

# Frecuencia de mortalidad en pacientes con artritis reumatoidea en un centro de reumatología de Argentina

María Emilia Saint Martin, Emilce Edith Schneeberger, María del Carmen Valerio, Emilio Buschiazzo, María de los Angeles Correa, Fernando Dal Pra, María Florencia Marengo, Gustavo Citera

Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica. Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que se asocia a disminución de la capacidad funcional, de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. El objetivo de este estudio fue evaluar la mortalidad en una cohorte de pacientes con AR, y la influencia de factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio.

**Pacientes y métodos:** Se analizó una cohorte de pacientes con diagnóstico de AR, (criterios ACR' 87), evaluados entre los años 2004 y 2010. Se recolectaron datos sociodemográficos, características de la enfermedad, clínicas, analíticas, tratamientos recibidos y comorbilidades. Radiografías de manos y pies fueron leídas por medio del índice de Sharp van der Heijde por 3 observadores independientes ciegos (CCI  $\geq 0,8$ ). En caso de discontinuación del seguimiento, se realizó contacto telefónico. Se identificaron los pacientes fallecidos durante el período estudiado y se determinó la causa de muerte. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, para la comparación de datos categóricos se utilizó test de Chi<sup>2</sup> o test exacto de Fisher y para las variables continuas test t de Student o Mann Whitney según la distribución de la muestra. Los factores asociados a mortalidad se analizaron por regresión logística múltiple. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se evaluaron 307 pacientes, de los cuales 45 perdieron seguimiento y 262 pudieron ser reevaluados a los 5 años de seguimiento. De los 262 pacientes, 86,3% eran de sexo femenino, la edad mediana fue de 58 años (RIC 50-67), la edad mediana al inicio de la AR fue de 40 años (RIC 31-50) con un tiempo mediano de evolución de 15 años (RIC 10-21). 17 pacientes (6,5%) fallecieron. En el análisis univariado, mayor edad, menor escolaridad, presencia de comorbilidades gastrointestinales y uso de tratamiento biológico, estuvieron significativamente asociados con mayor mortalidad. En el análisis de regresión logística múltiple, peor nivel educativo y uso de tratamiento biológico estuvieron significativamente asociados con mortalidad.

**Conclusión:** La mortalidad de pacientes con AR en un centro de Argentina, en un período de 5 años fue de 6,5%. Peor nivel educativo se asoció con mortalidad. Al no ser un estudio longitudinal, la asociación con tratamiento biológico podría estar relacionada a un sesgo por indicación en pacientes con enfermedad más severa.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoidea, mortalidad, evolución en la artritis reumatoidea.

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that is associated with decreased functional capacity, quality of life and increased mortality. The aim of this study was to assess mortality in a cohort of patients with RA, and the influence of sociodemographic, clinical and laboratory factors.

**Patients and methods:** A cohort of patients diagnosed with RA was evaluated (ACR' 87 criteria) between 2004 and 2010. Sociodemographic data, disease characteristics, clinical, laboratory, treatment received and comorbidities were collected. Radiographs of hands and feet were read by the Sharp van der Heijde Score by 3 independent observers (ICC  $\geq 0.8$ ) blinded for disease characteristics. If discontinuation of follow-up was present, telephone contact was made. Deceased patients were identified during the study period and the cause of death was determined. Statistical analysis: Chi<sup>2</sup> test or Fisher exact test were used for categorical variables and Student t test or Mann Whitney for continuous variables. Factors associated with mortality were analyzed by multiple logistic regression. P value  $< 0.05$  was considered significant.

**Results:** 307 patients were evaluated, of whom 45 were lost to follow-up and 262 were reassessed after 5 years of follow-up. Of the 262 patients, 86.3% were female, median age was 58 years (IQR 50-67), the median age at onset of RA was 40 years (IQR 31-50) with a median disease duration of 15 years (IQR 10-21). Seventeen patients (6.5%) died. In univariate analysis, older age, lower education, presence of gastrointestinal comorbidities and use of biological treatment were significantly associated with higher mortality. In multiple logistic regression analysis, worse educational level and use of biological treatment were significantly associated with mortality.

