *N. Engl. J. Med.*, 306, 959-965, 1982.
20. Vidal Bota J., Fernández Gonzalez S., Villa Elizaga I. i Jimenez-Vargas J. *Acta Pediatr. Esp.*, 45(7), 380-383, 1987.