



Causas de Muerte en Enfermos Mentales

Ernesto Barrios Grillo*

* Hospital Psiquiátrico de la Habana CUBA

Resumen

INTRODUCCIÓN: *Existen múltiples estudios de mortalidad en pacientes psiquiátricos reportados en la literatura mundial, prácticamente la totalidad de ellos basados en los informes de los certificados de defunción. Es notorio destacar que en países altamente desarrollados, no existen registros de casos psiquiátricos que permitan estudiar la mortalidad en este grupo. El Hospital Psiquiátrico de La Habana, antiguo Hospital de Dementes de Cuba, las causas más comunes de muerte durante las décadas de 1940 y 1950 eran las enfermedades diarreicas, nutricionales e infecto-contagiosas.*

OBJETIVOS: *Conocer las enfermedades que llevan a la muerte a nuestros pacientes según las causas básica (CBM) y las causas directas (CDM) y/o intermedias (CIM). Analizar la coincidencia diagnóstica que nos permita evaluar la calidad de los diagnósticos*

MATERIAL Y METODOS: *Se estudiaron 2509 autopsias de 2735 realizadas desde 1985 hasta el 2004, con revisión de las historias clínicas, los protocolos de autopsias y las láminas histológicas. Se utilizó el método del SARCAP para la codificación de los diagnósticos*

RESULTADOS: *30% fallecieron entre 55 y 64 años, con predominio del sexo masculino. La Esquizofrenia estuvo presente en el 69% de los casos. Como CDM y/o CIM predominó la Bronconeumonía y el Tromboembolismo pulmonar (30.05% y 20.48%). La Esquizofrenia resultó la primera causa básica de la muerte (15.46%). En 61.06% la coincidencia fue total y en 11.23% no hubo coincidencia.*

CONCLUSIONES: *Los enfermos mentales mueren en edades más temprana que la población mentalmente sana, constituyendo la Bronconeumonía la primera CDM. La Esquizofrenia constituye por diferentes factores la primera CDM en estos paciente*

Introducción

De gran interés ha resultado siempre el conocimiento de las causas de muerte en los más variados grupos de población, desde la mortalidad perinatal hasta las más disímiles agrupaciones, no sólo desde el punto de vista estadístico, sino por lo que representa su conocimiento como fuente de estudios epidemiológicos, científicos y de índole social.

Existen múltiples estudios de mortalidad en pacientes psiquiátricos en general (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12) y en esquizofrénicos en particular (13,14,15,16,17,18,19) reportados en la literatura mundial, sin embargo prácticamente la totalidad de ellos se basan en los informes de los certificados médicos de defunción (20), en los diagnósticos previos de altas hospitalarias y en los informes referidos por los psiquiatras y los médicos generales (14). Es notorio destacar que en países altamente desarrollados, no existen registros de casos psiquiátricos que permitan estudiar en detalles la mortalidad en este grupo de pacientes (14,16)

Diferentes autores confirman un marcado incremento de la mortalidad en pacientes esquizofrénicos, tanto para muertes violentas como naturales (14,15,16,18,19,21) incluso existen trabajos que lo refieren en personas con trastornos mentales pertenecientes a cualquier grupo de población supuestamente normal, que no acuden a servicios de psiquiatría a recibir cuidados psiquiátricos, de la misma forma que aquellos pacientes que han recibido tratamiento específico. (7)

A pesar de lo anteriormente expuesto, la literatura proporciona muy poca información acerca de la mortalidad por causas específicas en relación con la

edad y el sexo (13), y se limita a plantear como causas de muerte más frecuentes, el suicidio (4,21,22) seguido de las enfermedades cardiovasculares (8,9,23,24) y respiratorias (9,12) en ocasiones relacionadas con el sexo (20),.

Sólo encontramos un estudio, en el que se realizaron 26 autopsias en 30 fallecidos,(17), haciendo inexactos dichos estudios, ya que en la mayoría de los países la autopsia no se realiza habitualmente, y cuando se hace, en un gran número de los casos resulta incompleta, al estudiarse sólo el encéfalo.

