



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Muerte súbita en menores de 50 años

Egilea /Autor:

Leire Guajardo Omaechevarria

Zuzendaria / Director/a:

Patricia Rodríguez Martínez

Luis Querejeta Casares

©2017, Leire Guajardo Omaechevarria

INDICE DE CAPÍTULOS

INDICE DE TABLAS	II
INDICE DE FIGURAS	III
RESUMEN	IV
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. METODOLOGÍA.....	2
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	2
3.2. BASES DEL ESTUDIO.....	3
3.3 HIPÓTESIS	7
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSIÓN	20
5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	21
5.2. CAUSAS DE MUERTE SÚBITA	21
5.3. DATOS CLÍNICOS DE LA MUERTE SÚBITA	22
5.4. ACTIVIDAD FÍSICA.....	23
5.5. CONSUMO DE TÓXICOS	24
5.6. PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA	24
5.7. LIMITACIONES	24
6. CONCLUSIONES	25
7. BIBLIOGRAFÍA	26

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos	3
Tabla 2. Criterios de inclusión de pacientes en el estudio	4
Tabla 3. Criterios de exclusión de pacientes en el estudio	4
Tabla 4. Datos sobre número de autopsias realizadas cada año, cuántas corresponden con muertes naturales y cuántas de ellas son muerte súbitas incluidas en el estudio.....	8
Tabla 5. Causas de muerte súbita en menores de 50 años (n=90).....	9
Tabla 6. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular hallados en fallecidos por muerte súbita menores de 50 años	14
Tabla 7. Estudio de los hallazgos de tóxicos en la autopsia de los fallecidos por muerte súbita menores de 50 años	19

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de muerte súbita en menores de 50 años según el sexo	9
Figura 2. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según el sexo y si la causa es cardiovascular o no.....	10
Figura 3. Distribución de muerte súbita en menores de 50 años según la edad	11
Figura 4. Distribución de muerte súbita en menores de 50 años según los grupos de edad establecidos.....	11
Figura 5. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si su causa es de origen cardiovascular.....	12
Figura 6. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según los grupos de edad establecidos y si la causa es cardiovascular o no.....	13
Figura 7. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existían factores de riesgo cardiovascular o no	14
Figura 8. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existían factores de riesgo cardiovascular o no en las causas fundamentales de muerte más frecuentes	15
Figura 9. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existen antecedentes personales de interés (excepto factores de riesgo cardiovascular) o no	16
Figura 10. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existen antecedentes familiares de muerte súbita o no	16
Figura 11. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existieron síntomas premonitorios o no en los momentos previos al fallecimiento.....	17
Figura 12. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según actividad física que se estaba realizando en el momento del fallecimiento.....	18
Figura 13. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según el hallazgo de consumo de tóxicos en la autopsia	19
Figura 14. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según el hallazgo de tóxicos en la autopsia si la causa es cardiovascular o no.....	20

RESUMEN

Introducción y objetivos: Existen pocos estudios sobre muerte súbita cardiovascular extrahospitalaria en jóvenes y adultos de mediana edad. El objetivo de este trabajo es identificar y analizar sus características epidemiológicas y clínico- patológicas.

Métodos: Estudio transversal de tipo poblacional de muerte súbita en personas entre 0-49 años en Guipúzcoa entre 2012 y 2015. Se analizaron los datos del Servicio de Patología Forense, identificándose a los fallecidos por muerte súbita extrahospitalaria sometidos a autopsia forense.

Resultados: De las 906 autopsias realizadas en el período escogido, 90 casos cumplían los criterios de inclusión en este estudio. El 80% de las muertes fue de origen cardiovascular. La principal causa fue el infarto de miocardio y/o la trombosis coronaria (n=25/90). La edad media es de 39,21 años. El 55,56% tenía algún factor de riesgo cardiovascular, el 52,22% tenía algún antecedente de interés y el 12,22% tenía algún antecedente familiar de muerte súbita. El 56,67% padeció síntomas premonitorios antes de la muerte súbita, el 68,89% se encontraban en situación de reposo y el 48,99% habían consumido tóxicos. La incidencia de muerte súbita extrahospitalaria en menores de 50 años en Gipuzkoa fue de 5,4 casos/100.000 habitantes/año. La incidencia fue 3,14 veces superior en varones que en mujeres y se incrementa con la edad.

Conclusiones: El desarrollo de estrategias para identificar a las personas con mayor riesgo dentro de la población general de sufrir una muerte súbita es muy importante en la prevención. Los estudios basados en autopsias forenses pueden ayudar a ampliar y mejorar los conocimientos sobre muerte súbita.

1. INTRODUCCIÓN

Una muerte súbita se define como una muerte natural que ocurre de manera inesperada dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas o, en caso de que se produzca en ausencia de testigos, cuando el fallecido ha sido visto en buenas condiciones menos de 24 horas antes de hallarlo muerto¹. En la definición de muerte súbita se excluyen las muertes de origen violento. Existen pocos trabajos sobre muerte súbita extrahospitalaria, por lo que el objetivo de este estudio es analizar sus características epidemiológicas y clínico-patológicas.

Algunos pacientes fallecen instantáneamente, mientras la mayoría tienen síntomas premonitorios¹. Estos son una expresión de descompensación aguda y están estrechamente relacionados con la causa del fallecimiento (pérdida de la conciencia, dolor precordial, disnea y síntomas adrenérgicos como frialdad, palidez o sudoración)^{2,3,4}.

Según estudios anteriormente realizados, existen diferencias significativas en la incidencia de la muerte súbita con relación al sexo y a la edad^{5,6}. Una mayoría de estas personas carecen de antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular en vida, pero la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus) es alta y un porcentaje considerable de sujetos habían consumido previamente alcohol etílico y/o otras drogas, sin ser éstos causa directa de la muerte aunque pudiendo haberla facilitado en sujetos predispuestos⁶. Por otro lado, el ejercicio intenso puede ser el desencadenante de arritmias ventriculares malignas y provocar la muerte en personas jóvenes “aparentemente muy sanas”⁷. De hecho, varios estudios han demostrado que la muerte súbita frecuentemente es la primera manifestación de una patología⁸, es decir, es habitual que las personas afectadas no tengan antecedentes personales patológicos.

Algunas de estas muertes en jóvenes tienen un componente hereditario y la autopsia puede ser la única posibilidad de que se efectúe un correcto diagnóstico y que las familias puedan recibir una información adecuada que permita la identificación de familiares asintomáticos y la prevención de más muertes⁹.

La mayoría de muertes súbitas se deben a causas cardiovasculares^{1,6}. De estas, en algunas series hasta el 80% se deben a enfermedad coronaria^{6,10}.

Los estudios basados en autopsias forenses pueden complementar y mejorar los conocimientos sobre mortalidad súbita cardiovascular y por otras causas ya que aportan datos médicos que podrían ser relevantes en el desarrollo de estrategias de prevención cardiovascular⁶. En Guipúzcoa, los casos de muerte súbita extrahospitalaria en jóvenes y adultos de mediana edad son objeto de autopsia en la Subdirección de Gipuzkoa del Instituto Vasco de Medicina Legal (IVML).

2. OBJETIVOS

El presente estudio transversal de base poblacional tiene como objetivo principal definido: Analizar las causas de muerte súbita así como describir sus características demográficas y clínicas en personas menores de 50 años que han sido objeto de una autopsia médico legal entre los años 2012 y 2015 en Guipúzcoa.

3. METODOLOGÍA

3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para alcanzar los objetivos formulados anteriormente, se realizó una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos: Pubmed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Para ello, se emplearon las siguientes palabras clave: “muerte súbita”, “muerte súbita cardíaca”, “epidemiología” y “etiología” efectuando diferentes combinaciones utilizando el operador booleano AND en el período comprendido entre 20/09/2016 – 27/01/2017 . Para acotar y conseguir mayor precisión en los resultados se establecieron los siguientes filtros:

- Fecha de publicación: a partir del año 1999.
- Idioma: Español.
- Artículos completos.

Con la estrategia de búsqueda realizada los artículos obtenidos fueron un total de 52.532. Tras aplicar los filtros mencionados la investigación se delimitó a 515 artículos, es decir, en un 98.03%. Finalmente, tras haber realizado una lectura exhaustiva de los resúmenes de cada artículo, se seleccionaron 16; aquellos que mejor se ajustaban a lograr los objetivos planteados. Entre ellos, se encontraron artículos duplicados, por lo que los resultados definitivos alcanzados se basaron en 8 artículos científicos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos. Elaboración propia. * Artículos duplicados. Hay algunos artículos que están repetidos en varias búsquedas.

BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE	ARTÍCULOS OBTENIDOS	APLICANDO FILTROS	ARTÍCULOS ELEGIDOS
BVS	Muerte súbita AND epidemiología	1388	13	1 + 1*
BVS	Muerte súbita AND etiología	5043	48	1*
Pubmed	Muerte súbita	51	45	1*
Pubmed	Sudden death AND epidemiology	15242	87	4*
Pubmed	Sudden death AND etiology	30756	281	5*
Pubmed	Morentín (english AND spanish)	52	41	2 + 1*

El resto de artículos usados en este trabajo han sido conseguidos mediante la búsqueda dentro las bibliografías de los artículos anteriormente mencionados o mediante la aportación de los tutores. Además se ha consultado la página web de la OMS y para hallar datos poblacionales la página web del Eustat.

3.2. BASES DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los casos registrados en la Subdirección de Gipuzkoa del Instituto Vasco de Medicina Legal (IVML), durante 4 años (enero 2012-diciembre 2015), que se ocupa de la población de Guipúzcoa (alrededor de 710.000 habitantes).

Se ha realizado una búsqueda a través de la base de datos del IVML, incluyendo los siguientes criterios:

- Muerte natural extrahospitalaria
- 0- 49 años
- 2012- 2015

Aunque durante este período de tiempo se realizaron 906 autopsias, se obtuvieron 96 resultados que cumplían con estos criterios de búsqueda.

Se establecieron criterios de inclusión (**Tabla 2**) y de exclusión (**Tabla 3**) en el estudio, que fueron cumplidos por 90 autopsias de las obtenidas anteriormente:

Tabla 2. Criterios de inclusión de pacientes en el estudio. Elaboración propia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Muerte natural que ocurre de manera inesperada dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas.
Muerte natural que ocurre de manera inesperada y se produce en ausencia de testigos cuando el fallecido ha sido visto en buenas condiciones < 24 horas antes de hallarlo muerto.
Muerte extrahospitalaria.
0-49 años.

Tabla 3. Criterios de exclusión de pacientes en el estudio. Elaboración propia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Casos de muerte violenta.
> 50 años.
Muerte intrahospitalaria.
Casos fallecidos > 1 hora después del inicio de los síntomas.
Deceso en ausencia de testigos presenciales que se produce en un término de > 24 horas de haber sido vista con vida la víctima.
Casos diagnosticados de enfermedades en estadio terminal en las cuales el deceso aconteció de forma esperada.

Se incluyeron en el estudio las siguientes variables, que fueron registradas mediante el programa SPSS en su versión 23.0:

- Sexo: Se han establecido dos grupos, hombres y mujeres.
- Edad: Además de tener en cuenta los años que tenía el sujeto en el momento de su muerte como variable continua, se ha realizado una clasificación en cinco grupos de edad:
 - 0-9 años.
 - 10-19 años.
 - 20-29 años.
 - 30- 39 años.
 - 40- 49 años.
- Causa de la muerte:

Se ha clasificado en tres grupos principales: aquellos que fallecieron por una enfermedad cardiovascular, aquellos que fallecieron por una enfermedad no cardiovascular y las muertes en las que no hubo hallazgos suficientes para establecer la causa fundamental.

Asimismo, las muertes por enfermedad cardiovascular se dividieron en dos subgrupos: cardiopatías (infarto de miocardio y/o trombosis coronaria, cardiopatía isquémica crónica, hipertrofia ventricular, miocarditis y miocardiopatía arritmogénica) y enfermedad vascular (embolia pulmonar, disección aórtica y hemorragia cerebral).

Mientras, las muertes por enfermedad no cardiovascular se dividieron en cuatro subgrupos: patología gastrointestinal, patología pulmonar, patología neurológica y patología tumoral.

El tercer grupo, en el que no se pudo establecer la causa fundamental de la muerte, se ha clasificado en cuatro subgrupos: posible arritmia cardíaca en corazón estructuralmente normal (causada por canalopatías arritmogénicas que son alteraciones funcionales de los canales iónicos del corazón generalmente condicionados por mutaciones en los genes que los codifican¹⁰), síndrome de muerte súbita del lactante, posible status epiléptico y sin expresión morfológica de la causa de muerte.

Finalmente, para simplificar el análisis, se han establecido dos grupos: muerte por causa cardiovascular (que además de incluir las propias de este grupo ya nombrado, incluyen las muertes que figuran como posible arritmia en un corazón estructuralmente normal) y muerte por causa no cardiovascular (que incluyen todas las causas restantes).

- Factores de riesgo cardiovascular: Se codificaron cuatro factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus). Se consideró hipertensión cuando había antecedentes clínicos o si en el estudio histológico se detectó cambios en los pequeños vasos del riñón característicos de la hipertensión^{6,11}. Se consideró diabetes mellitus cuando existían antecedentes clínicos o si el estudio histopatológico reveló una nefropatía diabética^{6,11}. Se consideró tabaquismo cuando había antecedentes clínicos o si el estudio histopatológico detectó bronquiolitis respiratoria (hallazgo característico en

fumadores)^{6,12}. Se consideró dislipemia cuando había antecedentes clínicos o si el estudio histopatológico detectó ateromatosis. Se clasificaron en dos grupos: presencia (cuando existía uno o más factores de los citados) o ausencia de los mismos. Además, se estudió la frecuencia de la aparición de estos factores de riesgo cardiovascular individualmente.

- Antecedentes personales de interés: Se clasificó en tres grupos, aquellos sujetos que tenían otros antecedentes personales de interés (excluyendo factores de riesgo cardiovascular), aquellos que no tenían otros antecedentes personales de interés o aquellos en los que se desconocía los antecedentes personales.
- Antecedentes familiares de muerte súbita: Se clasificó en tres grupos, aquellos pacientes que tenían antecedentes familiares de muerte súbita, aquellos que no tenían antecedentes familiares de muerte súbita o aquellos en los que se desconocían los antecedentes familiares.
- Síntomas premonitorios: Se clasificó en tres grupos, aquellos sujetos que presentaron algún síntoma premonitorio (pérdida de la conciencia, dolor precordial, disnea o síntomas adrenérgicos como frialdad, palidez o sudoración)^{2,3,4} previo a la muerte súbita, aquellos que no presentaron ninguno y aquellos de los que se desconoce bien porque se encontraban solos en el momento del deceso o bien porque no se ha registrado si los presentó.
- En reposo/ejercicio: Se han establecido seis grupos según qué actividad física se encontraba realizando el fallecido cuando aconteció la muerte súbita.
 - En reposo.
 - Ejercicio físico ligero (<3 MET).
 - Ejercicio físico moderado (3-6 MET).
 - Ejercicio físico intenso (>6 MET)^{13,14}.
 - Comiendo.
 - Situación estresante.
- Consumo de tóxicos asociado: Se tuvo en cuenta si se había consumido tóxicos (etanol, cocaína, cannabis, anfetaminas y/u opiáceos) individualmente o varios de ellos, o si no se había consumido ningún tóxico. Este consumo en ningún caso sería suficiente para explicar la muerte. También se estudió la frecuencia en la aparición de los tóxicos en las autopsias individualmente.

3.3 HIPÓTESIS

Las características de los pacientes que sufren muerte súbita son:

- El origen de MS más frecuente es **cardiovascular**.
- La MS es más frecuente entre el grupo de edad de **40-49 años**.
- La MS es más frecuente en **varones**.
- La MS es más frecuente si existen **síntomas premonitorios**.
- La MS es más frecuente si existen **factores de riesgo cardiovascular**.
- La MS es más frecuente si existen **otros antecedentes personales de interés**.
- La MS es más frecuente si existen **antecedentes familiares de muerte súbita**.
- La MS es más frecuente si existen **consumo de tóxicos asociado**.
- La MS es más frecuente **en reposo**.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan mediante media y desviación estándar en el caso de variables continuas y mediante frecuencias y porcentajes en el caso de variables categóricas. Con la prueba de Chi cuadrado, se valoró la existencia de diferencias entre la causa de muerte cardiovascular o no cardiovascular según la edad, el sexo y el consumo de tóxicos, examinando la independencia de estas variables. También se estudió la existencia de diferencias mediante esta misma prueba entre las causas fundamentales más frecuentes y la existencia de factores de riesgo cardiovascular. Se empleó la prueba exacta de Fisher en los casos en los que fue necesario y se asumió significación estadística cuando $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 23.

4. RESULTADOS

Durante los cuatro años que se incluyen en el estudio, se realizaron 906 autopsias, de las que 315 (34,77%) correspondieron a muertes naturales. De ellas, 90 (un 9,93% de las autopsias totales realizadas) cumplían los criterios de muertes súbitas para incluirlas en el estudio (**Tabla 4**).

Tabla 4. Datos sobre número de autopsias realizadas cada año, cuántas corresponden con muertes naturales y cuántas de ellas son muerte súbitas incluidas en el estudio. Elaboración propia..

Año	Autopsias realizadas	Muertes naturales	Muertes súbitas incluidas en el estudio
2012	236	85	28
2013	246	84	24
2014	201	77	21
2015	223	69	17
Total	906	315	90

La causa más frecuente de muerte súbita es el infarto de miocardio y/o trombosis coronaria que corresponde a un 27,78% (25 casos). En un 15,56% (14 casos) apareció la cardiopatía isquémica como causa de la muerte súbita. La siguiente causa más frecuente encontrada fue la patología pulmonar, correspondiendo a un 10% (9 casos). La hemorragia cerebral es considerada causa de muerte en un 7,78% de las autopsias estudiadas (7 casos). Hubo 7 casos en los que en la autopsia corresponde posiblemente a una arritmia cardíaca en un corazón estructuralmente normal (7,78%) (**Tabla 5**).