**Conclusion:** The mortality of patients with RA in a single center in Argentina, over a period of five years was 6.5%. Worse educational level was associated with mortality. This is not a longitudinal study, and in that case the association of mortality with biological treatment may be related to bias by indication in patients with more severe disease.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, mortality, outcomes in rheumatoid arthritis.

## Correspondencia

E-mail: gustavocitera@gmail.com

## Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que se asocia a disminución de la capacidad funcional y de la calidad de vida y aumento de la mortalidad<sup>1</sup>. Estudios epidemiológicos han reportado índices estandarizados de mortalidad entre el 1,28 y 2,98<sup>2</sup>, siendo sus principales causas eventos cardiovasculares y patología respiratoria<sup>1,3-5</sup>.

Múltiples factores han sido asociados a mortalidad prematura en pacientes con AR, incluyendo edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo, bajo nivel socioeconómico, presencia de epítipo compartido, alta actividad de la enfermedad, seropositividad para Factor Reumatoideo (FR), peor capacidad funcional, mayor duración de la enfermedad y presencia de comorbilidades<sup>3,5-10</sup>.

En nuestro país, no hay estudios publicados de mortalidad en pacientes con AR y se desconoce cuáles son los factores relacionados a la misma. El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de mortalidad en una cohorte de pacientes argentinos con AR y determinar la influencia de los factores sociodemográficos y clínicos en la misma.

## Material y métodos

### Pacientes y recolección de datos

Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico de AR según criterios ACR 1987, de la Sección Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP) de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, pertenecientes a una base de datos que se inició entre junio del 2004 y julio del 2005.

Los datos recolectados incluyeron características sociodemográficas (sexo, edad, cobertura social, escolaridad, comorbilidades), manifestaciones extraarticulares, recuento articular (28 articulaciones tumefactas y dolorosas), evaluación global del paciente por escala visual análoga (EVA). Como reactante de fase aguda, se consignó la eritrosedimentación (ERS) correspondiente a la fecha de visita dentro del rango de  $\pm 1$  semana. Se calculó el índice de actividad de la enfermedad mediante DAS28 (Disease Activity Score de 28 articulaciones)<sup>11</sup>, capacidad funcional por el cuestionario HAQ-A (Health Assessment

Questionnaire- versión Argentina)<sup>12</sup>. Se determinó el Factor Reumatoideo (FR) y se consignaron los tratamientos recibidos. Basalmente se realizaron radiografías simples bilaterales de manos y pies, en posición frente, las cuales fueron leídas mediante el índice de Sharp modificado por van der Heijde<sup>13</sup> en forma independiente y ciega por 3 observadores que mostraron un coeficiente de correlación intraclase (CCI)  $\geq 0,80$ .

### Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos por un período de 5 años. Debido a la imposibilidad de obtener el certificado de defunción por el registro civil (el cual no es de dominio público), tanto la fecha como la causa de deceso de los pacientes debieron ser confirmados por datos aportados por familiares directos. Para constatar el motivo de la pérdida de seguimiento, se realizó contacto telefónico con el paciente o sus familiares.

Para el *análisis estadístico* se realizó estadística descriptiva, las variables continuas fueron expresadas como medianas con su correspondiente rango intercuartilo (RIC) o como medias con su desvío estándar. Para la comparación de datos categóricos se utilizó test de Chi<sup>2</sup> y test exacto de Fisher, y de los datos continuos, test t de Student o Mann Whitney según la distribución de la muestra. Los factores asociados a mortalidad se analizaron en un modelo de regresión logística múltiple. Se consideró significativa una  $p \leq 0,05$ . Se efectuó un análisis de sensibilidad, considerando como peor escenario posible que todos los pacientes que perdieron seguimiento fallecieron y como mejor escenario que ninguno falleció.