En Cuba, sin embargo, se han realizado revisiones anteriores muy completas sobre este tema, basadas totalmente en los resultados de autopsias (25,26,27,28), encontrando que las enfermedades del aparato circulatorio ocupan el primer lugar, seguidas de las del aparato respiratorio y las neoplasias.

El Hospital Psiquiátrico de La Habana, antiguo Hospital de Dementes de Cuba, que mostraba un cuadro desolador y dantesco en la década del 40, con condiciones de vida infrahumanas, tenía un altísimo índice de enfermedades como las enterocolitis, las cuales eran de tal frecuencia y envergadura que requerían una sala exclusivamente para diarreicos. La gota gruesa constituía un análisis de rutina, por el alto número de enfermos de paludismo; la Fiebre tifoidea era endémica; la Tuberculosis pulmonar y la Sífilis eran de alta prevalencia, llegando a la parálisis general progresiva y otras formas de Neurosífilis.

Una búsqueda histórica al respecto en el departamento de estadística del hospital nos permitió conocer que las causas más comunes de muerte durante las décadas de 1940 y 1950 eran las enfermedades diarreicas, nutricionales e infecto-contagiosas.

Las defunciones hospitalarias mostraron un elevado número de casos, pudiéndose constatar cómo en un solo semestre del año 1931, ocurrían 315 fallecimientos, con más de 60 casos en un mes.

La mortalidad alcanzó la cifra de 998 casos en el año 1943, para un total de 4442 defunciones en un período de 6 años, entre 1940 y 1945.

Analizando esos aspectos, se hace evidente la alta contribución a la mortalidad que pagaban esos enfermos.

Un cambio socio-económico en la estructura del centro hospitalario a partir del año 1959 trajo como consecuencia una transformación radical en las condiciones de vida y el destino de los pacientes mentales, lo que conllevó a la disminución y erradicación de todas aquellas enfermedades que tan alto precio cobraron en la vida de nuestros enfermos. Comienza entonces a observarse cómo las causas de muerte se asemejan paulatinamente a las ocurridas en el resto de la población mentalmente sana, salvo en algunas particularidades propias de este tipo de paciente referidas a su enfermedad mental de base y al tratamiento específico aplicado.

El riesgo de muerte de nuestros pacientes aumenta a partir de su primer ingreso con respecto a la población general y, aunque es controvertido afirmar que las enfermedades mentales en general y la esquizofrenia en particular, sean causa directa de la muerte, el peligro de suicidio, por cierto con un bajo índice en nuestros enfermos hospitalizados, los efectos nocivos de algunos psicofármacos (2,29,30,31,32,33) y los trastornos inmunológicos asociados a la esquizofrenia, sin lugar a dudas, aportan una cuota de letalidad importante.

Por otra parte, existen en los esquizofrénicos disfunciones genéticas demostradas, que los hacen más vulnerables a la aparición de procesos patológicos con potencial letalidad (34).

Material y Métodos

Se estudiaron 2509 autopsias de un total de 2735 fallecidos, realizadas en el Departamento de Anatomía patológica del Hospital Psiquiátrico de la Habana durante el período comprendido entre el 1ro de enero de 1985 al 31 de diciembre del 2004, para lo cual se llevó a cabo un análisis minucioso de las historias clínicas, los protocolos de necrópsias y las láminas histológicas. Se clasificaron las patologías según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su Décima revisión (CIE-10) y se clasificaron las causas de muerte como Causa Directa (CDM), Causa Intermedia (CIM) y Causa Básica (CBM), según metodología del SARCAP (Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica)

Resultados

Ocurrieron en este período un total de 2735 fallecidos de los cuales se autopsiaron 2509, con un índice de autopsias de 95.39% (TABLA I)

TABLA I

DEFUNCIONES HOSPITALARIAS (1985-2004)

| FALLECIDOS | CASOS | % |
|--------------------|-------------|--------------|
| TOTAL | 2735 | 100 |
| AUTOPSIADOS | 2509 | 95.39 |
| NO AUTOPSIADOS | 120 | 4.56 |
| MEDICO LEGALES | 105 | 3.83 |
| EXTRAHOSPITALARIO | 1 | 0.03 |

Al analizar la edad de los fallecidos, podemos constatar que el mayor número de enfermos murieron en la edades comprendidas entre los 55 y 64 años: 752 (29.97%), predominando el sexo masculino con 1374 .(TABLA II).

