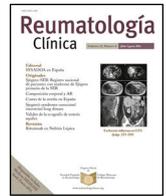




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Causas de mortalidad asociadas a enfermedad reumática autoinmune en un hospital de referencia

Herberth Leonardo^{a,b}, Miriam Carrascosa^{a,b}, Ricardo Arreola^{a,b} y Maynor Herrera-Méndez^{a,b,*}

^a Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala, Guatemala

^b Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2020

Aceptado el 3 de febrero de 2021

On-line el 16 de abril de 2021

Palabras clave:

Mortalidad reumática
Enfermedad reumática autoinmune
Lupus eritematoso sistémico
Causa de muerte

R E S U M E N

Las causas de mortalidad entre las enfermedades reumáticas varían ampliamente entre áreas geográficas, y no puede generalizarse sobre las mismas, sin embargo, frecuentemente se asocian a la agresividad de la presentación clínica y a los efectos secundarios de la terapéutica utilizada. El propósito principal de este estudio fue caracterizar en un grupo de pacientes con enfermedad reumática autoinmune las causas de muerte. Para el efecto se realizó un estudio retrospectivo en un periodo de 10 años (2009 a 2019), se incluyeron pacientes fallecidos en un centro de referencia en la ciudad de Guatemala, y se revisaron los registros en busca de variables demográficas y clínicas. En total fueron identificados 185 pacientes muertos de 898 ingresos durante ese periodo, el 85,9% fueron mujeres y la principal enfermedad reportada fue lupus eritematoso sistémico con el 49,7% de los casos. Dentro de las causas de mortalidad, las infecciones se reportaron en el 53% y las atribuidas a la actividad de la enfermedad en el 15% de los casos. La principal conclusión es el origen infeccioso como la causa más frecuente de muerte.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Causes of Mortality Associated with Autoimmune Rheumatic Disease in a Referral Hospital

A B S T R A C T

The causes of mortality among rheumatic diseases vary widely between geographic areas and cannot be generalized, however, they are frequently associated with the aggressiveness of the clinical presentation and the secondary effects of the therapy used. The main purpose of this study was to characterize the causes of death in a group of patients with autoimmune rheumatic disease. For this purpose, a retrospective study was carried out over a period of 10 years (2009 to 2019), deceased patients were included from a referral centre in Guatemala City, the records were reviewed in search of demographic and clinical variables. In total, 185 deceased patients were identified from 898 admissions during that period, 85.9% were women and the main disease reported was systemic lupus erythematosus in 49.7% of the cases. Among the causes of mortality, infections were reported in 53% and those attributed to disease activity in 15% of cases. The main conclusion is that that most of the deaths were of infectious origin.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatic mortality
Autoimmune rheumatic disease
Systemic lupus erythematosus
Cause of death

Introducción

Las enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA) son enfermedades de baja prevalencia 0,3 a 2,1, y las tasas de mortalidad

asociada con estas condiciones tiene poco impacto en las estadísticas generales a nivel mundial, en comparación con otras enfermedades de mayor prevalencia como hipertensión arterial o diabetes mellitus.

En términos generales dentro del grupo de enfermedades reumáticas, se ha reportado un riesgo *standardized mortality ratio* (SMR) de 2,03 (IC 95%: 1,79-2,29), especialmente para aquellas consideradas como inflamatorias, el riesgo más alto se reporta en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drherreram@gmail.com (M. Herrera-Méndez).

vasculitis sistémicas 4,80, lupus eritematoso sistémico 2,9 y artritis reumatoide 1,44¹.

Las causas de muerte regularmente se asocian a eventos agudos, no relacionados con la presentación de la enfermedad, frecuentemente se menciona a las infecciones, las enfermedades respiratorias y cardiovasculares como las de mayor riesgo para este desenlace¹.

Otros factores reportados asociados son: la edad y el tiempo de duración de la enfermedad, la gravedad de la presentación y los efectos adversos relacionados con el tratamiento utilizado²⁻⁴.

