



Investigación original

Estudio de la concordancia entre la opinión clínica de los reumatólogos con respecto a la necesidad de inmunosupresión y el resultado de la biopsia renal en pacientes adultos con nefritis lúpica



Mauricio Restrepo Escobar^{a,d,*}, Adriana Lucía Vanegas-García^{b,d},
Carlos Horacio Muñoz Vahos^{a,b,d}, Luis Alonso González Naranjo^{a,d},
Édgar Alfonso Peñaranda Parada^c y Gloria María Vásquez Duque^{a,d}

^a Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^c Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

^d Grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia-GRUA, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de septiembre de 2015

Aceptado el 11 de febrero de 2016

On-line el 24 de marzo de 2016

Palabras clave:

Nefritis lúpica

Biopsia

Toma de decisiones clínicas

Inmunosupresión

Consenso

R E S U M E N

Introducción: En pacientes con nefritis lúpica es necesario definir la necesidad de inmunosupresores de acuerdo con la clase histológica observada en la biopsia renal.

Objetivo: Evaluar la concordancia entre la opinión clínica de 6 reumatólogos independientes con respecto a la necesidad de inmunosupresión y el resultado de la biopsia renal en pacientes con nefritis lúpica.

Materiales y métodos: Estudio de corte transversal de concordancia de una prueba diagnóstica. Se incluyeron pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Cada reumatólogo intentaba predecir el resultado de la biopsia. Para evaluar la concordancia se consideró un desenlace cualitativo dicotómico así: cero si no era necesario adicionar citotóxico (clases I, II o VI), y uno en caso contrario (clases III, IV, V o combinaciones). Se midió el porcentaje de acuerdo y el estadístico kappa con intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se recolectó información de 34 pacientes. Participaron 6 internistas reumatólogos para un total de 204 predicciones. Los reumatólogos acertaron en su impresión clínica en 180 ocasiones (porcentaje de concordancia 88,2%, kappa global de 0,62 (IC95%=0,48-0,76)). De los 204 escenarios generados 162 correspondían a formas proliferativas, de los cuales los reumatólogos anticiparon la necesidad de inmunosupresión en 153 y dejaron de tratar en 9 ocasiones (5,5%, o uno de cada 18, aproximadamente).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricio.restrepoe@udea.edu.co (M. Restrepo Escobar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.02.005>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La opinión clínica del reumatólogo es bastante acertada para definir la necesidad de inmunosupresión. En general, la opinión del experto podría llegar a ofrecerse como una alternativa a la biopsia renal para el paciente que así lo escoja.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Study of the agreement between clinical opinion of rheumatologists regarding the need for immunosuppression and the result of renal biopsy in adult patients with lupus nephritis

A B S T R A C T

Keywords:

Lupus nephritis
Biopsy
Clinical decision-making
Immunosuppression
Consensus

Introduction: In patients with lupus nephritis it is necessary to define the need for immunosuppressive therapy according to histological class observed in renal biopsy.

Objective: To evaluate the agreement between the opinions of six independent clinical rheumatologists regarding the need for immunosuppression and the result of renal biopsy in patients with lupus nephritis.

Materials and methods: A cross-sectional study on the agreement between a diagnostic test in adult patients with systemic lupus erythematosus. Each rheumatologist predicted the outcome of the biopsy. In order to evaluate the agreement, a dichotomous qualitative outcome was defined and was considered zero if it was not necessary to add a cytotoxic (classes I, II and VI), and otherwise was (classes III, IV, V or combinations). The percentage agreement and kappa statistics with a confidence interval of 95% was measured.

Results: Information was collected on 34 patients, with a total of 204 predictions made by 6 rheumatology interns. Rheumatologists were correct in their clinical impression in 180 cases (88.2% concordance rate, overall kappa of 0.62 (95% CI=0.48 to 0.76)). Of the 204 scenarios generated, 162 corresponded to proliferative forms of lupus nephritis, for which the rheumatologists anticipated the need for immunosuppression in 153 and failed to treat in 9 cases (5.5%, or about 1 in 18).