## Resultados

De los 307 pacientes evaluados inicialmente en el año 2004-2005, 45 (14,7%) perdieron el seguimiento luego de 5 años, por lo cual 262 pacientes fueron incluidos en el estudio. El 86,3% eran de sexo femenino, con una edad mediana de 58 años (RIC 50-67). La edad mediana al inicio de la AR fue de 40 años (RIC 31-50), el tiempo mediano de evolución de la enfermedad fue de 15 años (RIC 10-21). El tiempo mediano de escolaridad fue de 7

Variables Visita Basal		Pacientes Con AR n=262
Factor reumatoideo positivo n (%)		236 (90,8)
Nódulos reumatoideos n (%)		92 (35,1)
Presencia de comorbilidades n (%)		122 (67,4)
Nº de articulaciones tumefactas X (DE)		2,12 (3,5)
Nº de articulaciones dolorosas X (DE)		1,64 (2,8)
Evaluación global de la enfermedad por el paciente X (DE)		30,5 (27,5)
ERS X (DE)		29,7 (22,8)
HAQ-A X (DE)		0,87 (0,78)
DAS 28 X (DE)		2,26 (1,18)
Índice Sharp van der Heijde modificado X (DS)		173,35 (86,9)
Tto	Metotrexato n (%)	163 (89,6)
	Medicación biológica n (%)	8 (3,05)

**Tabla 1.** Características clínicas y terapéuticas en 262 pacientes con AR.

años (RIC 6-12). 147 pacientes (56,1%) tenían cobertura social, de los cuales 137 tenían obra social y 10 prepaga. Las características clínicas y terapéuticas son descriptas en la Tabla 1.

Luego de 5 años de seguimiento se identificaron 17 muertes, representando un 6,5% de la población estudiada. Las causas de muerte fueron 5 (29,4%) por eventos cardiovasculares, 3 (17,6%) por procesos infecciosos, 2 (11,8%) enfermedades musculoesqueléticas, 1 (6%) neoplasia, 1 (6%) enfermedad respiratoria no infecciosa y 5 (29,4%) desconocida.

En el análisis univariado se encontró que los pacientes que habían fallecido tenían mayor edad [*m* 63 (RIC 58-73) vs *m* 58 (RIC 49-67) *p*=0,02], mayor edad al inicio de la AR [*m* 47 (RIC 40-56) vs *m* 40 (RIC 30-50) *p*=0,02], menor escolaridad [*m* 7 (RIC 4,5-7) vs *m* 8 (RIC 6-12) *p*=0,008]. Si bien la frecuencia de comorbilidades no fue diferente entre vivos y fallecidos, analizando las categorías de comorbilidades, hallamos que los pacientes que habían fallecido, tuvieron significativamente mayor frecuencia de comorbilidades gastrointestinales [12 (70,6%) vs 90 (36,7%) *p*=0,009]. También el uso de tratamiento biológico estuvo asociado con mayor mortalidad [5 (2%) vs 3 (17,6%) *p*=0,01] (Tabla 2).

En el análisis de regresión logística múltiple, peor nivel educativo y terapia biológica permanecieron significativamente asociadas a mortalidad (Tabla 3).

