

# CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA EL ENTENDIMIENTO DEL SÍNDROME DE MUERTE SUBITA DEL LACTANTE

*José Henry Osorio\**

Recibido en julio 16 de 2007, aceptado en agosto 31 de 2007

## **Resumen**

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) es un desorden complejo y multifactorial, sobre el cual no están plenamente entendidas sus causas. Avances recientes en investigación relacionada con genética molecular y patofisiología desarrollada en víctimas de este síndrome, muestran que este, como todas las demás condiciones humanas en salud y enfermedad, representa la confluencia de factores de riesgo ambientales específicos que interactúan con vías metabólicas complejas. La presente revisión analiza las condiciones generales necesarias para comprender este síndrome.

## **Palabras clave**

Síndrome de muerte súbita del lactante, SMSL, Metabolismo, Factores de riesgo.

## **SPECIFIC CONSIDERATIONS FOR UNDERSTANDING THE SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME**

## **Abstract**

Sudden infant death syndrome (SIDS) is a complex, multifactorial disorder, the cause of which is still not fully understood. Recent advances in research related to molecular genetics and pathophysiology performed in victims of SIDS show that this, like all other human conditions in health and disease represents the confluence of specific environmental risk factors interacting in complex metabolic ways. The present review analyses the general conditions needed to understand this syndrome.

## **Key words**

Sudden infant death syndrome, SIDS, Metabolism, Risk factors.

\* Profesor Titular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.  
E-mail: jose.osorio\_o@ucaldas.edu.co

## CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS PARA O ENTENDIMENTO DO SÍNDROME DE MORTE SUBITA DO LACTANTE

### Resumo

A síndrome de morte súbita do lactante (SMSL) é uma desordem complexo e multifatorial, sobre o qual não estão plenamente entendidas suas causas. Avanços recentes em investigação relacionada com genética molecular e patofisiológica desenvolvida em vítimas desta síndrome mostram que este, como todas as demais condições humanas em saúde e enfermidade, representa a influencia de fatores de risco ambientais específicas que interatuam com vias metabólicas complexas. A presente revisão análise as condições gerais necessárias para compreender este síndrome.

### Palavras chave

Síndrome de morte súbita do lactante, súbita do lactante, SMSL, Metabolismo, Fatores de risco.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), puede definirse como la muerte inesperada de un niño menor de un año de edad, que permanece sin explicación después de una investigación minuciosa, incluyendo el examen del lugar de la muerte, la revisión de la historia clínica y una necropsia rigurosa (1), aunque existen controversias relacionadas con esta definición (2,3,4).

Hasta la década de los 90, su incidencia oscilaba entre un 1 y 3 por mil recién nacidos vivos, en países occidentales y hasta un 7 por mil en Australia y Nueva Zelanda (5,6). Siendo los factores epidemiológicos más relacionados con este síndrome, los siguientes: posición prona al dormir, el calor excesivo de la cuna y la habitación del niño y las superficies blandas, y el consumo de tabaco durante el embarazo (7,8). En términos de porcentaje alrededor del 80 % de las muertes ocurre entre el primer y sexto mes. Entre los 6 y 12 meses ocurre el 20 % restante. La implementación de ciertas medidas, como el cambio de la postura de los niños al dormir, de prono a supino, han disminuido esa incidencia hasta en un 50% (9,10,11,12). Actualmente y como consecuencia de las indicaciones de hacer dormir al lactante boca arriba, la incidencia se redujo a menos de 1 por

cada 1.000 recién nacidos vivos, siendo alrededor del 60 % varones y un 40 % mujeres (13).

Se dan explicaciones fisiopatológicas a los factores relacionados con este síndrome, que van desde la postulación de la hipercarbia e hipoxia, generadas al dormir con la cara apoyada en la almohada, hasta las alteraciones en los quimiorreflejos laríngeos (14,15), pasando las más antiguamente postuladas, como son las infecciones respiratorias agudas y el reflujo gastroesofágico (16).

Entre los principales mecanismos fisiológicos que tratan de explicar el SMSL se encuentran la hipoxia súbita (por ejemplo causada por una infección respiratoria) (17), convulsiones epilépticas inducidas por hipoxemia (18), hipoglicemia a consecuencia de una enfermedad metabólica (19), arritmia maligna causada por el síndrome Q-T largo (20), y sofocación accidental o intencional (21).