Conclusions: The clinical opinion of rheumatologist is quite successful in defining the need for immunosuppression. In general, expert opinion could eventually be offered as an alternative choice to renal biopsy for the patient.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones más frecuentes y más graves del lupus eritematoso sistémico (LES)¹. Un tercio de los adultos con LES presentan NL en el momento del diagnóstico de su enfermedad, y hasta dos tercios de los pacientes pueden presentar esta complicación durante el curso de la misma². En una serie europea de 1.000 pacientes seguidos durante 10 años se demostró NL en 279 pacientes (28%)³. En la cohorte del Grupo Latinoamericano para el estudio del lupus –GLADEL–, el 51% de los pacientes presentó NL⁴. En un estudio colombiano multicéntrico de corte transversal que incluyó 467 pacientes, el 51% de ellos se presentó con NL⁵.

Actualmente las guías internacionales recomiendan la realización de biopsia renal en todo paciente con sospecha de NL⁶⁻⁸, sin embargo, siempre ha existido controversia sobre el verdadero papel de la biopsia renal para dirigir el tratamiento o definir un pronóstico⁹⁻¹³. La pobre confiabilidad, los costos y las complicaciones de dicho procedimiento invasivo también deberían ser tenidos en cuenta¹⁴⁻¹⁹. El punto crítico al

momento de elegir el tratamiento para un paciente con NL es determinar si tiene o no una forma proliferativa que indique adicionar inmunosupresión con citotóxicos. Tanto las guías americanas como las europeas sugieren el mismo esquema de tratamiento para las formas de NL clases III, IV, III+V y IV+V, el cual puede hacerse con ciclofosfamida o con micofenolato, o cambiar al otro en caso de no observar respuesta con el primero^{7,8}. Para la forma V pura hay alguna preferencia por empezar con micofenolato, sin embargo la ciclofosfamida también es una opción en este escenario y realmente esta clase de NL es rara en forma pura ya que la mayoría de las veces se encuentra combinada con una forma proliferativa clase III o IV²⁰.

Aunque los expertos recomiendan la biopsia renal también para determinar cambios vasculares, intersticiales o puntajes de actividad y cronicidad histológica, no se encuentran recomendaciones en las guías de tratamiento con respecto a esa información. Con respecto al pronóstico en NL muchos estudios han mostrado que el aporte de la biopsia parece ser marginal ya que los principales determinantes de los desenlaces renales son la proteinuria y la función renal al momento

de la presentación^{11,21-23}. En nuestra práctica diaria también hemos observado que la adherencia, muchas veces afectada por el suministro de medicamentos por parte de las aseguradoras, parece ser uno de los factores más críticos que definen el pronóstico del paciente individual.

Ya que la principal información de la biopsia renal consiste en diferenciar las clases de NL que necesitan citotóxicos de aquellas que no para guiar el tratamiento, nos preguntamos si, con la información clínica y de laboratorio disponibles antes de la biopsia, los reumatólogos serían capaces de obtener la misma información y aproximarse a la necesidad de inmunosupresión del paciente.

Nuestros objetivos fueron determinar la concordancia entre la opinión clínica de los reumatólogos y la decisión final de inmunosupresión basada en el resultado de la biopsia renal en pacientes con NL, determinar la concordancia entre la clase histológica de NL sospechada por los reumatólogos y aquella observada finalmente en la biopsia renal considerando 3 escenarios de interés clínico (clases I o II versus clases III, IV, III + V o IV + V versus clase V), y finalmente cuantificar el grado de aproximación empírica de los reumatólogos a los puntajes de actividad y de cronicidad reportados en la biopsia renal.