El 76,67% de los casos de muerte súbita estudiados son hombres mientras que el 23,33% son mujeres (**Figura 1**).

Se estudia la independencia entre dos variables: origen cardiovascular o no de la muerte y sexo. Tras el análisis, como $p > 0.05$, se acepta la hipótesis de independencia entre la muerte por causa cardiovascular o no cardiovascular y el sexo. Que la causa de muerte sea cardiovascular o no se distribuye del mismo modo entre hombres y mujeres. En las muertes por causa no cardiovascular, se encuentran 6 mujeres (33,33% dentro de las muertes por esta causa) y 12 hombres (66,67% de las muertes por esta causa) mientras que en las muertes por causa cardiovascular se encuentran 15 mujeres (20,83% de las muertes por esta causa) y 57 hombres (79,17% de las muertes por esta causa) (**Figura 2**).

Tabla 5. Causas de muerte súbita en menores de 50 años (n=90). Elaboración propia.

	Casos, n (%)
Víctimas de MS	90
- Enfermedades cardiovasculares	65
• Cardiopatías	52
○ Infarto de miocardio y/o trombosis coronaria	25 (27,78%)
○ Cardiopatía isquémica crónica	14 (15,56%)
○ Hipertrofia ventricular	5 (5,56%)
○ Miocarditis	2 (2,22%)
○ Miocardiopatía arritmogénica	6 (6,67%)
• Enfermedad vascular	13
○ Embolia pulmonar	5 (5,55%)
○ Disección aórtica	1 (1,11%)
○ Hemorragia cerebral	7 (7,78%)
- Enfermedades NO cardiovasculares	15
• Patología gastrointestinal	3 (3,33%)
• Patología pulmonar	9 (10%)
• Patología neurológica	2 (2,22%)
• Patología tumoral	1 (1,11%)
- Sin hallazgos	10
• Posible arritmia cardíaca (en corazón estructuralmente normal)	7 (7,78%)
• Posible status epiléptico	1 (1,11%)
• Síndrome de muerte súbita del lactante	1 (1,11%)
• Sin expresión morfológica de la causa de muerte	1 (1,11%)

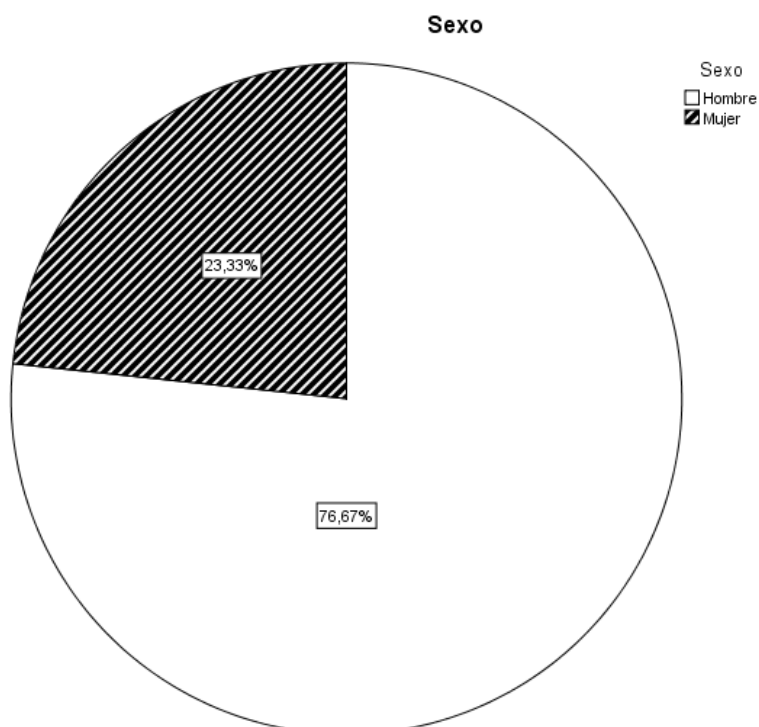


Figura 1. Distribución de muerte súbita en menores de 50 años según el sexo. Elaboración propia (SPSS).

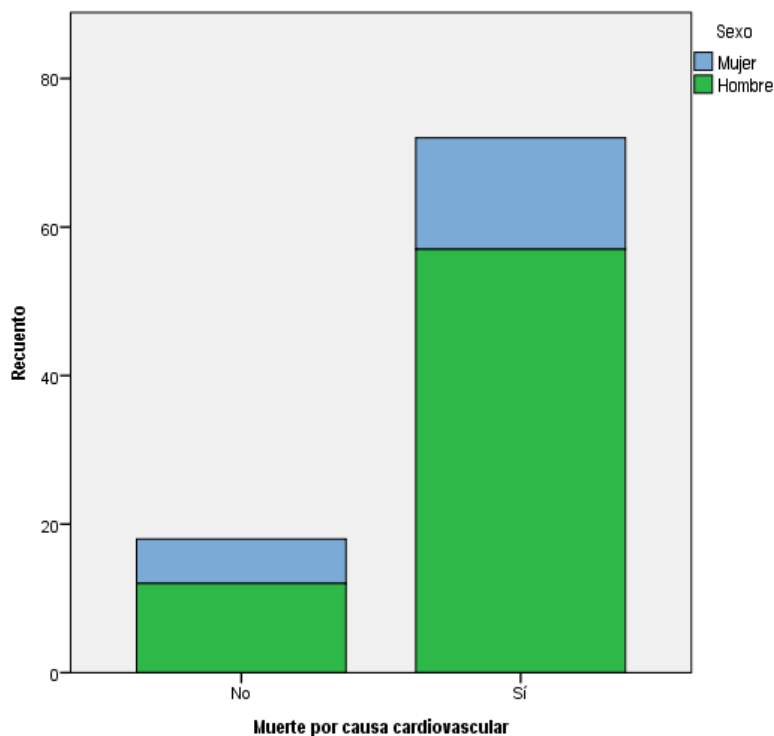


Figura 2. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según el sexo y si la causa es cardiovascular o no. Elaboración propia (SPSS).

La edad media es de 39,21 años (Desviación típica: 10,932), con un intervalo de confianza de 36,92- 41,50. Los percentiles se distribuyen de la siguiente manera (**Figura 3**):

- P25: 34,75 años. El 25% de los valores de edad se encuentran por debajo de los 34,75 años y el 75
- P50: 43 años. El 50% de los valores se encuentran por debajo de los 43 años
- P75: 47 años. El 75% de los valores se encuentran por debajo de los 47 años.

El grupo de edad en el que se encuentran más casos es en el de 40-49 años, que corresponde al 60% de los estudiados (54 casos). El grupo de 30-39 años corresponde al 26,67% de los estudiados (24 casos). El grupo de 20-29 años corresponde a un 7,78% de los estudiados (7 casos). El grupo 0-9 años corresponde a un 4,44% de los estudiados (4 casos). El grupo 10-19 años corresponde a un 1,11% de los estudiados (1 caso) (**Figura 4**).

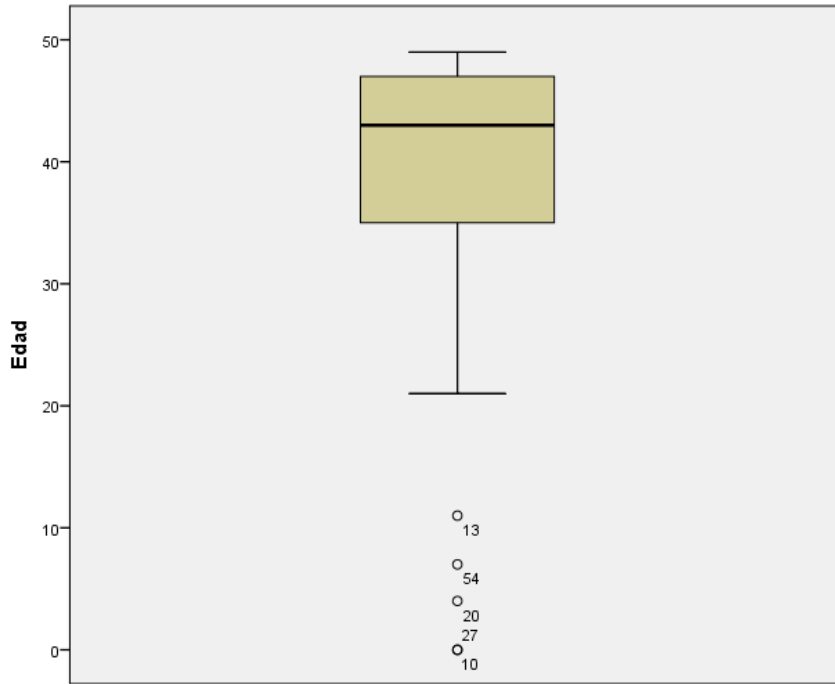


Figura 3. Distribución de muerte súbita en menores de 50 años según la edad. Elaboración propia (SPSS).