Variables Visita Basal		Pacientes Vivos n=262	Fallecidos n=17	p
Edad (años) <i>m</i> (RIC)		58 (49-67)	63 (58-73)	<b>0,01</b>
Sexo femenino n (%)		213 (86,9)	13 (76,4)	NS
Escolaridad (años) <i>m</i> (RIC)		8 (6-12)	7 (4,5-7)	<b>0,008</b>
Cobertura social n (%)		138 (56,3)	9 (52,9)	NS
Edad al inicio de la AR (años) <i>m</i> (RIC)		40 (30-50)	47 (40-56)	<b>0,02</b>
Tiempo de evolución de la AR (años) <i>m</i> (RIC)		15 (10-21)	15 (10-26)	NS
Factor reumatoideo positivo n (%)		221 (90,9)	15 (88,2)	NS
Nódulos reumatoideos n (%)		87 (35,5)	5 (29,4)	NS
Presencia de comorbilidades n (%)	Total	116 (66,3)	6 (100)	NS
	Cardiovasculares	84 (34,3)	6 (35,3)	NS
	Gastrointestinales	90 (36,7)	12 (70,6)	<b>0,009</b>
	Respiratorias	30 (12,2)	4 (23,5)	NS
HAQ X (DE)		0,76 (0,74)	1,07 (0,94)	NS
DAS 28 X (DE)		2,31 (1,2)	2,25 (1,19)	NS
Índice Sharp van der Heijde modificado X (DS)		167,2 (90,7)	195,5 (88,1)	NS
Uso de metotrexato n (%)		152 (90,7)	11 (78,6)	NS
Uso de biológicos n (%)		5 (2)	3 (17,6)	<b>0,01</b>

**Tabla 2.** Comparación de características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas entre pacientes vivos y fallecidos.

Variable	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad actual	1,1	0,95	1,2	0,2
Edad al inicio de la AR	0,9	0,88	1,09	0,8
Sexo	3	0,6	14,8	0,2
Escolaridad basal	0,8	0,64	0,97	0,02
Índice de Sharp modificado por van der Heijde	1	0,99	1,01	0,7
DAS28 basal	0,7	0,35	1,26	0,2
HAQ-A basal	2,3	0,99	5,3	0,051
Comorbilidades gastrointestinales	2,2	0,55	9	0,2
Uso de biológicos	29,7	1,9	452,5	0,015

Variable dependiente = mortalidad

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística múltiple.

En cuanto al análisis de sensibilidad: tomando el mejor escenario posible, solo 17 pacientes fallecieron de un total de 307, correspondiendo a un 5,5% de mortalidad; por el contrario, el peor escenario posible correspondería a 62 pacientes fallecidos, con una mortalidad del 20,2%.

## Discusión

La mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con AR fue del 6,5% en un período de 5 años de seguimiento. Los eventos cardiovasculares fueron la causa más frecuente de muerte y los principales predictores de mortalidad fueron pobre nivel educativo y uso de terapia biológica.

La mayoría de los estudios publicados expresan la mortalidad como Índice Estandarizado de Mortalidad (IEM), que consiste en la relación entre el número observado de muertes y el esperado multiplicado por 100. En el presente estudio, no fue posible realizar el IEM debido a la ausencia del dato de mortalidad esperada en la población.

En la década del 90, la cohorte australiana reportó una mortalidad de 31% en pacientes con diagnóstico de AR, y la misma fue aún mayor, es decir, de 44% en décadas previas<sup>14</sup>. Varios estudios reportaron una frecuencia de mortalidad entre 20% y 26% en períodos de 9 a 10 años<sup>9,15,16</sup>. Por otro lado, Soderlin y cols. reportaron una mortalidad de 21% en 5 años<sup>5</sup>. Un estudio realizado por Krause y cols., en un período de tiempo de 15 años, reportó una mortalidad de 34,4%, presentando un menor IEM en pacientes con una respuesta de al menos 20% al tratamiento con metotrexato vs los no respondedores (1,64 vs 4,11). La tasa de supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con respuesta a metotrexato ( $p=0,001$ )<sup>17</sup>.

La frecuencia de mortalidad en nuestro estudio fue menor a lo reportado en la literatura. Probablemente esto podría explicarse por la pérdida de seguimiento cercana al 15%. Por este motivo, al analizar la frecuencia de mortalidad, teniendo en cuenta el peor escenario posible, es decir, asumiendo que todos los pacientes que perdieron el seguimiento fallecieron, entonces la frecuencia de mortalidad asciende a 20,2%, la cual en este caso sí es comparable a la mayoría de los reportes publicados<sup>5,9,15,16</sup>.