### Modelo del triple riesgo

Algunos estudios postulan que la epidemiología del SMSL se basa en la presentación de un lactante vulnerable, definido como un lactante que posee un defecto o anomalía subyacente e inaparente, tal cual sería una anomalía en zonas del

sistema nervioso responsables de la respiración y la frecuencia cardíaca, pero perteneciente al denominado “Modelo de Triple riesgo”, el cual tiene en cuenta otros dos factores como son: estar en la etapa crítica del desarrollo, es decir, en los primeros seis meses de vida con un crecimiento rápido y un cambio en el control del equilibrio fisiológico. Sobre todo en los modelos del sueño y del despertar o variaciones en la respiración, en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial y en la temperatura del organismo, así como factores externos de estrés tales como la posición boca abajo para dormir, la exposición al humo del cigarrillo, o una infección de las vías aéreas superiores que no pueda superar el lactante vulnerable y puedan causarle la muerte (22).

De acuerdo con este modelo, debe haber interacción entre los tres elementos, para que se produzca la muerte súbita e inesperada. La vulnerabilidad entonces no podría ser detectada hasta que el niño ingresa en esta etapa crítica del desarrollo y se ve expuesto a los factores externos de estrés, sin embargo existen numéricamente muchas más razones (factores de riesgo) que tratan de explicar este síndrome, como puede apreciarse en los apartes siguientes.

### **Implicaciones fisiopatológicas relacionadas con el sistema respiratorio**

Por ser el sistema respiratorio uno de los más señalados como implicados en el SMSL, dentro de los múltiples estudios disponibles, se cuenta con el de Scout y colaboradores (23), que en 1978 postularon que algunas muertes en la cuna podrían ser el resultado del desarrollo de bronquiolitis, lo que llevaba a la muerte antes de la aparición de síntomas relacionados con enfermedad severa. Con frecuencia, los niños afectados de SMSL, presentan evidencias de inflamación de las vías aéreas (24,25,26,26). Algunos marcadores sugieren en este mismo grupo, una respuesta aguda a infección pulmonar, tales como infiltrados inflamatorios

peribronquiales, incremento de inmunoglobulinas en traquea y pulmones, altos niveles de citoquinas en pulmones (IL-4, IL-5, IL-10), así como gran activación de células T (27,28,29). Hasta un 80% de los exámenes postmortem en víctimas del SMLM muestran hemorragias petequiales en pleura visceral (30), lo que sugiere una combinación de infección e hipoxia (31). Dentro de los agentes etiológicos que afectan el sistema respiratorio, asociados con SIDS han sido encontrados en su gran mayoría, en diferente proporción diferentes virus (Sincitial respiratorio, Influenza, Rinovirus, Adenovirus, Citomegalovirus), reportados en estudios de tipo casos y controles desde 1966 hasta 1993 (32,33,34,35,36,37).

Con base en esta relación, se sugieren varias hipótesis patológicas e inmunológicas como son: La liberación de citoquinas desde los eosinófilos, lo que conlleva a una respuesta anormal de las vías aéreas y a edema pulmonar (38), Liberación de interleukina I y alfa interferón, lo que conlleva a depresión de las neuronas del centro respiratorio en el tallo cerebral (39,40), provisión de una vía de entrada para toxinas bacterianas lo que genera endotoxemia, como resultado de la inflamación de las vías aéreas, destacando el *Staphylococcus aureus*, como el ejemplo más probable de germen que toma ventaja en tejidos previamente inflamados (41,42), estimulación de quimiorreceptores laríngeos (43), y disfunción de quimiorreceptores periféricos, tales como los cuerpos neuroepiteliales, involucrados en el control automático de la respiración (44).

Debe tenerse en cuenta que estas hipótesis están directamente relacionadas con los denominados cambios de temperatura (períodos fríos) (45,46) y la presencia de infecciones respiratorias previas (47,48), así como otros factores de riesgo comunes a un alto porcentaje de víctimas de este síndrome (consumo de cigarrillo por parte de los padres, grupo socioeconómico, origen étnico, bajo peso al nacer, nacimientos pretérmino, madres muy jóvenes, embarazos en madres solteras, género y lactancia materna (49).