TABLA II EADAD Y SEXO

| EDADES | M | F | TOTAL | % |
|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| 15-24 | 4 | 5 | 9 | 0.35 |
| 25-34 | 27 | 14 | 41 | 1.63 |
| 35-44 | 99 | 52 | 151 | 6.01 |
| 45-54 | 287 | 176 | 463 | 18.45 |
| 55-64 | 423 | 329 | 752 | 29.97 |
| 65-74 | 359 | 340 | 699 | 27.85 |
| 75-84 | 147 | 162 | 309 | 12.31 |
| 85 Y MÁS | 28 | 57 | 85 | 3.38 |
| TOTAL | 1374 | 1135 | 2509 | 100 |

La TABLA III muestra que el mayor número de fallecidos presentan como

patología psiquiátrica de base, la Esquizofrenia en 1731 casos (69%), seguida del Retraso Mental: 232 (9.24%) y la Psicosis Epiléptica con 122 (4.86%) entre otras que constituyen las principales enfermedades psiquiátricas detectadas.

**TABLA III
PRINCIPALES PATOLOGIAS PSIQUIATRICAS**

| PATOLOGIAS | CASOS | % |
|-------------------------|--------------|-------------|
| ESQUIZOFRENIA | 1731 | 69 |
| RETRASO MENTAL | 232 | 9.24 |
| PSIC. EPILEPTICA | 122 | 4.86 |
| P.M.D. | 104 | 4.14 |
| DEMENCIA SENIL | 38 | 1.51 |
| MEL. INVOLUTIVA | 25 | 1 |

La bronconeumonía ocupa el primer lugar dentro de las 10 primeras Causas Directas de Muerte con 754 casos (30.05%); seguida del TEP: 514 (20.48%) y el IMA;218 (8.68%) entre otras. TABLA IV

**TABLA IV
CDM/CIM**

| PATOLOGIA | CASOS | % |
|-------------------------|--------------|--------------|
| BRONCONEUMONIA | 754 | 30.05 |
| T.E.P. | 514 | 20.48 |
| I.M.A. | 218 | 8.68 |
| SEPSIS GENERALIZADA | 115 | 4.58 |
| BRONCOASPIRACION | 138 | 5,5 |
| SHOCK HIPOVOL. | 50 | 2 |
| E.TERM.ENF.CANCEROSA | 48 | 1.91 |
| EDEMA PULM.CARDIOGENICO | 35 | 1.39 |
| ABSCESO PULMONAR | 31 | 1.23 |
| ENF.C.VASC.OCLUSIVA | 25 | 1 |

Las 10 primeras Causas Básicas de Muerte mostraron que la Esquizofrenia ocupa el primer lugar con 388 casos (15.46%); seguido de la aterosclerosis coronaria; 234 (9.32%); el EPOC: 224 (8.92%) y la enfermedad aterosclerótica con 206 casos (8.21%) entre otras. TABLA V.

**TABLA V
CBM**

| PATOLOGIAS | CASOS | % |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| ESQUIZOFRENIA | 388 | 15.46 |
| ATEROESC. CORONARIA | 234 | 9.32 |
| EPOC | 224 | 8.92 |
| ENF. ATEROESC. | 206 | 8.21 |
| CARD. ATEROESCLEROTICA | 165 | 6.57 |
| TUMOR MALIGNO | 162 | 6.45 |
| CIRROSIS HEPATICA | 67 | 2.67 |
| ATEROESC. CEREBRAL | 59 | 2.35 |
| TB PULMONAR | 51 | 2.03 |
| FRACT. CADERA | 35 | 1.39 |

La coincidencia diagnóstica se comportó de la siguiente manera: Total:1532 (61.06%); Parcial:458 (18.25%); No Coincidencia: 282 (11.23%) e Insuficiente: 237 (9.44%). TABLA VI.

| VARIEDAD | CASOS | % |
|------------------------|--------------|--------------|
| TOTAL | 1532 | 61.06 |
| PARCIAL | 458 | 18.25 |
| NO COINCIDENCIA | 282 | 11.23 |
| INSUFICIENTE | 237 | 9.44 |
| TOTAL | 2509 | 100 |

Discusión

Al analizar las enfermedades del aparato respiratorio observamos que aunque en otros estudios (4,8,12,20,24) ocupan el segundo lugar dentro de las causas de muerte, en nuestros pacientes la bronconeumonía ocupa el primer lugar (TABLA IV), como Causa Directa.