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal de concordancia de una prueba diagnóstica. Incluimos pacientes adultos, atendidos durante el año 2014 en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación de la ciudad de Medellín, Colombia, con LES²⁴ y sospecha de NL a quienes se les ordenó una biopsia renal. En este hospital todo paciente con LES y posible NL es evaluado y tratado por el servicio de reumatología quien determina si se requiere biopsia renal. Al momento de ordenar la biopsia se enviaba a través del correo electrónico un pequeño resumen clínico de cada paciente en el cual se incluía la edad, sexo, raza, tiempo de evolución del LES y de los síntomas atribuibles a la NL, tratamientos previos, presencia de edemas, necesidad de diálisis, presión arterial, BUN, creatinina, potasio, hemograma, albúmina, proteinuria en 24 h, uroanálisis con sedimento, anti-DNA, perfil de antifosfolípido, complemento C3 y C4, puntaje SLEDAI y las manifestaciones extrarrenales más importantes. Se solicitaba a cada reumatólogo informar cuál pensaba que sería el resultado de la biopsia renal respecto a la clase y los puntajes de actividad y de cronicidad, y que suponiendo que no se pudiera hacer la biopsia renal cuál sería el tratamiento que elegiría para ese paciente de acuerdo con las manifestaciones renales. Se incluyó por conveniencia a los 5 internistas reumatólogos que conforman el grupo de investigación en reumatología de la Universidad de Antioquia, además se incluyó un sexto internista reumatólogo quien se formó y trabaja en otra ciudad diferente para evaluar la consistencia de los resultados.

Las respuestas de los reumatólogos fueron independientes y las mismas debían llegar antes de conocerse el resultado final de la biopsia. Uno de los autores recibió los correos con las respuestas y tabuló la información en una hoja de cálculo de Excel. Para la descripción de la población se reportan las medianas y rango intercuartílico en caso de variables cuantitativas y la frecuencia absoluta y porcentaje en caso de variables

cualitativas. Para evaluar la concordancia entre la opinión inicial del reumatólogo y la decisión final de tratamiento citotóxico, basada en el resultado de la biopsia, se consideró un desenlace cualitativo dicotómico así: cero si no era necesario adicionar citotóxico (ciclofosfamida o micofenolato) ya que se trataba de NL clase I, II o VI, y uno en caso contrario (NL clases III, IV, III + V, IV + V, o V). Medimos el porcentaje de acuerdo y el estadístico kappa de Cohen en forma global y para cada uno de los reumatólogos participantes. También se analizó la concordancia considerando a la clase V o membranosa pura como un desenlace aparte del grupo de las proliferativas (NL clases III, IV, III + V, IV + V). Finalmente, medimos el porcentaje de concordancia entre los índices de actividad y de cronicidad predichos por los reumatólogos y aquellos reportados después en las biopsias, para lo cual aceptamos como acertadas respuestas aproximadas de más o menos 2 puntos en el índice de actividad y de más o menos un punto en el índice de cronicidad. Los resultados se muestran con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

El estudio no implicaba ningún contacto directo con el paciente ni causaba modificación del tratamiento usual realizado por el equipo tratante con base en protocolos locales y guías internacionales, por lo cual se consideró que no representaba ningún riesgo para los pacientes incluidos y no era necesario solicitar consentimiento informado. La información transmitida por correo y almacenada en la base de datos se manejó en forma confidencial respetando la privacidad de los pacientes. El autor principal generó la idea original, escribió el primer borrador, manejó la base de datos y se encargó de los análisis; todos los autores participaron en la generación de los datos, recolección de la información, discusión de los resultados y revisión y aprobación de texto final.

Resultados

Se recolectó información de 34 pacientes mayores de 18 años con LES y diagnóstico clínico de NL. Todos los reumatólogos invitados aceptaron participar. Los 6 (5 de Medellín y uno de Bogotá) trabajan en hospitales universitarios. Cuatro de ellos se formaron en la Universidad de Antioquia en Medellín y los otros 2 en la Universidad Nacional de Colombia, en Bogotá. Tres de los reumatólogos cuentan con menos de 5 años de experiencia, 2 de ellos entre 5 y 10 años, y el sexto más de 20 años. La tasa de respuesta de los reumatólogos participantes fue del 100%. Las características clínicas, de laboratorio e histológicas de los pacientes incluidos se muestran en la [tabla 1](#).