### Factores ambientales asociados con riesgo incrementado de SMSL

Dentro de los factores ambientales relacionados con SIDS, cabe tener en cuenta dos grandes clasificaciones. En la primera, los factores de riesgo se conocen como antenatales o relacionados con el embarazo y entre ellos destacan el hábito de fumar en las madres (50), consumo de alcohol (especialmente periconcepcionalmente y durante el primer trimestre del embarazo) (51,52,53), consumo de drogas ilegales (especialmente opiáceos (54,55), control prenatal inadecuado (56,57), bajo nivel socioeconómico (58), madres muy jóvenes, (59) embarazos en madres solteras (60), bajo nivel educativo de los padres (61), alto número de partos (62), intervalos cortos entre embarazos (63), hipoxia intrauterina (64), retardo en el crecimiento fetal (65). En la segunda, los factores están relacionados directamente con el niño como son: corta edad (entre 2 y 4 meses de edad promedio de máxima mortalidad) (66), sexo masculino (67), raza/grupo étnico (68,69), no uso del “chupete” para dormir (70,71), bebés prematuros (72), posición prona al dormir (73,74,75,76,77), reciente enfermedad febril (78), exposición al humo del cigarrillo (79), colchones o superficies para dormir demasiado blandas (80), estrés térmico, sobrecalentamiento del ambiente donde el niño duerme (81), cara cubierta por ropa de cama (82), compartir la cama con padres o hermanos u otro tipo de personas (83,84,85), dormir en un cuarto aparte de el de los padres (86) y ambientes muy fríos (invierno), así como la falta de calefacción en estos ambientes (87).

### Factores de riesgo genético y metabólico

Múltiples investigaciones tratan de explicar el SMSL con base en disfunciones orgánicas tales como las alteraciones del ritmo cardíaco y el síndrome del QT largo, describiendo mutaciones en varios genes codificadores de las sub-unidades estructurales de los canales del sodio y potasio del corazón

en familias con el síndrome (88), alteraciones en la región promotora del gen transportador de serotonina (89,90,91,92), problemas del desarrollo del sistema nervioso autónomo (93), problemas en el gen del complemento C4 y de la interleukina 10, con incremento en el riesgo de infección e inflamación, así como alteraciones neurológicas, procesos hemorrágicos debidos a malformaciones anatómicas y trastornos de la coagulación (94).

Actualmente, se responsabiliza también a los trastornos metabólicos como posible causa fundamental del SMSL, siendo reportadas algunas entidades como: alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial, aciduria dicarboxílica, aciduria etilmalónica, aciduria metilmalónica, aciduria propiónica, aciduria isovalérica, glucogenosis tipo I, galactosemia, fructosemia, enfermedad de Wolman, homocistinuria, trastornos del ciclo de la urea, acidosis lácticas (biotinidasa, piruvato deshidrogenasa) y trastornos de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos entre otras (95,95,97,98).

De las entidades metabólicas anteriormente mencionadas, los trastornos de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, son los más implicados, estando relacionadas con el SMSL las siguientes deficiencias enzimáticas: transportador de carnitina (OCTN2) carnitina/acilcarnitina translocasa, carnitina palmitoiltransferasa II, varias acil-CoA deshidrogenasas, 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga y la proteína trifuncional, así como las múltiples acil-CoA deshidrogenasas (99,100).

### CONCLUSIÓN

La multifactorialidad del SMSL hace que cada vez se diseñen más estudios tratando de explicar este síndrome, pero debe tenerse en cuenta ante todo que la interacción entre los factores genéticos y los factores ambientales, genera una regulación autonómica insuficiente que desencadena el SMSL.

Cabe anotar además que existe un grupo especial, denominado “niños con riesgo incrementado de sufrir SMSL”, el cual incluye todos aquellos niños que han sufrido algún evento aparentemente amenazador para su vida, dentro de los cuales, la observación más común es la presentación de cianosis o cambios súbitos en el color, además niños que nazcan en familias con antecedentes de SMSL nacidos pretérmino (101,102).