En cuanto a los factores asociados a mortalidad, estos tienen alguna variación de acuerdo a la población estudiada. En el caso de los indios Pima, la seropositividad para FR se asoció a mayor mortalidad<sup>7</sup>. En un gran estudio en 3501 pacientes con AR, la mortalidad se asoció con mayor edad, sexo masculino, peor nivel educativo y presencia de comorbilidades. En cuanto a los factores relacionados a la AR, la mortalidad se asoció con mayor número

de articulaciones inflamadas, peor capacidad funcional, positividad del FR, valores elevados de ERS y presencia de nódulos reumatoideos<sup>3</sup>. Leight y cols. evaluaron 263 pacientes durante 9 años y los factores relacionados con mortalidad fueron edad más avanzada, uso de prednisona y peor capacidad funcional<sup>16</sup>. Por los resultados de todos los estudios mencionados, parecería que los factores que determinan una enfermedad más severa, como el número de articulaciones inflamadas, la capacidad funcional, presencia de nódulos, FR positivo y niveles elevados de ERS, son los que más se vinculan a mayor mortalidad.

Interesantemente, Michaud encontró que tanto la calidad de vida, evaluada por SF-36, como la capacidad funcional evaluada por HAQ son predictores de mortalidad. Además detectó que una mejoría del HAQ se asoció con disminución del riesgo de mortalidad<sup>18</sup>. En nuestro estudio, la capacidad funcional evaluada por HAQ-A no se asoció a mayor mortalidad, si bien, en el análisis de regresión logística, hallamos un OR de 2,3 (IC 95% 0,99-5,3), no alcanzando significancia estadística ( $p=0,05$ ). Esto podría deberse a un error tipo I, es decir, no encontrar una diferencia estadísticamente significativa a causa de un  $n$  muestral bajo.

También, existen numerosos estudios que reportan asociación de mayor mortalidad en AR con bajo nivel educativo<sup>3,16,19-22</sup>. Pincus y cols. estudiaron 75 pacientes con AR durante 9 años y encontraron que 9/20 (45%) pacientes con menos de 8 años de educación fallecieron vs 10/34 (29,4%) con 9-12 años de educación y 1/21 (4,8%) con más de 12 años de educación<sup>19</sup>. También se encontró esta asociación con mayor morbimortalidad en una cohorte de 1416 pacientes con AR evaluada a 5<sup>20</sup> y 10 años<sup>21</sup>. Consistentemente con estos resultados, en nuestro estudio, menor nivel educativo también se asoció a mayor mortalidad. Esta asociación podría estar relacionada con el tipo de ocupación, los ingresos percibidos, accesibilidad al sistema de salud y el autocuidado del paciente<sup>23</sup>.

La causa de muerte reportada con más frecuencia en pacientes con AR, al igual que en nuestro estudio, es la enfermedad cardiovascular<sup>1,3,5,8,17,24</sup> seguida de las enfermedades infecciosas<sup>3</sup>.

La principal limitación de este estudio es que no fue realizado con pacientes pertenecientes a una cohorte de

infección, por este motivo la asociación de mortalidad con el uso de tratamiento biológico podría deberse a un sesgo por indicación en pacientes con enfermedad más severa. Esta asociación no se ha observado en otros estudios<sup>25-27</sup>. En un estudio realizado sobre 46.424 pacientes con enfermedades autoinmunes (31.911 de los cuales padecían AR), el uso de anti-TNF $\alpha$  no se asoció a un aumento de mortalidad comparado con pacientes que recibieron tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad (HR 0,93 IC 95% 0,85-1,03)<sup>25</sup>. En otro estudio, se compararon la mortalidad y morbilidad en dos cohortes de pacientes, con y sin tratamiento biológico, y se observó una disminución de la mortalidad de causas no infecciosas, especialmente la mortalidad por causa cardiovascular, en pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$ <sup>26</sup>. Tampoco se encontró aumento de mortalidad en pacientes tratados con antagonistas del TNF $\alpha$  del registro de tratamiento Biológico de la Sociedad Británica de Reumatología<sup>27</sup>.