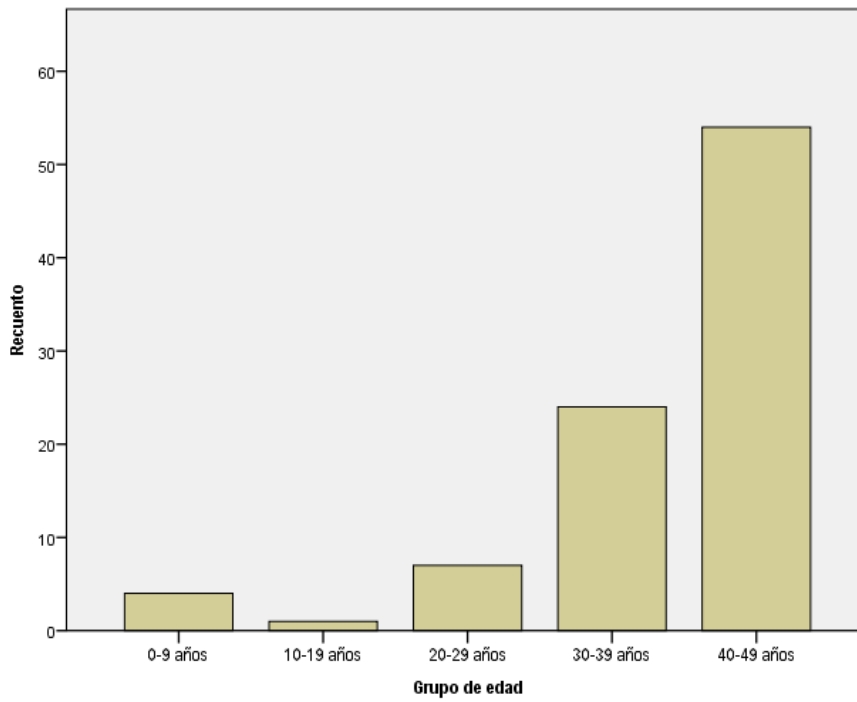


Figura 4. Distribución de muerte súbita en menores de 50 años según los grupos de edad establecidos. Elaboración propia (SPSS).

El 80% de las muertes estudiadas (72 casos) son de origen cardiovascular mientras que el 20% (18 casos) tienen una causa diferente a la cardiovascular (**Figura 5**).

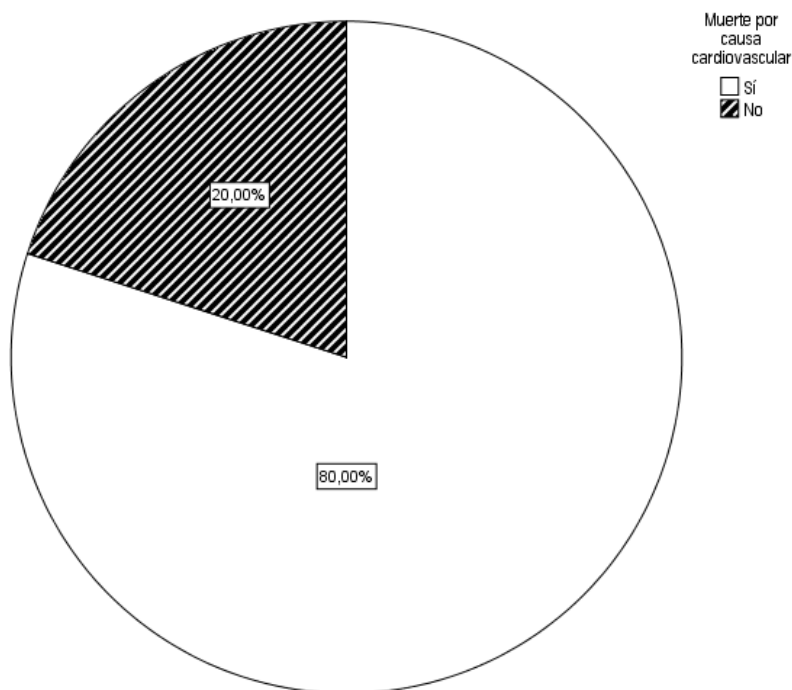


Figura 5. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si su causa es de origen cardiovascular. Elaboración propia (SPSS).

Se estudia la independencia entre dos variables: origen cardiovascular o no de la muerte y grupos de edad. Como $p < 0.05$, existen diferencias significativas entre la muerte por causa cardiovascular o no cardiovascular y los grupos de edad establecidos. La causa de muerte, cardiovascular o no, no se distribuye del mismo modo en los distintos grupos de edad. En el grupo 0-9 años, el 75% de los casos corresponden a muerte no cardiovascular (3 casos) y el 25% corresponden a muerte por causa cardiovascular (1 caso). En el grupo 10-19 años se registra una muerte por causa no cardiovascular (100% de los casos). En el grupo 20-29 años, se registran 6 fallecimientos (85,67%) por causas cardiovasculares y uno por causa no cardiovascular (14,33%). En el grupo 30-39 años se registran 19 casos de muerte por causas cardiovasculares (79,17%) y 5 por causas no cardiovasculares (20,83%). En el

grupo 40-49 años, se registran 46 fallecimientos por causa cardiovascular (85,19%) y 8 (14,81%) por causa no cardiovascular (**Figura 6**).

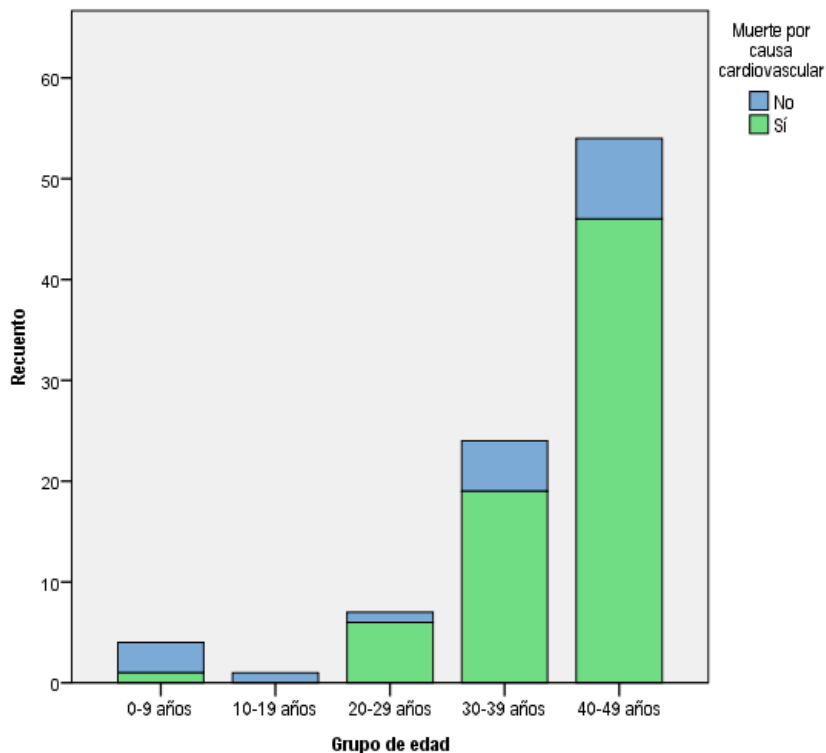


Figura 6. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según los grupos de edad establecidos y si la causa es cardiovascular o no. Elaboración propia (SPSS).

El 55,56 % de los estudiados (50 casos) tenían uno o más factores de riesgo cardiovascular mientras que el 44,44% (40 casos) no tenían ningún factor de riesgo cardiovascular (**Figura 7**). El factor cardiovascular más frecuentemente encontrado en los estudiados es la dislipemia con un 40% de frecuencia (36 casos), seguido del tabaquismo con un 24,44% de frecuencia (22 casos). Hay un 11,11% de los estudiados que padecían HTA (10 casos) y el 5% padecía diabetes mellitus (**Tabla 6**).