La bronconeumonía se puede observar complicando de forma terminal disímiles procesos patológicos; sin embargo, nosotros la consideramos causa de la muerte, siempre que hubiera masividad tal en la afectación del parénquima que comprometiera de forma importante la función respiratoria útil y que, por supuesto, no existiera un acontecimiento patológico de base que de por sí justificara la muerte.

Múltiples explicaciones se han dado de esta elevada incidencia en reportes muy autorizados (26,28), haciendo mención de la existencia de factores como el hábito de fumar, la anemia crónica, la obstrucción de las vías aéreas y el reposo prolongado en cama.

En nuestra experiencia personal, hemos detectado que el enfisema, la bronquiectasia y la bronquitis crónica, son manifestaciones morfológicas frecuentemente encontradas en asociación en nuestros casos, a lo cual se añade la alta incidencia de tabaquismo en los pacientes psiquiátricos, lo que podría justificar el diagnóstico de una Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), como enfermedad de base, la cual no podemos afirmar categóricamente, ya que la poca cooperación de este tipo de pacientes hace prácticamente imposible la realización de pruebas de la función respiratoria, requisito necesario para el diagnóstico de dicha enfermedad, por lo que sólo hacemos el diagnóstico de EPOC cuando existe repercusión morfológicamente manifiesta a nivel de las cavidades cardíacas derechas, según lo establecido por las máximas autoridades de la especialidad en nuestro país, precisamente la EPOC constituye la tercera Causa Básica de Muerte en nuestros enfermos. TABLA V.

Un aspecto que consideramos de gran importancia en la génesis de estos procesos inflamatorios infecciosos del parénquima pulmonar es el hallazgo histológico en un elevado % de nuestra muestra, de focos diseminados de bronco aspiración alimentaria crónica rodeados por reacción granulomatosa con células gigantes a tipo cuerpo extraño, que consideramos tornan vulnerable a dicho órgano en la aparición posterior del proceso bronco neumónico. La bronco aspiración parece ser un proceso secundario a la existencia en estos enfermos de trastornos de la deglución y del reflejo de la tos, como consecuencia de la utilización de algunos psicofármacos (44, 45, 46) que a nuestro entender, daría lugar a bronco aspiraciones mínimas y repetitivas, aisladas en tiempo, que prepararían el terreno para el proceso bronco neumónico.

Por último queremos señalar que aunque aún no ha sido demostrado un déficit inmunológico en la esquizofrenia, dicha enfermedad ha sido asociada con diferentes anomalías del sistema inmunitario (47), como son: disminución de la concentración de inmunoglobulinas, descenso en la actividad de las células "killer", disminución de la función de los macrófagos y aumento del porcentaje de linfocitos B y de las células supresoras, entre otros factores lo que pudiera abonar el terreno, en cierta medida ya fértil, para la aparición de las enfermedades infecciosas, en particular las infecciones bronco pulmonares.

La incidencia de embolia pulmonar en la población general es de 20 a 25 casos por cada 100,000 pacientes hospitalizados y aunque la misma todavía provoca 200,000 muertes anuales en Estados Unidos, la frecuencia de embolias pulmonares mortales, según datos de autopsia han descendido desde el 6% al 2% en los últimos 25 años (40), (Tabla V), (5).

Existe una serie clásica de factores de riesgo en la génesis de esta afección como la obesidad, las intervenciones quirúrgicas recientes, el cáncer, el consumo de anticonceptivos orales, el embarazo, etc. (40), que no están presentes de forma significativa en nuestros casos. Sin embargo los estados de hipercoagulabilidad de la sangre se convierten en un elemento de preocupación en el estudio de los mismos. Ya desde hace mas de 10 años otros autores (26) consideraban que podía existir algún trastorno genético que ocasionara alteraciones plaquetarias o de los factores de la coagulación que transitaban en el mismo terreno de los factores capaces de producir la enfermedad mental (41) y en años posteriores, estudios más específicos realizados en nuestro centro con la colaboración del Instituto de Hematología de Cuba, plantean la posibilidad de alguna perturbación de la hemostasia, pareciendo evidente que existe una alteración del Factor III plaquetario, así como una alteración en la síntesis de la trombina (42).