En nuestras poblaciones comenzamos a conocer casos aislados de posibles familias que presentan este síndrome posiblemente debido a alteraciones en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, por eso es de capital importancia apoyar la investigación en ciencias básicas y básico-clínicas con miras a generar aportes tendientes al planteamiento de hipótesis de fisiopatología, para que se tenga en el futuro una explicación de este síndrome, cambiando radicalmente su definición e incrementando su prevención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;11:677-684.
2. Limerick SR, Bacon CJ. Terminology used by pathologists in the reporting on sudden infant deaths. *J Clin Pathol* 2004; 57:309-11.
3. Beckwith JB. Defining the sudden death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:286-290.
4. Byard RW, Marshall D. An audit of the use of definitions of sudden infant death syndrome (SIDS). *J Forensic Legal Med* 2007; 14:68-73.
5. Hoffman HJ, Hillman LS. Epidemiología del síndrome de muerte súbita del lactante: factores de riesgo maternos, neonatales y posneonatales. *Ciencias de perinatología. Apnea y muerte súbita del lactante.* 1992;4:721-743.
6. Byard RW. Sudden infant death syndrome. In: *Sudden death in infancy, childhood and adolescence.* 2nd Edition. Cambridge: Cambridge. University Press: 2004.489-575
7. Taylor JA, Sanderson M. A re-examination of the risk factors for the sudden death síndrome. *J Pediatr* 1995;126: 887-891.
8. Henderson-Smart DJ, Ponsonby AL, Murphy E. Reducing the risk of sudden infant death syndrome: a review of scientific literature. *J Pediatr Child Health* 1998;34:213-219.
9. Beal SM, Finch CF. An overview of retrospective case-control studies investigating the relationship between prone sleeping position and SIDS. *J Pediatr Child Health* 1991; 27: 334.
10. Dwyer T, Ponsonby AL, Blizzard L, Newman NM, Cochrane JA. Prospective cohort study of prone sleeping position and sudden infant death syndrome. *Lancet* 1991; 337: 1244.
11. Olivera JE, Olmedo F, Sanchez F. Cambio de postura y disminución de la tasa de mortalidad por muerte súbita infantil en Navarra. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 161-166.
12. American Academy of Pediatrics Task Force on Infant Sleep Position and SIDS. Changing concepts on sudden infant death syndrome: implications for infant for infant sleeping environment and sleep position (RE9946). *Pediatrics* 2000; 105:650-656.
13. Hall KL, Zalman B. Evaluation and management of apparent life-threatening events in children. *Am Fam Physician* 2005; 15:2301-2308.
14. Ponsonby AL, Dwyer T, Gibbons LE, Cochrane JA, Wang YG. Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with prone position. *N Engl J Med* 1993; 329: 377-382.
15. Jeffery HE, Megevand A, Page HD. Why the prone position is a risk factor for sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1999; 104: 263- 269.
16. Kahn A. Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. *Eur J Pediatr* 2004;163:108-115.
17. Southall DP, Samuels MP, Talbert DG. Recurrent cyanotic episodes with severe hypoxaemia and intrapulmonary shunting: a mechanism for sudden death. *Arch Dis Child* 1990; 65: 953-961.
18. Hewertson J, Poets CF, Samuels MP, Boyd SG, Neville BGR, Southall D. Epileptic seizure-induced hypoxemia in infants with apparent life threatening events. *Pediatrics* 1994;94:148-156.
19. Howat AJ, Bennet MJ, Variend S, Shaw L, Engel PC. Defects of Metabolism of fatty acids in the sudden infant death syndrome. *BMJ* 1986;290:1771- 1773.
20. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-1714.
21. Firstman R, Talan J. SIDS and infanticide. In: Byard RW, Krous HF (eds). *Sudden Infant Death*