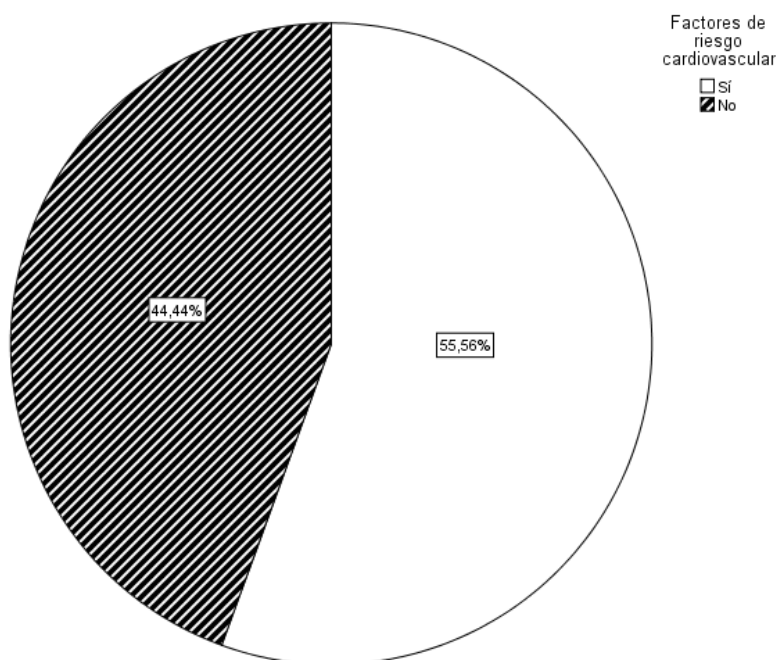


Figura 7. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existían factores de riesgo cardiovascular o no. Elaboración propia (SPSS).

Tabla 6. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular hallados en fallecidos por muerte súbita menores de 50 años. Elaboración propia.

Factor de riesgo cardiovascular	Sí (n, %)	No (n, %)
Dislipemia	36 (40%)	54 (60%)
Tabaquismo	22 (24,44%)	68 (75,56%)
HTA	10 (11,11%)	80 (88,89%)
Diabetes Mellitus	5 (5,56%)	85 (94,44%)

Se ha analizado la independencia entre dos variables: existencia de factores de riesgo cardiovascular y causas fundamentales de muerte más frecuentes según el estudio. Tras el análisis, como $p < 0.05$, se rechaza la hipótesis de independencia entre los factores de riesgo cardiovascular y las causas fundamentales de muerte seleccionadas. La presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular no se distribuye de igual forma según la causa de muerte. En el caso del IAM y/o trombosis coronaria, el 16% no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular (4 casos) y el 84% sí lo presentaba (21 casos). En los fallecimientos por cardiopatía isquémica, en un 64,29% (9 casos) aparece algún factor de riesgo cardiovascular y en un 35,71% (5 casos) no. Entre los casos de posible arritmia

cardiaca en corazón estructuralmente normal, un 14,29% (1 caso) tiene algún factor de riesgo cardiovascular y 85,71% (6 casos) no. Entre los casos en los que la muerte fundamental es algún trastorno pulmonar hay un 33,33% de los estudiados (3 casos) en los que aparece algún factor de riesgo cardiovascular y un 66,67% (6 casos) en los que no. Entre los fallecimientos por hemorragia cerebral, un 42,86% (3 casos) en los que aparece algún factor de riesgo cardiovascular y 57,14% (4 casos) en los que no. Entre las muertes por embolia pulmonar, hay un 40% (2 casos) en los que aparece algún factor de riesgo cardiovascular y un 60% (3 casos) en los que no aparece ninguno. En los casos cuya muerte fundamente es la hipertrofia ventricular, aparece algún factor de riesgo cardiovascular en un 60% de ellos (3 casos) y no aparece ninguno en un 40% (2 casos) de los mismos. En las muertes por miocardiopatía arritmogénica, hay un 50% (3 casos) en los que existe algún factor de riesgo cardiovascular y otro 50% (3 casos) en los que no (Figura 8).

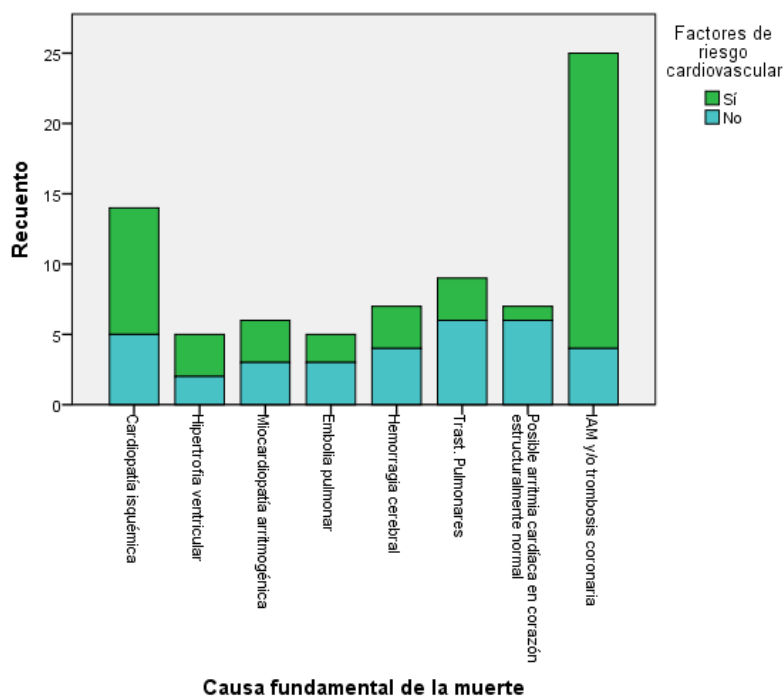


Figura 8. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existían factores de riesgo cardiovascular o no en las causas fundamentales de muerte más frecuentes. Elaboración propia (SPSS).

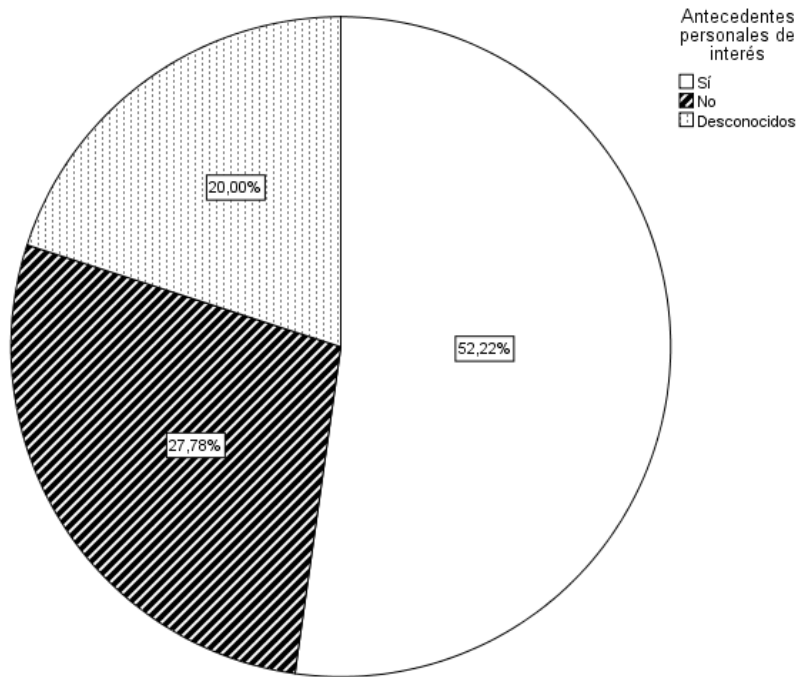


Figura 9. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existen antecedentes personales de interés (excepto factores de riesgo cardiovascular) o no. Elaboración propia (SPSS).

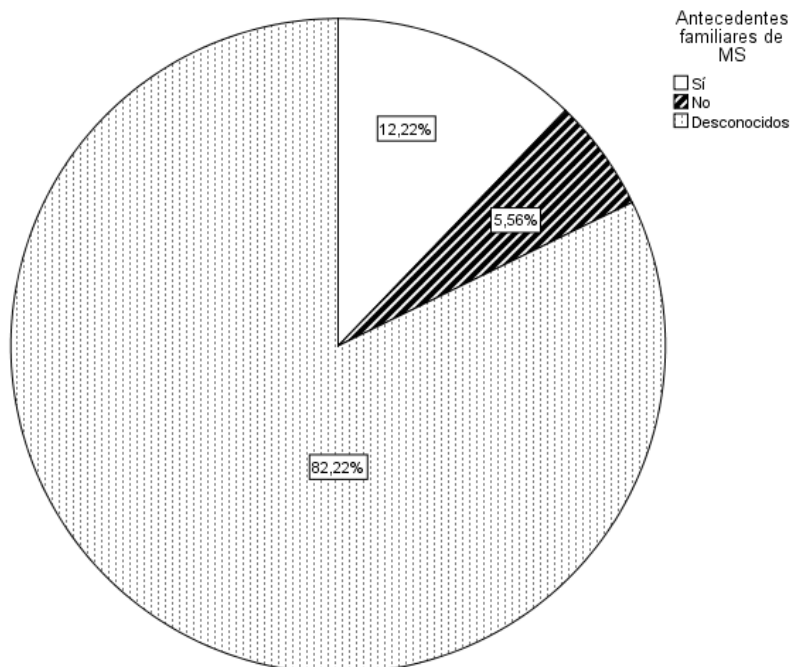


Figura 10. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existen antecedentes familiares de muerte súbita o no. Elaboración propia (SPSS).