En nuestra experiencia personal hemos observado, por datos estadísticos de nuestro servicio, que a pesar de la alta incidencia en la totalidad de la muestra estudiada ha habido una disminución paulatina del número de casos fallecidos por trombo embolismo pulmonar a partir del año 1993 a la fecha actual, que quizás esté en relación con las características de los medicamentos antipsicóticos más modernos actualmente empleados, según criterio personal de algunos psiquiatras.

El quinto lugar en nuestro análisis lo ocupa la obstrucción de las vías respiratorias presente en 138 fallecidos (5.5%).

Resulta impresionante observar microscópicamente el esófago, la tráquea y los bronquios dilatados y ocupados totalmente por material alimentario, a veces constituidos por grandes fragmentos..

Cómo es posible que estos pacientes continúen ingiriendo alimentos insensiblemente hasta "auto-asfixiarse"?

Existen psicofármacos neurolépticos capaces de producir las llamadas disquinesias, entre las cuales se encuentran los trastornos de la deglución, caracterizados por alteraciones de la acción neuromuscular a nivel de las regiones bucofaringeas y laringotraqueal (52).

En acápites anteriores, al hablar de la bronconeumonía, hacíamos referencia a los hallazgos focales de la bronco aspiración alimentaria crónica, los cuales no poseen envergadura tal, que provoquen un cuadro de asfixia, insuficiencia respiratoria aguda y muerte súbita, pero sí pueden compartir los mismos mecanismos etiopatogénicos

El análisis de las Causas Básicas de la Muerte nos permite señalar que la Esquizofrenia constituye la primera causa, lo cual puede estar condicionada por los efectos nocivos de algunos psicofármacos, los factores genéticos y los trastornos inmunológicos asociados a la enfermedad.

Mucho se ha debatido respecto a la incidencia de cáncer en el paciente esquizofrénico. Algunos estudios realizados en Japón, han detectado altos índices de mortalidad en pacientes psiquiátricos al compararlos con la población general.

Otros autores (4, 13, 18) plantean un riesgo elevado de muerte para todas las causas con excepción del cáncer, a pesar de la clásica hipótesis de que los esquizofrénicos están protegidos contra el cáncer no ha sido confirmada (1).
Nosotros consideramos que, aunque no está a nuestro alcance el esclarecimiento de este fenómeno, sí existe estadísticamente una disminución del cáncer como causa de muerte en el paciente esquizofrénico, ocupando en nuestra casuística el sexto lugar: TABLA V.

Conclusiones

Existe una elevación de la mortalidad en los enfermos mentales con respecto a la población general.

Los pacientes psiquiátricos mueren en edades más tempranas.

La bronconeumonía constituye la primera causa de muerte en el Hospital Psiquiátrico de la Habana.

La Esquizofrenia es la primera causa básica de muerte, posiblemente como resultado de efectos nocivos de los psicofármacos, trastornos inmunológicos y disfunciones genéticas asociadas a la enfermedad.

El suicidio ocupa índices de mortalidad muy bajos en los enfermos mentales ingresados en el Hospital Psiquiátrico de la Habana.