El objetivo del estudio fue describir la frecuencia y las principales causas de mortalidad en pacientes con enfermedad reumática autoinmune en un centro hospitalario de referencia.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo, se incluyeron los pacientes referidos a un centro de atención de tercer nivel en la ciudad de Guatemala, con el diagnóstico de enfermedad reumática autoinmune. El periodo revisado fue entre 2009 y 2019, y se utilizó la información consignada en los expedientes clínicos de los pacientes que fallecieron durante ese periodo. Las variables estudiadas contienen datos demográficos y clínicos, con énfasis en la causa de muerte; se incluyeron las siguientes enfermedades, utilizando los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (CAR): lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) miopatías inflamatorias (MI), vasculitis sistémica (VS), síndrome antifosfolípido (SAF), esclerosis sistémica (ES), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMCT), además se incluyó en el rubro «Otros» aquellas enfermedades reumáticas que no tenían diagnóstico definido según CAR.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado por el programa EPI info 7.2.0.1 utilizando una base de datos de este mismo. Los resultados de las variables continuas son indicados por medias y desviaciones estándar y porcentajes.

Resultados

De 898 ingresos, se reportaron 185 fallecidos, de los cuales se obtuvo la información requerida y los principales datos demográficos se presentan en la [tabla 1](#).

La enfermedad con el mayor número de casos fue LES con el 49,7%, luego las MI con el 15,1%, AR con el 14,0%, VS con el 7,0%, SAF con el 4,3%, ES con el 3,7%, EMTC con el 1% y otras enfermedades reumáticas con el 4,8% de los casos. Según el tiempo de evolución de la enfermedad (a partir del momento del diagnóstico), en promedio 27 meses, siendo MI el menor con 4 meses y AR con 72 meses, el mayor. Con relación a la edad en el momento de la muerte, el promedio fue de 40,62 años, siendo el LES el menor con 27 años y AR con 55 años, el mayor. Dentro de las causas de morbilidad, las más frecuentes fueron hipertensión arterial (HTA) en el 38,9% y diabetes mellitus (DM) en el 11,3% de los casos. En el 24,3% no se reportó morbilidad alguna.

En la [tabla 2](#) se reportan las principales causas de mortalidad, siendo las infecciones con el 56% las más frecuentes, la actividad de la enfermedad se reporta en el 15,1% y las enfermedades cardiovasculares en el 8,6%.

Las infecciones fueron la causa de muerte más frecuente en LES, MI, AR, el choque séptico se reportó en el 26,4% y la infección pulmonar en el 20% de estos casos.

La actividad de la enfermedad como causa de muerte en las VS se encontró en el 53,8%, en SAF en el 25% y en LES en el 20,6% de los casos. Sin una causa conocida se reportó en el 12,6%.

Se realizaron cultivos en el 70,3% de los casos (n = 130) y la distribución de estos fue: en el 20% (n = 26) de los casos no se reportaron gérmenes y en el 80% (n = 104) los gérmenes más frecuentemente encontrados se distribuyen según el sitio anatómico: sistema respiratorio (n = 39); *A. baumannii* en el 9,1%, *K. pneumoniae* en el 5,4%, *P. aeruginosa* en el 2,1% y en el 23% cultivos negativos. Sistema genitourinario (n = 33) *E. coli* en el 8,1%, *Candida albicans* en el 5,9% y *S. aureus* en el 1,6%, y en el 26% cultivos negativos. En piel y faneras (n = 20) *P. aeruginosa* en el 5,4%, *S. aureus* en el 3,7%, *Streptococcus* en el 1,6% y 2 casos fueron negativos. En el sistema nervioso central (n = 5) se documenta *C. neoformans* en 3 pacientes, *M. tuberculosis* en un paciente, *N. meningitidis* en un paciente, los cultivos fueron reportados negativos en 4 pacientes. Sistema gastrointestinal (n = 7), se aisló *S. typhi* en 3 pacientes, 2 con *E. coli*, y 2 con *C. difficile*, 7 fueron cultivos negativos.

