



El ensayo clínico (III). Publicación de resultados y problemática en trasplante renal

J. Pascual^{ab*}, I. de Pablo^{a**}, M.^a A. Gálvez^{a*} y D. Hernández^{b***}

^aMiembros del CEIC del Hospital Ramón y Cajal. ^bGrupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. *Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. **Farmacóloga Clínica. Agencia de Ensayos Clínicos. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ***Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

En el primer capítulo de esta serie nos centramos en la definición de ensayo clínico (EC) y en los conceptos generales de diseño y ejecución¹; en el segundo, de los aspectos éticos y legales². En este último, abordaremos la conexión entre el EC y la literatura científica, con especial atención a la problemática específica de los EC en trasplante renal.

Recordemos que, según el Real Decreto de EC sobre Medicamentos, y para contribuir a una mayor transparencia y difusión de los resultados obtenidos en los EC, el promotor está obligado a publicar los resultados —tanto positivos como negativos— en revistas científicas, con mención al CEIC que aprobó el estudio³. Además establece que el autor de la publicación debe hacer mención de los fondos obtenidos y la fuente de financiación.

Las revistas de elevado impacto científico se encuentran en fase de regulación de los mecanismos de publicación de los resultados de los EC. En breve, sólo admitirán publicar artículos referidos a EC que cumplan una serie de premisas. En un artículo especial realizado en conjunto por los editores de las revistas de más prestigio en el ámbito nefrológico, se pone de manifiesto que a partir de enero de 2006 no publicarán ningún artículo referido a EC que no esté registrado en una base de datos pública antes de la inclusión de pacientes en el mismo^{4,5}. Si el EC hubiera comenzado a reclutar pacientes antes de esta fecha, se admite como plazo para darse de alta en la misma hasta abril de ese mismo año. Las características de estas bases de datos se enumeran en la tabla I. Algunas de las bases de datos existentes en la actualidad y que reúnen estos criterios detallados en la tabla I, se enumeran en la tabla II.

Correspondencia: Dr. Julio Pascual
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, km. 9,100
28034 Madrid

Tabla I. Características de las bases de datos en las que registrar un ensayo clínico con medicamentos antes de la inclusión de pacientes, de modo que posteriormente se acepte la publicación de los resultados en una revista de nefrología de elevado índice de impacto (Ref. 4)

- Ser accesibles al público en general sin coste alguno
- Abierto a todos los que se quieran registrar bien gratis, bien con el mínimo coste
- Se identificará el ensayo clínico con un único número independientemente de los centros o estados en los que se esté realizando
- Deberá incluir una mínima información del mismo:
 - investigadores,
 - objetivo/hipótesis planteada,
 - metodología,
 - intervención propuesta,
 - criterios de selección de la población,
 - variables de medida,
 - datos de registro,
 - situación actual del ensayo (abierto/cerrado/suspendido, nº de pacientes incluidos,...)
 - el tipo de financiación.

Tabla II. Bases de datos que cumplen los requisitos exigidos para registrar un ensayo clínico con medicamentos antes de la inclusión de pacientes, de modo que posteriormente se acepte la publicación de los resultados en una revista de nefrología de elevado índice de impacto (Ref. 4)

- US National Library of Medicine (www.clinicaltrials.gov)
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (www.controlled-trials.com)
- The Cochrane Renal Group (www.cochrane-renal.org/trialsubmissionform.php)
- The National (UK) research (www.update-software.com/national)
- European Clinical Trials Database (www.eudract.emea.eu.int)

DECLARACIÓN CONSORT

A mediados de los años 90, dos iniciativas independientes para mejorar la calidad de la publicación de los resultados de los EC controlados condujeron a la publicación de la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), desarrollada por un grupo de investigadores clínicos, estadísticos, epidemiólogos y editores y apoyada por multitud de revistas biomédicas y grupos editoriales, incluido el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (en inglés ICMJE), conocido también como Grupo de Vancouver. En 2001 se publicó la edición revisada y actualizada⁶. CONSORT se basa en el seguimiento de una lista (*checklist*) de 22 cuestiones (*ítems*) y un diagrama de flujo que debe seguirse para publicar, revisar y evaluar un EC aleatorizado. La declaración, la lista, el diagrama y una explicación muy detallada son accesibles en www.consort-statement.org.

La lista incluye cuestiones sobre el título, el resumen, introducción, métodos, resultados y comentarios, seleccionadas en base a que la ausencia de publicación de aspectos esenciales de información, se asocia con sesgos en la estimación del efecto del tratamiento, su fiabilidad o la relevancia de los hallazgos. El diagrama de flujo detalla los pasos que sigue cada participante incluido en un EC en 4 estadios: inclusión, asignación de intervención, seguimiento y análisis. El diagrama incluye de modo explícito el número de participantes distribuidos según su grupo de intervención asignado, de modo que resulta sencillo comprobar que los autores publican un análisis por *intención-de-tratar*.