El 52,22% (47 casos) tienen otros antecedentes personales de interés, mientras que el 27,78% (25 casos) no los tienen. En el 20% de los casos se desconocían los datos acerca de antecedentes personales (**Figura 9**).

El 12,22% (11 casos) tenían antecedentes familiares de muerte súbita, mientras que un 5,56% (5 casos) no los presentaban. En un 82,22% de los casos se desconocía la presencia o ausencia de antecedentes familiares de muerte súbita (**Figura 10**).

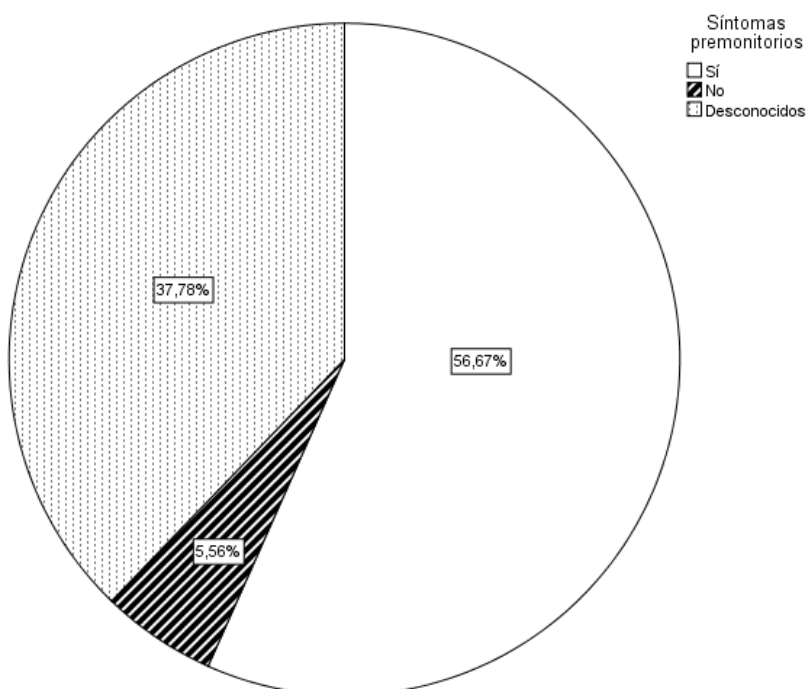


Figura 11. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según si existieron síntomas premonitorios o no en los momentos previos al fallecimiento. Elaboración propia (SPSS).

El 56,67% (51 casos) de los fallecidos padeció síntomas premonitorios antes de la muerte súbita, mientras que un 5,56% (5 casos) no padeció síntomas premonitorios. En un 37,78% de los casos se desconoce si hubo síntomas premonitorios o no (**Figura 11**).

El 68,89% (62 casos) se encontraban en situación de reposo en el momento en que se produjo la muerte súbita. Un 8,89% de los estudiados (8 casos) estaban en una situación estresante cuando fallecieron y el mismo porcentaje (8 casos) se encontraban realizando ejercicio ligero. Otros 6 casos (6,67%) se encontraban haciendo ejercicio moderado y 4

casos (4,44%) realizaban ejercicio intenso en el momento de la muerte. En 2 casos (2,22%) la muerte aconteció mientras estaban comiendo (**Figura 12**).

Según los resultados obtenidos en las autopsias estudiadas, el 51,11% (46 casos) no habían consumido tóxicos, mientras que el 32,22% (29 casos) habían consumido un tóxico y el 16,67% (15 casos) habían consumido dos o más tóxicos. Esto es, el 48,99% de los casos estudiados habían consumido al menos un tóxico (**Figura 13**).

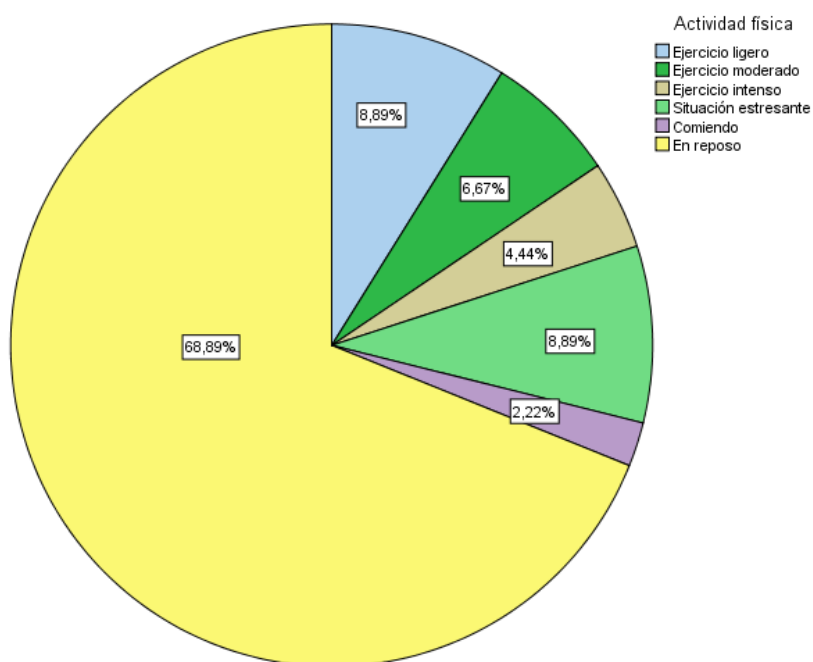


Figura 12. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según actividad física que se estaba realizando en el momento del fallecimiento. Elaboración propia (SPSS).

El grupo de tóxicos más frecuentemente encontrado son los opiáceos, que corresponden al 28,89% de las autopsias estudiadas (26 casos). En el 17,78% de los casos, se encontró cannabis (16 casos). En un 15,56%, se encontró etanol (14 casos). En el 6,67%, se encontraron anfetaminas (6 casos) y en el 3,33% se encontró cocaína (3 casos) (**Tabla 7**).

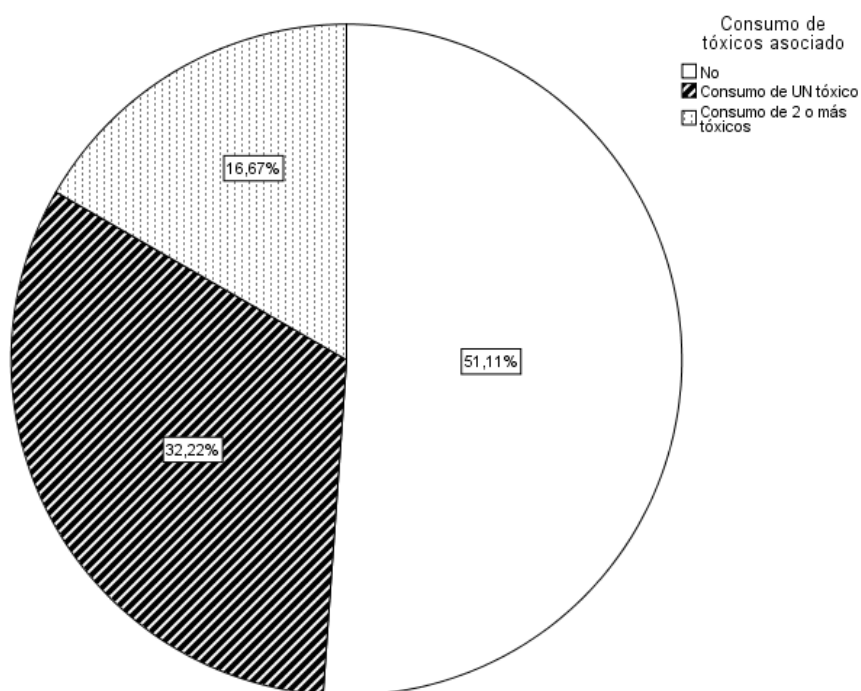


Figura 13. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según el hallazgo de consumo de tóxicos en la autopsia. Elaboración propia (SPSS).

Tabla 7. Estudio de los hallazgos de tóxicos en la autopsia de los fallecidos por muerte súbita menores de 50 años. Elaboración propia.