Bibliografía

1. Vlatkovic D, Usel M, Raymond L: Psychiatric diagnosis and cause of death in a hospitalized population. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1994; 42 (3):207-15.
2. Hitosugi M: Retrospective analysis of the forensic autopsy cases of psychiatric patients. *Med Sei Law*. 2001 Jan; 41 (1):89.
3. Rorsman B, Hagnell O, Lanke J: Mortality and hidden mental disorder in the Lundby study. Age-standardized death rates among mentally ill non patient's in a total population observed during a 25 -year period. *Neuropsychobiology* 1983; 10(2-3):83-9.
4. Casadebaig F, Quemada N: Mortality in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 1989 Mar; 79(3): 257-64.
5. Hewer W, Rossler W. Mortality of patients with functional psychiatric illness during inpatient treatment. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1997 Apr; 65-4:171-81.
6. Bruce ML, Leaf PJ, Ruzal GP, Florio L Hoff RA: Psychiatric status and 9-year mortality data in the new haven epidemiology catchment area study. *Am. J. Psychiatric* 19994 May; 151(5):716-21.
7. Rorsman B, Hagnell O, Lanke J: Mortality in the Lundby study. Natural death in different forms of mental disorder in a total population investigated during a 25 year period. *Neuropsychobiology* 1982; 8(4). 188-97.
8. Baxter DN: The mortality experience of individuals on the Salford psychiatric case register. I. All-cause mortality. *Br. J. Psychiatry* 1996 Jun; 168 (6):772-9.
9. Sohlman B, Lehtinen V: Mortality among discharged psychiatric patients in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1999 Feb; 99(2): 102-9.
10. Saz P, Launer LJ, D: Mortality and mental disorders in a Spanish elderly population. *Int. J. Geriatr Psychiatry* 1999 Dec; 14(12): 1831-8.
11. Saku M, Tokudeme S, Ikeda M, Kuno S, Makimoto K, Vehimura H, Mukai A, Yoshimura T: Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol* 1995 Apr; 24(2):366-72.
12. Salazar-Fraile J, Gómez Bneyto M, Pérez Hoyos S, Hurtado Navarro I: Mortality among psychiatric patients referred to the mental health services in Valencia. *Soc Psychiatry Epidemiol* 1998 May; 33(5):224-9.
13. Mortensen PB, Juel K: Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993 Aug;163:183-9.
14. Bralet Mc, Yon V, Loas G, Noisette C: Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients. *Encephale* 2000 Nov-Dec; 26(6):32-41.
15. Osby V, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P: Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm country, Sweden. *Schizophr Res*. 2000 Sep 29;45(1-2) 21-8.
16. Casadebaig F, Philippe A: Mortality in schizophrenic patients. 3 years follow- up of a cohort. *Encephale* 1999 Jul-Aug; 25(4):329-37.
17. Arnold SE, Gur RE, Shapiro RM, Fisher KR, Moberg PJ, Gibney MR, Gur RC, Blackwell P, Troganowski JQ: accrual and asserment of patients. *Am J Psychiatry*. 1995 May; 152(5):781-7.