Con relación a la terapéutica asociada a la causa de muerte, en el 83% de los casos se reporta algún tratamiento, mientras en el 17% no se reportó ninguno. Dentro de estos los glucocorticoides orales fueron los más utilizados y se reporta de acuerdo con la dosis: menos de 5 mg/día en el 1,2%, 5-10 mg/día en el 43,5%, 10-30 mg/día en el 18,6% y 30-50 mg/día en el 26,6%, en el 8,9% de los casos no los utilizaron. El 94% de los fallecidos por infección utilizaba glucocorticoides, y el 88,7% de estos, dosis mayores de 5 mg/día. El 100% de los fallecidos por actividad de la enfermedad utilizó dosis mayores a 10 mg de glucocorticoides orales y parenterales.

El uso de glucocorticoides parenterales se reportó en el 6,5% de los casos, y el principal fármaco fue la metilprednisolona, en promedio el número de infusiones intravenosas de 1.000 mg fue entre 1 y 3 pulsos, en el 82% de quienes los utilizaron se documentó infección.

El uso de fármacos modificadores de la enfermedad se reportó en el 81,1% y no utilizaron el 18,9% de los casos. El metotrexato (MTX) fue utilizado en el 29,7% de los pacientes, azatioprina (AZT) en el 27,8% e hidroxicloquina (HCQ) en el 1,7%.

La utilización de ciclofosfamida (CFM) se reportó en el 37,5% de los casos, según el número de infusiones mensuales de 1.000 mg se reportó: entre 1-3 pulsos en el 15,6% de los casos, entre 3-6 pulsos en el 15%, entre 6-9 pulsos en el 4%, entre 9-12 pulsos en el 2,6% de los casos y no se documentó la utilización de más de 12 pulsos.

El 72% de los casos utilizaron glucocorticoides conjuntamente con uno de estos fármacos, en el 17% se reporta el uso de 2 de ellos y glucocorticoides.

El uso de terapia biológica se reportó en el 5% de los casos: rituximab (RTX) en el 2,6%, adalimumab (ADA) en el 1,3%, etanercept (ETN) en el 0,6% y tocilizumab (TCZ) en el 0,6%. Se reportó solamente un caso de muerte por una infección pulmonar por *S. aureus*.

Otros tratamientos como antiagregantes plaquetarios documentados fueron: aspirina en el 20,2% de los casos y anticoagulantes en el 15% de los casos.

Con relación al tratamiento no farmacológico, se reportó al momento del desenlace el uso sustitutivo para enfermedad renal: en hemodiálisis el 10,4% de los casos (el 94% en LES) y diálisis peritoneal en el 0,6%.

Discusión

El estudio informa de las causas de mortalidad entre las enfermedades reumáticas autoinmunes en un centro de referencia nacional. En Guatemala en ese periodo (2009-2019) murieron 857.395 personas, con una tasa de mortalidad general 4,7 por mil habitantes. De acuerdo con datos no publicados del departamento de estadística del centro, en el mismo periodo se reportaron

Tabla 1
Características demográficas distribuidas por ERA

Características demográficas (n)	LES (92)	MI (28)	AR (26)	VS (13)	SAF (8)	ES (7)	EMTC (2)	Otras (9)	Total (185)
Sexo									
Femenino (%)	85,8	89,2	88,4	61,5	100	100	100	77,7	85,9
Masculino (%)	14,2	10,8	11,6	38,5	0	0	0	22,2	14,1
Tiempo de evolución (meses)	14±20,4	4±4,5	72±73,9	5±12,1	26±19,2	41±37,6	10±5,6	44±47,01	\bar{x} 27
Edad de muerte (años)	27±8,6	36±11,8	55±13,6	49±18,8	37±22,8	49±12,9	34±17,6	38±16,3	\bar{x} 40,62
Morbilidades principales (%)									
HTA	50	28,6	26,9	38,5	12,5	28,6	0	33,3	38,9
DM	3,2	14,3	23	23	12,5	28,6	50	11,1	11,3
Trombosis	8,7	0	3,8	7,7	50	0	0	0	7,6
IRC	6,5	0	0	0	0	0	0	11,1	3,8
Neoplasia	2,2	7,1	0	0	0	0	0	0	2,2
Otras	9,8	7,1	23,07	7,7	12,5	42,8	0	11,1	11,9
Sin morbilidad (%)	19,6	42,9	23,3	23,1	12,5	0	50	33,3	24,3

AR: artritis reumatoide; DM: diabetes mellitus; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ERA: enfermedades reumáticas autoinmunes; ES: esclerodermia; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; LES: lupus eritematoso sistémico; MI: miopatías inflamatorias; SAF: síndrome antifosfolípido; VS: vasculitis sistémica.