- Syndrome. Problems, Progress and Possibilities. London: Arnold: 2001. 291–300.
22. Rognum TO, Saugstad OD. Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understanding of the death mechanism. *Acta Paediatr* 1993; 389(Suppl.): 82–85.
  23. Scott DJ, Gardner PS, McQuillin, Stanton AN, Downham MAPS. Respiratory viruses and cot death. *BMJ* 1978;2: 12-13.
  24. Berry PJ. Pathological findings in SIDS. *J Clin Path* 1992; 45(Suppl.):11–16.
  25. Czegledy-Nagy EN, Cutz E, Becker LE. Sudden death in infants under one year of age. *Pediatr Pathol* 1993;13:671– 684.
  26. Howat WJ, Moore IE, Judd M, Roche WR. Pulmonary immunopathology of sudden infant death syndrome. *Lancet* 1994;343:1390–1392.
  27. Vege A, Rognum TO. Inflammatory responses in sudden infant death syndrome—past and present views. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25:67–78.
  28. Forsyth KD. Immune and inflammatory responses in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25:79– 83.
  29. Fleming KA. Viral respiratory infection and SIDS. *J Clin Pathol* 1992;45:29–32.
  30. Guntheroth WG, Kawabori I, Breazeale DG, Garlinghouse LE, Van Hoosier GL. The role of respiratory infection in intrathoracicpetechiae. Implications for sudden infant death. *Am J Dis Child* 1980;134:364–366.
  31. Samuels M. Viruses and sudden infant death. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:178-83.
  32. Balduzzi PC, Greendyke RM. Sudden unexpected death in infancy and viral infection. *Pediatrics* 1966;38:201–206.
  33. Ray CG, Beckwith JB, Hebestreit NM, Bergman AB. Studies of the sudden infant death syndrome in King County Washington. I the role of viruses. *J Am Med Assoc* 1970;211:619–623.
  34. Williams AL, Uren EC, Bretherton L. Respiratory viruses and sudden infant death. *BMJ* 1984;288:1491–1493.
  35. Gilbert R, Rudd P, Berry PJ, Fleming PJ, Hall E, White DG, et al. Combined effect of infection and heavy wrapping on the risk of sudden unexpected infant death. *Arch Dis Child* 1992; 67:171–177.
  36. An SF, Gould S, Keeling JW, Fleming KA. Role of respiratory viral infection in SIDS: Detection of viral nucleic acid by in situ hybridization. *J Pathol* 1993;171:271–278.
  37. Morris JA. The common bacterial toxin hypothesis of sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25:11–17.
  38. Perrin DG, McDonald TJ, Cutz E. Hyperplasia of bombesinimmunoreactive pulmonary neuroendocrine and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome. *Pediatr Pathol* 1991;11:431–447.
  39. Guntheroth WG. Interleukin-1 as intermediary causing sleep apnea and SIDS during respiratory infection. *Med Hypotheses* 1989;28:121–123.
  40. Howatson AG. Viral infection and interferon in SIDS. *J Clin Pathol* 1992;45(Suppl.):25–28.
  41. Raza MW, Blackwell CC. Sudden infant death syndrome, virus infections and cytokines. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25:85–96.
  42. Lindgren C. Respiratory syncytial virus and the sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 1993;389(Suppl.):67–69.
  43. Vege A, Chen Y, Hauge S, Saugstad OD, Rognum TO. Vitreous humor hypoxanthine levels in SIDS and infectious death. *Acta Paediatr* 1994;83:634–639.
  44. Cutz E, Jackson A. Airway inflammation and peripheral chemoreceptors. In: Byard RW, Krous HF (eds). *Sudden Infant Death Syndrome. Problems, Progress and Possibilities*. London: Arnold: 2001.156–181.