Cada uno de los reumatólogos analizó los 34 casos diferentes en forma independiente, para un total de 204 predicciones clínicas. Los médicos reumatólogos acertaron en su impresión clínica de que era necesario tratar o no al paciente con citotóxicos en 180 de las 204 predicciones, lo que corresponde a un porcentaje de concordancia del 88,2% y un índice de kappa global de 0,62 (IC95% = 0,48-0,76), el cual se interpreta como una concordancia considerable.

De los 204 escenarios generados 162 correspondían a formas proliferativas de los cuales los médicos reumatólogos anticiparon la necesidad de inmunosupresión en 153 y dejaron de tratar en 9 ocasiones (5,5%, o uno de cada

Tabla 1 – Descripción de la población

Variable	Todos los pacientes (n = 34)	Sin necesidad de citotóxicos (n = 7)	Necesidad de citotóxicos (n = 27)	p
Edad años	22 (18,5-30)	32 (22-35,75)	22 (18,25-27,75)	0,333
Sexo femenino	28 (82%)	6 (86%)	22 (81,5%)	0,793
Raza mestiza	30 (88%)	6 (86%)	24 (89%)	0,816
Tiempo de evolución del LES meses	6 (2-14)	6 (1-6)	5 (2-25,75)	0,448
Tiempo de evolución de la NL meses	2 (1-4)	6 (1-6)	2 (1-2,75)	0,347
Creatinina mg/dl	0,8 (0,7-1,1)	0,75 (0,67-0,84)	0,81 (0,77-1,1)	0,281
Proteinuria mg/24 h	2.421 (1.155-4.338)	1.073 (667-1.160)	2.576 (1.248-5.041)	0,053
Complemento C3 mg/dl	39 (31,5-67)	57 (47-96)	36 (29,5-65)	0,076
Complemento C4 mg/dl	5,6 (3,6-9,4)	8 (6-15)	5 (3-8)	0,092
Anti-DNA título	80 (20-240)	40 (0-130)	80 (25-320)	0,230
Hematuria (>5 CAP)	20 (59%)	1 (14%)	19 (70%)	0,007
SLEDAI	18 (12-21,5)	12 (12-17,25)	18,5 (12,5-22)	0,226
Clase histológica				
I	0	II: 7	III: 4	
II	7 (20,6%)		III + V: 4	
III	4 (11,8%)		IV: 14	
III + V	4 (11,8%)		IV + V: 1	
IV	14 (41,2%)		V: 4	
IV + V	1 (3%)			
V	4 (11,8%)			
VI	0			
Índice de actividad (0-24)		NA	6 (4-10)	
Índice de cronicidad (0-12)		NA	0 (0-1)	

CAP: campo de alto poder; LES: lupus eritematoso sistémico; NA: no aplica; NL: nefritis lúpica; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

18 aproximadamente). De los 42 escenarios restantes que no requerirían adición de citotóxicos, según el reporte final de la biopsia, los clínicos se equivocaron en 15 ocasiones sugiriendo que era necesario usar inmunosupresión (35,7%, o uno de cada 3, aproximadamente). Asumiendo a la biopsia renal como el estándar de referencia para definir si se requiere tratar con citotóxicos o no, la impresión clínica global de este grupo de reumatólogos, basada en datos clínicos y de laboratorio rutinarios, lograría la misma información con una sensibilidad de 94,4% (IC 95% = 90,6-98,3), especificidad de 64,3% (IC 95% = 48,6-80), valor predictivo positivo de 91,1% (86,5-95,7) y valor predictivo negativo de 75% (61-89) (tabla 2).

En la tabla 3 se muestran los resultados agrupados y discriminados para cada uno de los reumatólogos participantes. Al considerar de forma aislada a la nefritis clase V o membranosa

Tabla 3 – Concordancia entre la opinión clínica de los reumatólogos y la biopsia renal respecto a la necesidad de inmunosupresión

Reumatólogo	Porcentaje de acuerdo	Índice Kappa
A1	94	0,8
A2	88	0,6
A3	88	0,64
A4	88	0,64
A5	82	0,4
A6	88	0,64
Global	88,2	0,62 (0,48-0,76)

pura y evaluar la concordancia de acuerdo con 3 posibles escenarios: clases I, II o VI, versus clases III, IV, III + V o IV + V, versus clase V, el índice kappa global fue 0,625 (IC95% = 0,44-0,81), mostrando también una concordancia considerable.