Tabla 2
Principales causas de mortalidad distribuidas por ERA

Causas de mortalidad (n)	LES (92)	MI (28)	AR (26)	VS (13)	SAF (8)	ES (7)	EMTC (2)	Otras (9)	Total (185)
Infecciones (%)									
Choque séptico	30,4	17,8	34,6	0	12,5	42,8	50	22,2	26,4
Pulmonar	15,2	42,8	19,2	7,6	12,5	57,1	0	0	20
Piel	4,3	0	7,6	15,3	0	0	0	11,1	4,8
SNC	5,4	0	0	0	0	0	50	0	3,2
Abdominal	2,1	0	3,8	0	0	0	0	0	1,6
Actividad de la enfermedad (%)	20,7	0	0	53,8	25	0	0	0	15,1
Cardíaca/vascular (%)									
Choque	3,3	3,5	0	0	12,5	0	0	11,1	8,6
IAM	0	0	3,8	7,6	0	0	0	11,1	2,7
ECV	5,4	0	3,8	0	12,5	0	0	0	1,6
Trombosis	1,0	3,5	0	0	12,5	0	0	0	2,7
Otras causas (%)									
HGIS	1,0	3,5	0	0	0	0	0	0	1,0
FMO	3,3	0	3,8	0	0	0	0	0	2,1
FH	3,3	0	3,8	0	0	0	0	0	2,1
CID	0	0	0	0	12,5	0	0	0	0,5
Neoplasias	1,0	3,5	0	0	0	0	0	0	1,0
Otra	0	0	3,8	0	0	0	0	11,1	1,0
Desconocida (%)									
	3,6	25,4	15,8	15,7	0	0	0	33,3	12,6

CID: coagulación intravascular diseminada; ECV: enfermedad vascular cerebral; ERA: enfermedades reumáticas autoinmunes; FH: falla hepática; FMO: falla multiorgánica; HGIS: hemorragia gastrointestinal superior; IAM: infarto agudo al miocardio; SNC: sistema nervioso central.

15.110 defunciones de adultos por enfermedad común, siendo las principales causas: infecciones respiratorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y hemorragia gastrointestinal; y de estos, 185 casos el 1,2% fueron como consecuencia de ERA.

Previamente en un estudio similar Cárcamo et al. en esta institución, reportan una mortalidad del 26,17%, superior a lo reportado en este estudio (20,6%), sin que haya mediado alguna intervención para el descenso, podría ser solamente subregistro de datos, el análisis de las causas y los factores asociados coinciden con los hallazgos actuales⁵.

Como en la mayoría de los reportes, en este estudio predomina el sexo femenino con el 85,9% de casos. Los datos con relación al tiempo de evolución de la enfermedad son variables: en el caso de las MI es un tiempo corto 4,5 meses y en LES 14 meses, mientras en AR fue de 72 meses, la mayoría de los estudios reportados tienen periodos prolongados de seguimiento, no parece tener ninguna implicación en la mortalidad en nuestro grupo.

La edad de muerte en LES fue la más baja 27 años, y los pacientes con mayor edad fueron en AR con 55 años. En este contexto el grupo de Tselios et al., en una cohorte de Ontario, Canadá, estudiada entre 1971 y 2013 reportan que la mortalidad en LES fue más tardía, 53,2 años y la duración media de la enfermedad de 15,2 años, diferencia que podría explicarse por la naturaleza distinta entre los sistemas de salud².