18. Mortensen PB, Juel K: Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1993 Aug;163:183-9.
19. Tabbane K, Juober R, Spadone C, Poirier MF, Olie JP: Mortality and cause of death in schizophrenia. Review of the literature. *Encephale* 1993 Jan -Feb; 19(1):23-28.
20. Blac DW Iowa record-linkage study: death rates in psychiatric patients. *J Affect Disord*. 1998 Sep; 50(2-3):277-8.
21. Kuperman S, Black DW, Burns TL: Excess mortality among formerly hospitalized child psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1988 Mar; 45(3):277-82.
22. Ringback Weitoft G, Gullberg A, Rosen M: Avoidable mortality among psychiatric patients. *Soc Psychiatry Epidemiol* 1998 Sep; 33(9):430-7.
23. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997 Dec;171:502-8.
24. Chute D, Grove C, Rajasekhara B, Smialek J.E.: Schizophrenia and sudden death: a medical examiner case study. *Am J Forensic Med Pathol* 1999 Jun; (2):131-5.
25. Franco Salazar G y col: Perspectivas de vida y causas de muerte en pacientes mentales. Mesa Redonda. Consejo Científico del MINSAP, La Habana 1979.
26. Franco Salazar G, Arus y Galvez L: La Clínica del paciente mental. Redacción de Ciencias Médicas Editorial Científico Técnica, la Habana 1984.
27. Francol Salazar G y col: Principales causas de muerte en pacientes mentales. *Rev Hosp. Psiq. De la Haban* VolXXV No.4:495-05. Oct-Dic,1984.
28. Franco Salar G y col: Causas de muerte en 1000 pacientes mentales fallecidos en el Hospital psiquiátrico de la Habana entre los años 1970-1984. *Rev Hosp. Psiq. De la Habana*, Vol XXVII No.3:351-364.
29. Montout C, Casadebaig F, Lagnavi R, Verdoux H, Philippe A, Begaud B, Moore N: Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients, *Schizophr Res*: 2002 Oct 1; 57(2-3):147-56.
30. Honigfeld G: Effects of the Clozapine national registry system on incidence of deaths related to agranulocytosis. *Psychiatr Serv*. 1996 Jan; 47(1):52-2.
31. Czekalla J, Kollack-Walker S: Cardiac Safety parameters of Olanzapine Comparison with other Atypical and Typical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl2):35-40.
32. Haddad P.: Q_T prolongation and schizophrenia-managing the risks. *Progress in Neurology and Psychiatry*. Supplement supported by and educational grant from Eli Lilly and company Ltd 2001.
33. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Laskshminarayanan M, Casey DE, Allison DB: Estimating the consequences of anti-psychotic induce weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001 Apr 15; 191(3):277-88.
34. Arranz B, Rosel P, Ramirez N, San I: Disfuncion genética del receptor de serotonina 5-HT2A en los trastornos psiquiátricos. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2001 Marzo-Abril No.2 Vol 29:131-8.
35. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10). Décima Revisión. Vol 1. Publicación Científica No.554. 10ª Revisión. Vol 1. Wahington DC. OPS 1995 (Tercera Reimpresión, 1997):31-100.
36. Acosta Nodal C. et al: Glosario Cubano de la Clasificación Internacional de Enfermedades psiquiátricas (GC-1) 1ra Ed. Hospital Psiquiátrico de la Habana. 1975.
37. Acosta Nodal et al. Glosario Cubano de la Clasificación Internacional de Enfermedades Psiquiátricas (GC-2) 2da ed. Editorial Científico Técnica. La Habana. 1986.
38. Otero Ojeda A.A. et al. Tercer Glosario Cubano de Psiquiatría (GC -3). MINSAP. La Habana 2001.
39. Davidson M: Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002 Aug;63(8):744.
40. Richard N. Mitchell, Ramzu S. Cotran: Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock en. *Patología Estructural y Funcional*. Robbins et al. Sexta Edición. España 2000:138-9.
41. Franco Salazar G, Almagro Vazquez D et al: Estudio sobre la Hemostasia en pacientes Esquizofrénicos crónicos. *Rev Hosp. Psiq. De la Habana*. 1988. Enero-Marzo. Vol XXIX. No.1:53-60.
42. Chalons Gutierrez A: Fenómenos tromboembólicos en enfermedades mentales, *Boletín MINSAP*. Hospital Psiquiátrico de la Habana, 1982.
43. Chalons Gutiérrez A y col. Mortalidad por cardiopatía isquémica en enfermos mentales. Correlación anatómo-clínica.electrocardiográfica. *Rev Hosp.. Psiq. De ka Habana* 1984. Oct-Dic Vol XXV No.4: 581-5.
44. Hullister L.E. Unexpected Asphyxial death and tranquilizing drugs. *A.J. Psychiatry*. 1957; Oct:114.17.
45. Craig J.J: Medication use and death attributed to asphyxia among psychiatric patients. *Am J. Psychiatry* 1980. Nov:137, 11 Page 1366.
46. Hussar A.E.: Effect of trnaquilizers on medical morbidity and mortality in a mental hospital. *JAMAA* 1962, 179:682-86.
47. Ferrer L, Balsebre L: Esquizofrenia y Neuroinmunología en: *La Esquizofrenia hoy*. Tomo 1 1997. Santiago de Compostela:355-59.
48. Santo Alfonso I, lfrank Uribezo M: Prevalencia del absceso pulmonar en el paciente psiquiátrico. *Rev Hosp.. Psiq. De la Habana*, 1984 Oct-Dic: Vol XXV No.4: 517-25.
49. Crawford James M: El hígado y las Vías biliares en: *Patología Estructural y Funcional*. Robbins et al. Sexta edición. 2000 Cap. 19: 905-6.
50. Klalskin Gerald: Hepatitis tóxica o inducida por fármacos en. *Enfermedades del Hígado*. León ZIF. 1980. Tomo II Cap.20: 763-70