Para las formas proliferativas (clases III, IV, III + V o IV + V) se comparó también la predicción de cada reumatólogo respecto a los índices de actividad y de cronicidad con los informados finalmente en la biopsia. Se consideró una respuesta acertada hasta con 2 puntos de diferencia en el índice de actividad (la escala va de 0 a 24) y hasta con un punto de diferencia en el índice de cronicidad (la escala va de 0 a 12). Los reumatólogos acertaron en un 45,5% de las veces el puntaje de actividad de las formas proliferativas con un error máximo de 2 puntos, y en un 50% de las veces el puntaje de cronicidad con un error máximo de un punto.

Tabla 2 – Tabla de 2 × 2 entre la predicción de los reumatólogos y el resultado de la biopsia renal respecto a la necesidad de usar citotóxicos

Requiere citotóxico según biopsia renal	No requiere citotóxico según biopsia
Requiere citotóxico según predicción clínica 153	15
No requiere citotóxico según predicción clínica 9 162	27 42

Discusión

En nuestro estudio mostramos que 6 reumatólogos de adultos, usando solo información clínica y de laboratorio, fueron capaces de predecir acertadamente la necesidad o no de inmunosupresión con citotóxicos definida por el resultado de la biopsia renal en pacientes con LES y sospecha de NL en el 88,2% de las ocasiones. Observamos una alta sensibilidad del juicio clínico para determinar la necesidad de usar citotóxicos en pacientes con formas proliferativas de NL (se dejaría de tratar erradamente solo a uno de cada 18 pacientes que necesita inmunosupresión). Por otro lado, la especificidad del juicio clínico es apenas moderada (64,3%) por lo cual aproximadamente uno de cada 3 pacientes con nefritis no proliferativa recibiría innecesariamente citotóxicos.

Previamente se han reportado al menos 2 trabajos que evalúan la respuesta al tratamiento de pacientes con NL basado en información clínica y de laboratorio sin realizar biopsia renal^{12,13}. En ambos casos los pacientes sin biopsia renal que fueron tratados con base en la sospecha clínica de una forma proliferativa de NL mostraron un comportamiento clínico similar a aquellos tratados de acuerdo con la biopsia. Otros trabajos han tratado de cuantificar la posible correlación clínico-patológica en NL para intentar predecir el tipo de nefritis presente y guiar el tratamiento cuando la biopsia renal no esté disponible²⁵.

Algunos problemas de nuestro estudio es que se llevó a cabo en un centro hospitalario de alta complejidad lo cual genera un sesgo de referencia, por lo que la proporción de pacientes con formas graves de LES y de nefritis fue alta y posiblemente magnifica el rendimiento diagnóstico de la impresión clínica de la necesidad de inmunosupresión. Los participantes fueron médicos internistas reumatólogos con al menos 2 años de experiencia y los casos provenían de un centro de tercer nivel, por lo cual mientras no haya más información nuestros datos no pueden extrapolarse a centros de atención primaria, a pacientes pediátricos ni a escenarios liderados exclusivamente por internistas o por médicos generales. Es de resaltar, sin embargo, que en nuestro estudio no se observaron diferencias en los resultados obtenidos entre reumatólogos de diferentes centros de formación, centros de práctica o con diferentes años de experiencia clínica.

Un problema adicional sería la posible utilización innecesaria de inmunosupresores cuando no esté indicado. Sin embargo, este escenario es menos frecuente debido a que en todas las series, incluidos nuestros pacientes, siempre predominan las formas proliferativas entre 80 a 90%. Sería necesaria una evaluación del impacto clínico y los costos adicionales por el sobretreatmento de este pequeño grupo de pacientes. De manera interesante, en 2 casos en que los clínicos aparentemente se equivocaron prediciendo el uso de citotóxicos para pacientes con presuntas nefritis clase II, nos dimos cuenta que la decisión clínica final de usar inmunosupresión desestimando el resultado de la biopsia y la evolución de la función renal sugerían que las predicciones iniciales de los reumatólogos podían estar más acertadas que la misma biopsia renal, la cual es una ayuda diagnóstica de regular confiabilidad¹⁴⁻¹⁶. Un estándar de oro más adecuado que el resultado de la biopsia renal podría ser la decisión final de

un reumatólogo experto sumada a la evolución clínica a largo plazo.