En coincidencia con los datos de este estudio, el grupo de Mok et al., en una cohorte en Hong Kong, China, entre 1999 y 2008, reportan en LES un promedio de 44,3 años y en AR 56,4 años³. El grupo de Toledano et al. reportan en su metaanálisis un promedio de edad para AR de 54 años y para LES de 34 años¹, y Martínez et al., en una cohorte en México entre 2001 y 2012, encontraron que el promedio de edad en LES fue de 29,7 años⁴. Las diferencias encontradas, podría ser explicadas por distintos factores, entre ellos: las diferencias en el acceso a los sistemas y políticas de salud, el retraso en el diagnóstico, la adherencia al tratamiento y el estado socioeconómico, lo que requiere diseñar estudios con esos fines¹⁻³.

Dentro de las comorbilidades asociadas a mortalidad en las ERA, las de mayor prevalencia fueron la HTA en el 38,9% y la DM en el 11,3%. De manera específica, en LES el 50% reportó HTA, trombosis en el 8,7% asociada a SAF e IRC en el 6,5%. En AR la principal asociación fue HTA en el 26,9% y DM en el 23% de los casos. En el 24,3% no se reportó ninguna comorbilidad.

Estos datos son similares a los reportados por Panoulas et al., en un estudio sobre comorbilidad en las enfermedades autoinmunes sistémicas, informó el doble de prevalencia de HTA en comparación con la población general⁶. El grupo de Petri et al., también encuentran esta asociación, especialmente en mujeres con LES menores de 40 años⁷. Sabio et al. reportan HTA en el 40% de los pacientes con LES menores de 40 años, en comparación con el 11% de los controles de la misma edad⁸. La relación sugerida para este fenómeno podría explicarse por el estado inflamatorio constante que afecta los vasos sanguíneos en el riñón y el sistema nervioso central.

Con relación a las causas de mortalidad en este estudio, se encontró que las infecciones explican el 56% de las defunciones y la actividad de la enfermedad el 15,1%, al respecto existe diferencia con lo reportado por Toledano et al., en donde la enfermedad cardiovascular y el cáncer son las causas más frecuentes de muerte y se considera a las infecciones y complicaciones respiratorias relacionadas con un aumento de la mortalidad¹; datos distintos a lo encontrado en este trabajo, en donde las comorbilidades cardiovasculares y las neoplasias se reportan con una baja frecuencia, lo que podría explicarse por las diferencias de edad reportadas.

Mok y otros investigadores han reportado datos similares con nuestro estudio en cuanto a las causas de muerte: infecciones (28%) y actividad de la enfermedad (7%), difiere en lo reportado para complicaciones cardiovasculares/cerebrovasculares (18%) y neoplasias (16%)^{3,9}. Bernastsky et al., además calculan un SMR 2,4 en LES, especialmente en enfermedad cardiovascular¹⁰, y el estudio de Tselios et al., difiere del nuestro en la comorbilidad cardiovascular 15,7 versus 8,6% y las neoplasias 9,6 versus 1%, mientras las infecciones 24,5% y la actividad de la enfermedad 13,3% son datos similares a nuestro estudio².

En este estudio el choque séptico representó el 26,4% como la causa principal de mortalidad, y los gérmenes asociados reportados fueron bacilos gram negativos (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*), cocos gram positivos (*S. aureus*) y otros gérmenes oportunistas (*C. albicans*), datos que coinciden con lo reportado en el estudio de Juárez et al.¹¹.

Durante las últimas 5 décadas, la supervivencia de los pacientes con una enfermedad reumática ha mejorado significativamente, gracias a la utilización de fármacos como los glucocorticoides, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales y fármacos concomitantes (antihipertensivos, antibióticos etc.), pero también han incrementado el riesgo de desarrollo de infecciones, especialmente con el uso extendido de los glucocorticoides. En nuestro estudio, el 94% que los utilizó reportó al menos una infección, relación que Saag et al. han reportado, encontrando un OR 8 de desarrollar infecciones¹²; así mismo en el estudio de Petri et al., se reporta en pacientes hospitalizados con LES, que una dosis promedio de prednisona mayor de 10 mg/día, aumentan el riesgo de infecciones en comparación con pacientes no hospitalizados⁷. Listing et al., en AR encontró que dosis de glucocorticoides mayores de 5 mg se asocia con un aumento de la mortalidad¹³, en nuestro estudio el 88,7% de los casos fallecidos utilizó dosis mayores de 5 mg/día.