La mortalidad en pacientes argentinos con AR en un período de 5 años fue del 6,5%. Peor nivel educativo y uso de agentes biológicos estuvieron asociados con la misma. Al no ser un estudio longitudinal, la asociación con tratamiento biológico podría estar relacionada a un sesgo por indicación en pacientes con enfermedad más severa. Se requerirán estudios longitudinales para confirmar estos datos.

## Bibliografía

1. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(51):S35-S61.
2. Kim YJ, Shim JS, Choi CB, Bae SC. Mortality and incidence of malignancy in Korean patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2012; (2):226-32.
3. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The Mortality of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4):481-94.
4. Naz S, Symmons D. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):871-883.
5. Söderlin MK, Nieminen P, Hakala M. Functional status predicts mortality in a community based rheumatoid arthritis population. *J Rheumatol* 1998; 25(10):1895-9.
6. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi H. Predicting Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(6):1530-42.
7. Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemer S, Hanson R, Pettitt D, Nelson R, et al. Rheumatoid Arthritis and mortality: a longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1995; 36(8):1045-53.
8. González A, Icen M, Kremers HM, Crowson CS, Davis III JM, Therneau TM, et al. Mortality Trends in Rheumatoid Arthritis: the role of Rheumatoid Factor. *J Rheumatol* 2008; 35(6):1009-14.
9. Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 Years Prospective Follow-up of Patients with Rheumatoid Arthritis 1986-96. *J Rheumatol* 2001; 28(11):2409-15.
10. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in Rheumatoid Arthritis: Have We Made an Impact in 4 Decades? *J Rheumatol* 1999; 26(12):2529-33.
11. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-8.
12. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, Rosemffet MG, Sánchez MM, Goni MA, et al. Validation and cross-cultural adaptation of an Argentine Spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004; 10(3):110-5.
13. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte B. Effects of hydroxychloroquine and suphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1(8646):1036-38.
14. Lassere MN, Rappo J, Portek IJ, Sturgess A, Edmonds JP. How many life years are lost in patients

- with rheumatoid arthritis? Secular cause- specific and all- cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long term Australian cohort study. *Intern Med J* 2013; 43(1):66-72.
15. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn W. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27(8):864-72.
  16. Leight JP, Fries JF. Mortality Predictors Among 263 Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18(9):1307-12.
  17. Krause D, Schlessner B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1):14-21.
  18. Michaud K, Vera-Llonch M, Oster G. Mortality risk by functional status and health- related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(1):54-9.
  19. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1985; 38(12):973-84.
  20. Callahan LF, Cordray DS, Wells G, Pincus T. Formal education and five- year mortality in rheumatoid arthritis: mediation by helplessness scale score. *Arthritis Care Res* 1996; 9(6):463-72.
  21. Pincus T, Keysor J, Sokka T, Krishnan E, Callahan LF. Patient questionnaires and formal education level as prospective predictors of mortality over 10 years in 97% of 1417 patients with rheumatoid arthritis from 15 United States private practices. *J Rheumatol* 2004; 31(2):229-34.
  22. Callahan LF, Pincus T. Formal education level as a significant marker of clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(11):1346- 57.
  23. Pincus T. Patient questionnaires and formal education as more significant prognostic markers than radiographs or laboratory tests for rheumatoid arthritis mortality. Limitations of a biomedical model to predict long-term outcomes. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65(1):29-36.
  24. Koivuniemi R, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis from 1971 to 1991 with special references to autopsy. *Clin Rheumatol* 2009; 28(12):1443-7.
  25. Herrinton LJ, Liu L, Chen L, Harrold LR, Raebel MA, Curtis JR, et al. Association between Anti-TNF- $\alpha$  therapy and all cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(12):1311-20.
  26. Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruíz- Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):880-885.
  27. Lunt M, Watson KD, Dixon WG, Symmons DPM, Hyrich KM. No Evidence of Association Between Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment and Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis. Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11):3145-53.