45. Beal S, Porter C. Sudden infant death syndrome related to climate. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:278–287.
46. Gilbert R, Fleming PJ, Azaz Y, Rudd PT. Signs of illness in babies preceding sudden unexpected infant death. *BMJ* 1990; 300:1237–1239.
47. Helweg-Larsen K, Lundemose JB, Oyen N, Skjaerven R, Alm B, Wennergren G, et al. Interactions of infectious symptoms and modifiable risk factors in sudden infant death syndrome. The Nordic Epidemiological SIDS study. *Acta Paediatr* 1999;88:521–527.
48. Blackwell C, Weir DM, Busutill A. A microbiological perspective. In: Byard RW, Krous HF (eds). *Sudden Infant Death Syndrome, Problems Progress and Possibilities*. London: Arnold: 2001.182–208.
49. Mitchell EA, Milerad J. Smoking and sudden infant death syndrome. In: *International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health*. Geneva: World Health Organization: 1999. 105-129.
50. Iyasu S, Randall LL, Welty TK, Hsia J, Kinney HC, Mandell F, et al. Risk factors for sudden infant death syndrome among Northern Plains Indians. *JAMA* 2002;288:2717-2723.
51. l’Hoir MP, Engelberts AC, van Well GT, Westers P, Mellenbergh GJ, Wolters WH, et al. Case-control study of current validity of previously described risk factors for SIDS in the Netherlands. *Arch Dis Child* 1998;79:386-393.
52. Burd L, Klug MG, Martsof JT. Increased sibling mortality in children with fetal alcohol syndrome. *Addict Biol* 2004;9:179-86.
53. Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, Smith I, Bacon C, Taylor E, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: results from the 1993–5 case-control inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *BMJ* 1996;313:195-8.
54. Kandall SR, Gaines J, Habel L, Davidson G, Jessop D. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *J Pediatr* 1993;123:120-126.
55. Hoffman HJ, Damus K, Hillman L, Krongrad E.. Risk factors for SIDS: results of the National Institute of Child Health and Human Development SIDS Cooperative Epidemiological Study. *Ann N Y Acad Sci* 1988;533:13-30.
56. Hauck FR, Moore CM, Herman SM, Donovan M, Kalelkar M, Christoffel KK, et al. The contribution of prone sleeping position to the racial disparity in sudden infant death syndrome: the Chicago Infant Mortality Study. *Pediatrics* 2002;110:772-780.
57. Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. *Pediatrics* 2004;113:435-439.
58. Arnestad M, Andersen M, Vege A, Rognum TO. Changes in the epidemiological pattern of sudden infant death syndrome in southeast Norway, 1984–1998: implications for future prevention and research. *Arch Dis Child* 200;85:108-115.
59. Douglas AS, Allan TM, Helms PJ. Seasonality and the sudden infant death syndrome during 1987–9 and 1991–3 in Australia and Britain. *BMJ* 1996;312:1381-1383.
60. Brooke H, Gibson A, Tappin D, Brown H. Case-control study of sudden infant death syndrome in Scotland, 1992–5. *BMJ* 1997;314:1516-520.
61. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 2005;116:1245-1255.
62. 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* 2004;363:185-191.
63. Kurz R, Kenner T, Reiterer F, Schenkeli R, Haidmayer R, Stockler S, et al. Factors involved in the



- pathogenesis of unexpected near miss events of infants (ALTE). *Acta Paediatr Hung* 1990;30:435-447.
64. Vennemann MM, Findeisen M, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Kopcke W, et al. Modifiable risk factors for SIDS in Germany: results of GeSID. *Acta Paediatr* 2005;94:655-660.
  65. McGarvey C, McDonnell M, Chong A, O'Regan M, Matthews T. Factors relating to the infant's last sleep environment in sudden infant death syndrome in the Republic of Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:1058-1064.
  66. Samuels MP, Poets CF, Noyes JP, Hartmann H, Hewertson J, Southall DP. Diagnosis and management after life threatening events in infants and young children who received cardiopulmonary resuscitation. *BMJ* 1993;306:489-492.
  67. Hauck FR. Changing epidemiology. In: Byard RW, Krous HF, editors. *Sudden infant death syndrome. Problems, progress and possibilities*. London (UK): Arnold: 2004. 31-57.
  68. Li DK, Willinger M, Petitti DB, Odouli R, Liu L, Hoffman HJ. Use of a dummy (pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome (SIDS): population based case-control study. *BMJ* 2006;332:18-22.
  69. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* 2005;116:716-723.
  70. L'Hoir MP, Engelberts AC, van Well GT, Damste PH, Idema NK, Westers P, et al. Dummy use, thumb sucking, mouth breathing and cot death. *Eur J Pediatr*. 1999;158(11):896-901.
  71. Mitchell EA, Blair PS, L'Hoir MP. Should pacifiers be recommended to prevent sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 2006;117:1755-1758.
  72. Scragg R, Mitchell EA, Taylor BJ, Stewart AW, Ford RP, Thompson JM, et al. Bed sharing, smoking, and alcohol in the sudden infant death syndrome. *New Zealand Cot Death Study Group. BMJ* 1993;307:1312-1318.
  73. Mitchell EA, Scragg I, Clements M. Soft cot mattresses and the sudden infant death syndrome. *N Z Med J* 1996;109:206-207.
  74. Mitchell EA. The changing epidemiology of SIDS following the national risk reduction campaigns. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:117-119.
  75. Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, Smith I, Bacon C, Taylor et al. Environment of infants during sleep and the risk of sudden infant death syndrome: results of 1993-95 study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *BMJ* 1996;313:191-195.
  76. Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, room sharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: a case-control study. *J Pediatr* 2005;147:32-37.
  77. Mitchell EA, Thompson JMD. Co-sleeping increases the risk of SIDS, but sleeping in the parents' bedroom lowers it. In: Rognum TO, editor. *Sudden infant death syndrome. New trends in the nineties*. Oslo: Scandinavian University Press: 1995. 266-269.
  78. Kahn A, Groswasser J, Franco P. Sudden infant deaths: stress, arousal and SIDS. *Early Hum Dev* 2003;75:S147-166.
  79. Rosemary S.C. Horne, Peter M. Parslow, Harding R. Postnatal development of ventilatory and arousal responses to hypoxia in human infants. *Resp Physiol Neurobiol* 2005;149:257-271.
  80. Hunt C E. Gene-environment interactions: implications for sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child* 2005;90:48-53.
  81. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: Does it exist? *Pediatrics* 2004;114:506-512.
  82. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: How significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005;67:388-396.