Aunque las guías actuales de tratamiento de la NL indican la realización de biopsia renal para todos los pacientes con sospecha de la misma, creemos que la opinión clínica de un reumatólogo es bastante acertada para definir la necesidad o no de inmunosupresión, especialmente en contextos donde predominen formas proliferativas que requieran la adición de citotóxicos. Aunque faltan más estudios que corroboren nuestros hallazgos, el tratamiento basado en el juicio clínico del reumatólogo podría ser una opción válida en épocas del año o en lugares donde no haya disponibilidad de una biopsia renal, en situaciones en las cuales los riesgos de la biopsia parecen demasiado altos o para apoyar el inicio de un tratamiento de forma temprana mientras se obtiene la biopsia renal. En general, la opinión del experto podría llegar a ofrecerse como una alternativa a la biopsia renal para el paciente que así lo escoja.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No hubo financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores reporta conflictos de intereses relevantes para la ejecución y publicación de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2006;332:890-4.
2. González Naranjo LA, Vásquez Duque GM, Uribe Ó, Ramírez Gómez LA. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colomb Reum*. 2006;13:307-33.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. 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.
4. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:1-17.

5. Anaya J-M, Cañas C, Mantilla R, Pineda-Tamayo R, Tobón G, Herrera-Díaz C, et al. Lupus nephritis in colombians: contrasts and comparisons with other populations. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40:199-207.
6. Ruíz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología*. 2012;32:1-35.
7. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797-808.
8. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1771-82.
9. Salach RH, Cash JM. Managing lupus nephritis: algorithms for conservative use of renal biopsy. *Cleve Clin J Med*. 1996;63(2):106-15.
10. Oates J. Renal biopsy at the onset of clinical lupus nephritis: can it yield useful information? *J Rheumatol*. 2007;34:256-8.
11. Pinto LF, Castro IL, Duque V, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ. Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. *Reumatol Clin*. 2014;10:147-51.
12. Jakez-Ocampo J, Arreola-Zavala R, Richaud-Patin Y, Romero-Díaz J, Llorente L. Lupus nephritis outcome with and without renal biopsy: a 5-year comparative study. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:289-94.
13. De Melo AKG, Avelar AB, Maegawa FKM, de Souza BDB. Avaliação de 100 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por dois anos. *Rev Bras Reumatol. Sociedade Brasileira de Reumatologia*; 2009; 49(1):8-19.
14. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, et al. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:223-30.
15. Furness PN, Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis-a UK-wide study. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1030-5.
16. Rao K, Ferrario F, Cook T, Bajema I, Bruijn JA, Noel L-H, et al. Lupus nephritis histopathology interobserver agreement between local pathologist and an expert panel of nephropathologist in belong. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:74.
17. Corapi KM, Chen JLT, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:62-73.
18. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol*. 2014;39:153-62.
19. Chen TK, Estrella MM, Fine DM. Predictors of kidney biopsy complication among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:848-54.
20. Swan JT, Riche DM, Riche KD, Majithia V. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. *J Investig Med*. 2011;59:246-58.
21. Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Long-term outcome of lupus nephritis in Asian Indians. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:713-20.
22. Vandepapelière J, Aydin S, Cosyns J-P, Depresseux G, Jadoul M, Houssiau FA. Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain Lupus Nephritis inception Cohort. *Lupus*. 2014;23:159-65.
23. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, et al. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2014;23:1124-32.
24. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
25. Mavragani CP, Fragoulis GE, Somarakis G, Drosos A, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Clinical and laboratory predictors of distinct histopathological features of lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e829.