Tóxico	Sí (n, %)	No (n, %)
Opiáceos	26 (28,89%)	64 (71,11%)
Cannabis	16 (17,78%)	74 (82,22%)
Etanol	14 (15,56%)	76 (84,44%)
Anfetaminas	6 (6,67%)	84 (93,33%)
Cocaína	3 (3,33%)	87 (96,67%)

Se estudia la independencia de dos variables: consumo de tóxicos y causa de muerte cardiovascular o no. Tras el análisis, como $p > 0.05$, se acepta la hipótesis de independencia entre la muerte por causa cardiovascular o no cardiovascular y el consumo de tóxicos. La causa de muerte, cardiovascular o no, se distribuye del mismo modo entre aquellos en cuya autopsia se han encontrado tóxicos y entre aquellos en los que no. En los casos de causa de muerte no cardiovascular, hay un 44,44% (8 casos) en los que se encontró algún tóxico en la autopsia y 55,56% (10 casos) en los que no. En los casos de causa de muerte

cardiovascular, en un 50% (36 casos) se encontró algún tóxico en la autopsia y en otro 50% (36 casos) no. **(Figura 14).**

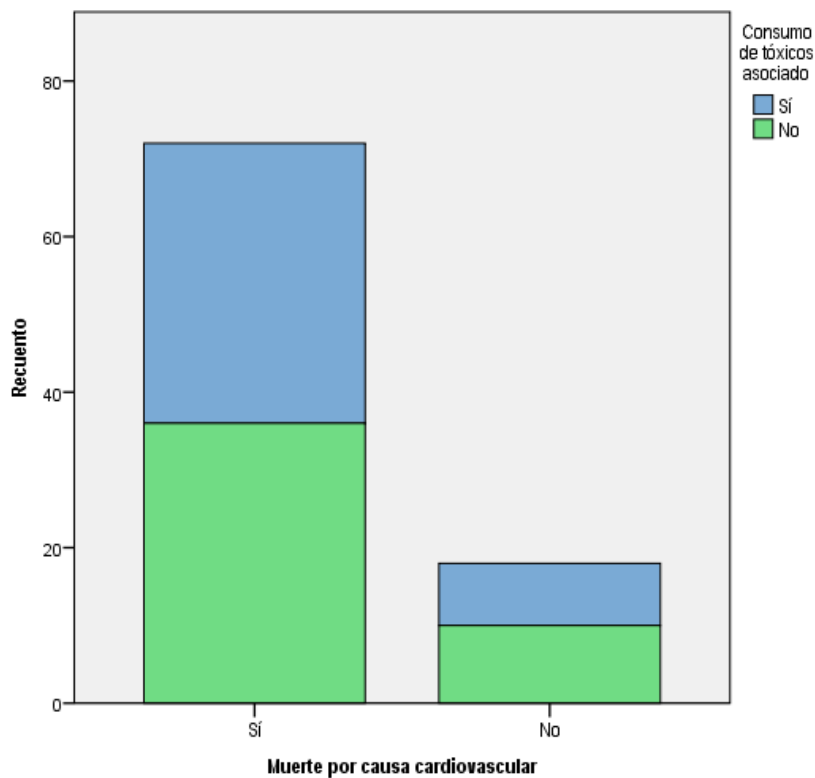


Figura 14. Distribución de la muerte súbita en menores de 50 años según el hallazgo de tóxicos en la autopsia si la causa es cardiovascular o no. Elaboración propia (SPSS).

5. DISCUSIÓN

Según el estudio, casi una décima parte de las autopsias realizadas en el servicio de patología forense corresponden con muertes súbitas en menores de 50 años. Una gran parte de estas personas tenían factores de riesgo cardiovascular o antecedentes personales de interés y en más de la mitad de los casos aparecieron síntomas premonitorios. Además, casi la mitad de ellos había consumido previo a la muerte alcohol y/o drogas de abuso. Más de una cuarta parte de los sujetos estudiados estaban realizando ejercicio físico o viviendo una situación estresante en el momento del fallecimiento. Estos datos tienen implicaciones

clínicas para las posibles estrategias de prevención de la muerte súbita en la población general.

5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de muerte súbita extrahospitalaria en menores de 50 años en Gipuzkoa fue de 5,4 casos/100.000 habitantes/año¹⁹.

La incidencia de la muerte súbita extrahospitalaria en varones menores de 50 años triplica la de las mujeres. La tasa observada en mujeres es de 2,58 casos/100.000 habitantes/año mientras que la observada en hombres es de 8,09 casos/100.000 habitantes/año.

Al igual que sucede en otros estudios poblacionales, la incidencia en los sujetos de 40-49 años duplica a la del grupo de edad 30-39 años. La edad media de muerte súbita extrahospitalaria en menores de 50 años en Gipuzkoa es de 39,21 años

La incidencia de muerte súbita de origen cardiovascular en menores de 50 años en Gipuzkoa fue de 4,32 casos/100.000 habitantes/año, tasa menor que otros artículos que incluyen sujetos de cualquier edad (20-40 casos/100.000 habitantes/año)^{6,15,16} y mayor a la observada en un artículo realizado en Bizkaia que incluye únicamente a personas menores de 36 años (0,43 casos/100.000 habitantes/año)²⁰. La tasa observada en hombres es de 6,69 casos/100.000 habitantes/año mientras que la observada en mujeres es de 1,84 casos/100.000 habitantes/año.

La incidencia de muerte súbita de origen no cardiovascular en menores de 50 años en Gipuzkoa fue de 1,08 casos/100.000 habitantes/año. La tasa observada en mujeres es de 0,74 casos/100.000 habitantes/año mientras que la observada en hombres es de 1,41 casos/100.000 habitantes/año.

5.2. CAUSAS DE MUERTE SÚBITA

El infarto de miocardio y/o la trombosis coronaria son la causa más frecuente de muerte súbita extrahospitalaria en menores de 50 años, correspondiendo a un 27,78% de los casos. La cardiopatía isquémica crónica es la siguiente causa más frecuente y corresponde a un 15,56% de los casos. Aunque la frecuencia del infarto de miocardio y/o trombosis coronaria es similar a la obtenida en otros estudios, en la cardiopatía isquémica crónica los datos de otras series duplican la de los sujetos incluidos en este^{6,13,15,16}. Entre los pacientes

con cardiopatía isquémica se pueden distinguir dos grupos: los que fallecen súbitamente en el contexto de un accidente coronario agudo (causa de muerte codificada como IAM y/o trombosis coronaria) y los que presentan una cardiopatía isquémica crónica (sobre todo un infarto agudo de miocardio antiguo) en el que la muerte súbita se produce, por lo general, en ausencia de crisis isquémica aguda evidente (causa de muerte codificada como cardiopatía isquémica crónica)⁴. En el presente estudio, el número de sujetos que fallecen por la segunda causa descrita puede ser menor debido al protocolo que existe entre Osakidetza y el IVML para certificar la muerte sin realizar autopsia en pacientes que padecen una patología conocida capaz de explicar el fallecimiento, como es el caso de la cardiopatía isquémica crónica conocida, incluyéndose tan solo aquellos en los que la cardiopatía isquémica crónica era desconocida o fue su primera manifestación la que provocó la muerte.

La patología pulmonar y la hemorragia cerebral también son causas frecuentes de muerte súbita.

Además, destaca la muerte súbita inexplicada, en la que la mayoría de los casos corresponden a una posible arritmia cardíaca en corazón estructuralmente normal. Se cree actualmente que estos casos corresponden a arritmias familiares con alteraciones localizadas en los canales iónicos (canalopatías)^{6,10,17}. Por lo tanto, en la muerte súbita cardíaca sobre todo en menores de 40 años, se debe considerar una causa hereditaria potencial¹⁷ y sería interesante incluir los estudios de biología molecular en el protocolo de investigación post mórtem de la muerte súbita^{6,18} con el objetivo de identificar las más importantes canalopatías (síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, síndrome de QT corto y taquicardia ventricular familiar catecolaminérgica)⁶.

Otro hallazgo importante fue que la distribución entre muertes súbita por causa cardiovascular o no cardiovascular varió significativamente respecto a los grupos de edad. El porcentaje de muerte súbita por causa cardiovascular aumenta progresivamente con la edad, siendo mucho más frecuente en los grupos de 30-39 años y 40-49 años. En causa no cardiovascular, la tasa de hombres duplica la de mujeres mientras que en causa cardiovascular casi la cuadriplica.

5.3. DATOS CLÍNICOS DE LA MUERTE SÚBITA

La muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad en casi un 30% de los casos, que corresponden con los datos obtenidos en otras series^{6,13} (20-40%). Sin embargo, en más de la mitad de los casos los sujetos tenían antecedentes personales de interés. Esto puede ayudar a la identificación precoz de sujetos con alto riesgo de muerte súbita extrahospitalaria.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la muerte súbita extrahospitalaria en menores de 50 años es alta, al igual que en otros estudios revisados^{6,13}. Más de la mitad de los casos tenían más de un factor de riesgo cardiovascular. La presencia de factores de riesgo cardiovascular ha sido considerada independiente de la causa de muerte súbita ya que existe diferente distribución en relación a la causa de muerte. La presencia de factores de riesgo cardiovascular fue significativamente más frecuente en el infarto agudo de miocardio y/o trombosis coronaria y cardiopatía isquémica crónica. Cabría destacar también que la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en la muerte por posible arritmia cardíaca en corazón estructuralmente normal es baja. La dislipemia es el factor de riesgo cardiovascular más frecuentemente hallado, seguida del tabaquismo diferente al hallado en un estudio previo en Vizcaya, en el que el factor de riesgo más frecuente es el tabaquismo⁶.

En más de la mitad de los casos, los sujetos padecieron síntomas premonitorios previos a la muerte (pérdida de la conciencia, dolor precordial, disnea y síntomas adrenérgicos como frialdad, palidez o sudoración).