83. Kinney HC, Randall LL, Sleeper LA, Willinger M, Belliveau RA, Zec N, et al. Serotonergic brainstem abnormalities in Northern Plains Indians with the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:1178-1191.
84. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Curran ME, Silvestri JM, et al. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatr Res* 2004;56:391-396.
85. Blackwell C. Infection, inflammation and SIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42:1-2.
86. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:960-965.
87. 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* 2006;367:314-319.
88. Nadine Kiehne and Silke Kaufenstein. Mutations in the SCN5A gene: Evidence for a link between long QT syndrome and sudden death? *Forensic Sci International:Genetics*, 2007;1:170-174.
89. 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;143:771-788.
90. Moric E, Herbert E, Trusz-Gluza M, Filipecki A, Mazurek U, Wilczok T. The implications of genetic mutations in the sodium channel gene (SCN5A). *Europace* 2003;5:325-334.
91. Narita N, Narita M, Takashima S. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. *Pediatrics* 2001;107:690-692.
92. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, Marazita ML. Sudden infant death syndrome: association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Am J Med Genet* 2003;117A:268-274.
93. 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* 2003;122A:238-245.
94. Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM. Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet* 2007;143A:771-788.
95. Opdal SH, Vege A, Stave AK, et al. The complement component C4 in sudden infant death. *Eur J Pediatr* 1999;158:210-212.
96. Emery JL, Howat AJ, Variend S, Vawter GF. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. *Lancet* 1988;2:29-31.
97. Bennett MJ, Rinaldo P, Strauss AW. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *Crit Rev Clin. Lab Sci* 2000; 37:1-44.
98. Bennett MJ, Variend S, Pollit RJ. Screening siblings for inborn errors of fatty acid metabolism in families with history of sudden infant death syndrome. *Lancet* 1986;ii:1470.
99. Howat AJ, Bennett MJ, Variend S, Shaw L. Deficiency of medium chain fatty acylcoenzyme A dehydrogenase presenting as sudden infant death syndrome. *Br Med J* 1984;288:976.
100. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, et al. Retrospective biological screening of fatty acid disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden infant death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-933.
101. Osorio JH, Pourfarzam M. Early diagnosis of neurometabolic diseases by tandem mass spectrometry, biochemical parameters in cord blood. *Rev Neurol* 2004;38:11-16.
102. Hall KL, Zalman B. Evaluation and Management of Apparent. Life-Threatening Events in Children. *Am Fam Physician* 2005;71:2301-2308.
103. Carroll JL. Apparent Life Threatening Event (ALTE) assessment. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:108-109.