En este estudio se documentó el uso de la mayoría de los fármacos modificadores de la enfermedad como MTX, AZA, HCQ, CFM y anticuerpos monoclonales, Bultink et al.¹⁴, estratificaron el riesgo de mortalidad en pacientes con LES, con el uso de glucocorticoides y fármacos inmunosupresores en dosis acumulativas, reportando un incremento en el riesgo OR: 3,60 (IC 95%: 2,12–3,20) con la acumulación de dosis de glucocorticoides, el uso acumulativo de HCQ

se asoció con un riesgo de mortalidad reducido, y no fue estadísticamente significativo el riesgo de mortalidad para ningún otro fármaco inmunosupresor; mientras que Mocket al.¹⁵ no reportaron que el uso de inmunosupresores este asociado con una mayor supervivencia en pacientes con LES, sin embargo, si incrementa el riesgo para las infecciones, en la misma línea Listing et al. reportan que la utilización de MTX o MTX + TNF demostró una pobre asociación con la mortalidad OR: 0,64 (IC del 95%: 0,50 a 0,81), y en el caso de rituximab OR: 0,57 (IC del 95%: 0,39 a 0,84)¹³.

Estos datos obtenidos en diferentes estudios no podrían extrapolarse al nuestro, ya que su metodología y su análisis estadístico es distinto; ya en un estudio previo realizado en este centro, se reporta un riesgo alto para el desenlace fatal, con el uso de MTX, CFM y dosis altas de glucocorticoides⁵.

Conclusión

El presente estudio proporciona información sobre las características de mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas en una población específica y muestra las diferencias encontradas en comparación con otros centros.

La principal conclusión es identificar a las infecciones como la causa más frecuente de muerte, y a la actividad de la enfermedad con un porcentaje importante.

Las limitaciones más importantes de este estudio podrían ser el subregistro de los diagnósticos y causas de muerte, además de que la población estudiada no es representativa de la población general con enfermedad reumática, por ser la muestra obtenida de un único centro, por lo que los resultados no pueden extrapolarse.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez C, León L, Abásole L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin*. 2012;8:334–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.006>.
- Tselios K, Gladman D, Sheane B, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971–2013). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:802–6. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214802>.
- Mok C, Kwok L, Ho L, Chan P, Yip S. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1182–9. <http://dx.doi.org/10.1002/art.30277>.
- Martinez M, Quinteros C, Abud C. Hospitalizations and Mortality in Mexican Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) or Rheumatoid Arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:1156. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.4784>.
- Cárcamo M, Arreola R, Herrera M. Mortalidad en enfermedades reumáticas. *Rev Med Interna*. 2013;17:5–12.
- Panoulas V, Metsios G, Pace A, John H, Treharne G, Banks M, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1286–98. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken159>.
- Petri M, Mease P, Merrill J, Lahita R, Iannini M, Yocum D, et al. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2858–68. <http://dx.doi.org/10.1002/art.20427>.
- Sabio J, Vargas-Hitos J, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla J, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, et al. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011;38:1026–32. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.101132>.
- Cervera R, Khamashta M, Font J. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299–308. <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.

10. Bernatsky S, Boivin J, Joseph L. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550–7, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21955>.
11. Juarez M, Misichia R, Alarcon G. Infections in systemic connective tissue diseases: Systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis-dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003;29:163–84, [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x\(02\)00100-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x(02)00100-x).
12. Saag KG, Koehneke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96:115–23, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90131-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(94)90131-7).
13. Listing J, Kekow J, Mangere B. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:415–21, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204021>.
14. Bultink I, de Vries F, van Vollenhoven R, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology*. 2020;00:1–10, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa267>.
15. Mok C, Tse S, Chan K. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: A propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2017;27:722–7, [10.1177/0961203317739129](https://doi.org/10.1177/0961203317739129).