La frecuencia de antecedentes familiares de muerte súbita en los casos estudiados es baja y en muchos casos desconocida.

5.4. ACTIVIDAD FÍSICA

Casi un 70% de las muertes sucedieron mientras el sujeto estaba en reposo. Una parte de ellas sucedieron durante el sueño, situación que ya se describió en otros estudios^{20,21}. A pesar de que la frecuencia de muertes durante el ejercicio es baja, el ejercicio intenso puede desencadenar arritmias ventriculares malignas⁷. En el presente estudio un 4,44% de los casos sufrieron la muerte súbita mientras estaban realizando ejercicio intenso. Además, el 8,89% de los estudiados estaban viviendo una situación estresante cuando les sobrevino la muerte.

5.5. CONSUMO DE TÓXICOS

En casi la mitad de los casos se halló uno o más tóxicos en la autopsia, duplicando la frecuencia que aparece en un estudio anterior⁶. Los opiáceos fueron los que mayor número de veces se encontraron, seguidos del cannabis y alcohol etílico, a diferencia de lo encontrado en el estudio comentado en el que las sustancias más frecuentemente halladas fueron, por orden, alcohol etílico, cocaína y cannabis⁶. Mucho menos frecuente fue hallar anfetaminas o cocaína.

5.6. PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA

Según estudios anteriores, la mejor forma de prevenir la muerte súbita es identificar a los candidatos a sufrirla¹.

Es importante recordar que una parte de las muertes súbitas cardíacas se deben a afecciones cardíacas de base genética que suelen heredarse con un patrón autosómico dominante. Dado que frecuentemente la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad, la patología forense tiene un papel importante en el desarrollo de estrategias con el objetivo de identificar a familiares asintomáticos y prevenir posibles muertes futuras en la misma familia⁶.

Como medidas que se podría establecer para prevenir la muerte súbita en la población general (y con especial interés en pacientes de alto riesgo), se aconseja controlar los factores de riesgo cardiovascular y reducir el consumo de tóxicos para la prevención de la muerte súbita ya que favorecen la aparición de este tipo de eventos.

También debe considerarse que la mayoría de las muertes súbitas cardíacas son extrahospitalarias y la iniciación de medidas de resucitación precoces son de gran importancia¹³.

5.7. LIMITACIONES

En este estudio, se incluyeron como muerte súbita sólo los casos que por lo inesperado de la muerte habían sido objeto de autopsia médico-legal. Algunas muertes en las que se emite el certificado médico de defunción por haber una enfermedad previa diagnosticada podrían ser muertes súbitas que no explicarían por esta enfermedad. No se han tenido en cuenta las personas que han sufrido una muerte súbita recuperada y han sido trasladadas al

hospital para acabar falleciendo allí. Por eso, es posible que la incidencia esté subestimada respecto a otros estudios.

La correlación entre hallazgos de autopsia y causa de muerte debe ser interpretada con precaución. En algunas afecciones como la trombosis coronaria o la hemorragia intracraneal, el grado de certeza es incuestionable; en otros como en la cardiopatía isquémica crónica o en las miocardiopatías, el diagnóstico es probable y de exclusión⁶.

La definición del tiempo que debe pasar para que una muerte sea catalogada como súbita ha sufrido cambios, de manera que muchos estudios, más antiguos, utilizan criterios diferentes al actual a la hora de establecer la definición de muerte súbita⁴.

Una dificultad añadida a la hora de realizar este estudio se encontró a la hora de estudiar los antecedentes personales y familiares de los pacientes. En la mayoría de los casos, estos datos son desconocidos porque los servicios de emergencias que atendieron en primera instancia al fallecido no los recogieron y porque no se tiene acceso a una base de datos de historias clínicas. Examinar con más detalle estos antecedentes personales y familiares podría ayudar a estratificar sujetos con mayor riesgo de sufrir muerte súbita dentro de la población general.

En último instancia, sería recomendable realizar un estudio sobre muerte súbita añadiendo un grupo control, de características similares a la muestra estudiada, que no sufrieran muerte súbita con el objetivo de realizar un modelo de regresión logística para identificar qué variables están asociadas al riesgo de muerte súbita.

6. CONCLUSIONES

La muerte súbita extrahospitalaria en menores de 50 años es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres. El grupo de edad en el que con más frecuencia ocurre la muerte súbita es en el de 40-49 años y el riesgo de sufrirla aumenta con la edad. La edad media es de 39,21 años. El origen más frecuente de la muerte es cardiovascular siendo las causas más frecuentes el infarto agudo de miocardio y/o trombosis coronaria y la cardiopatía isquémica crónica. La existencia de síntomas premonitorios previos a la muerte son relativamente frecuentes ya que aparecieron en más de la mitad de los casos. Más de la mitad de los sujetos estudiados tenían uno o más factores de riesgo cardiovascular, el más frecuentemente observado fue la dislipemia. La presencia de estos factores de riesgo fue

significativamente más frecuente en el infarto agudo de miocardio y/o trombosis coronaria y cardiopatía isquémica crónica. Sin embargo, su frecuencia en la muerte por posible arritmia cardíaca en corazón estructuralmente normal es baja. La frecuencia de antecedentes familiares de muerte súbita es baja y en la mayoría de los casos desconocida. Casi un 70% de las muertes sucedieron mientras el sujeto estaba en reposo y en alrededor de la mitad de los casos se halló uno o más tóxicos en la autopsia. Es especialmente importante trabajar en su prevención ya que afecta a población joven sin síntomas previos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bayés de Luna A, Elosua R. Muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(11):1039-1052.
- (2) Wilson J, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdoff R. Harrison TR, editor. Principios de Medicina Interna. Colapso cardiovascular, parada cardíaca y muerte súbita. 15th ed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2005. p. 282-8.
- (3) Siscovick D. Challenges in cardiac arrest research: Datas collection to asses outcomes. *Ann Emerg Med* 1993;22:92.
- (4) Ochoa Montes LA, González Lugo M, Vilches Izquierdo E, Erazo Enríquez N, Quispe Santos J, Juan Morales L, et al. Expresión clínica del síndrome de muerte súbita cardíaca. *Rev Cubana Med* 2011;50(1).
- (5) Morentín B, Suárez-Mier M, Audicana C, Aguilera B, Garamendi P, Elexpe X. Incidencia y causas de muerte súbita en menores de 36 años. *Med Clin* 2001;116(8):281-285.
- (6) Morentín B, Audicana C. Estudio poblacional de la muerte súbita cardiovascular extrahospitalaria: incidencia y causas de muerte en adultos de edad mediana. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(01):28-34.
- (7) Rodríguez Font E, Viñolas Prat X. Causas de muerte súbita. Problemas a la hora de establecer y clasificar los tipos de muerte. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1004-1014.
- (8) Morentín B, Aguilera B, Garamendi P, Suárez-Mier M. Sudden unexpected non-violent death between 1 and 19 years in north Spain. *Arch Dis Child* 2000;82:456-461.
- (9) Morentín B, Aguilera B, Suárez-Mier M, Molina P, Lucena J. Abordaje de la muerte súbita en niños y jóvenes desde la patología forense en Bizkaia y Sevilla (España). *MedWave* 2012;12(9):e5529.

- (10) González- Melchor L, Villarreal- Molina T, Iturralde- Torres P, Medeiros- Domingo A. Muerte súbita cardíaca en el corazón estructuralmente normal: una actualización. *Arch Cardiol Mex* 2014;84(4):293-304.
- (11) Ordoñez N, Rosai J. Urinary tract. In: Rosai J., editors. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th ed. Edinburgh: Elsevier; 2004. p. 1163-360.
- (12) Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. . 9th ed.: Elsevier; 2004. p. 379.
- (13) Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:717-725.
- (14) Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* 1984;311:874-877.
- (15) Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John B, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-1275.
- (16) Byrne R, Constant O, Smyth Y, Callagy G, Nash P, Daly K, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West Ireland. *Eur Heart J* 2008;29:1418-1423.
- (17) Soilleux EJ, Burke MM. Pathology and investigation of potentially hereditary sudden cardiac death syndromes in structurally normal hearts. *Diagn Histopathol* 2008;11(1):1-26.
- (18) Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:166-172.
- (19) Población de la C.A. de Euskadi por año de nacimiento, según el territorio histórico y el sexo. 2016; Available at:
http://www.eustat.eus/elementos/ele0011400/ti_Poblacion_de_la_CA_de_Euskadi_por_año_de_nacimiento_según_el_territorio_historico_y_elsexo/tbl0011424_c.html#axzz4bDkaynQ6. Accessed 03/13, 2017.
- (20) Morentin B, Suárez- Mier MP, Aguilera B. Sudden unexplained death among persons 1-35 years old. *Forensic Sci Int* 2003;125:213-217.
- (21) Goh KT, Chao TC, Chew CH. Sudden nocturnal deaths among Thai construction workers in Singapore. *Lancet* 1990;335:1154-1555.