LECTURA CRÍTICA DE UN ENSAYO CLÍNICO

Los problemas inherentes al diseño, desarrollo y publicación de los resultados de los EC, justifican la importancia que para el clínico que desea estar bien informado tiene una buena lectura crítica del EC publicado. La simple lectura o revisión superficial de los resultados de un EC no permiten asimilarlos adecuadamente, y pueden convertirse en fuente incesante de falsas evidencias.

Una adecuada lectura crítica de un EC implica atender a 6 cuestiones principales: 1) si el EC es controlado o no; 2) si es aleatorio; 3) si es enmascarado; 4) si detalla de modo consistente las variables clínicas de resultado; 5) el análisis estadístico y, finalmente, y 6) las medidas del efecto. Aunque la medicina basada en la evidencia (MBE) se sustenta en los hallazgos de las revisiones sistemáticas y meta-análisis de EC *controlados* aleatorizados, no debe olvidarse que la base del progreso del conocimiento según la propia MBE es el

estudio de la mejor evidencia disponible, que en innumerables ocasiones, como se verá más adelante, no proviene de EC aleatorizados. Recordaremos aquí los 3 aspectos más importantes a la hora de valorar críticamente un EC. En primer lugar, observar si se trata de un EC controlado *aleatorizado*, primer rasgo de calidad en la consideración de las evidencias científicas. Los EC controlados con controles históricos, no aleatorizados, contienen profundos sesgos potenciales, y en este sentido se asimilan con los EC no controlados. La *aleatorización* elimina los inconvenientes de los estudios con controles históricos o no controlados, evita los sesgos de selección, equilibra los grupos con respecto a las variables determinantes del pronóstico y garantiza la validez de las pruebas estadísticas de significación¹. En segundo lugar, otro aspecto relevante es el *enmascaramiento*, que influye sobremedida en la naturaleza de los resultados; el EC doble ciego es mucho más fiable, al evitar el efecto placebo. Finalmente, el análisis de los resultados debe hacerse con todos los pacientes aleatorizados, con independencia de si completaron el tratamiento (*análisis por intención de tratar*). No hacerlo así implica violar el proceso de aleatorización, lo cual puede conducir a un sesgo de selección. Por otro lado, este análisis se acerca más a las condiciones de aplicación de los tratamientos estudiados a la vida real. Los pacientes incluidos en las comparaciones terapéuticas deben contabilizarse en el grupo al que fueron asignados.

En la tabla III se resumen las preguntas básicas a las que debe responderse durante una lectura crítica

Tabla III. Preguntas para una adecuada lectura crítica de un ensayo clínico (modificadas de Guyatt, Sackett y Cook)⁷

¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?*
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?
¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?
¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?
¿Fue precisa la estimación del efecto del tratamiento?
¿Cómo fue el efecto del tratamiento?
¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?
¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio local?
¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

* Si la respuesta a las tres primeras es «sí», merece la pena seguir considerando las siguientes.

ca adecuada de un EC, modificadas de Guyatt, Sackett y Cook⁶.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS. LA DECLARACIÓN QUORUM

Cualquier clínico sufre una auténtica inundación de información que con demasiada frecuencia no es manejable por cuestiones de tiempo y método. Anualmente se publican más de dos millones de artículos en más de 20.000 revistas biomédicas. Por ello, se necesitan resúmenes sistemáticos, sintetizados, y a la vez completos con el fin de dar respuesta a las preguntas que los pacientes plantean y conocer el estado del conocimiento en la materia de que se trate, además de establecer la consistencia de las conclusiones de cada estudio por separado.

Una *revisión sistemática* implica la elaboración previa de un diseño de investigación observacional y retrospectivo para obtener evidencia válida sobre un tema concreto. Su marco de referencia es toda la investigación accesible sobre un tema, y la unidad de análisis los estudios primarios (originales) de investigación. En contraposición a la revisión tradicional, que acumula e interpreta la información disponible sobre un tema habitualmente amplio de modo subjetivo, la revisión sistemática utiliza metodología explícita y rigurosa para identificar, seleccionar críticamente y sintetizar los estudios relevantes que tratan de responder a una pregunta concreta.

En la tabla IV se resumen las 10 preguntas básicas que pueden responderse en la lectura crítica de una revisión sistemática, y que constituyen el análisis fundamental de su fiabilidad⁸. El valor de las revisiones sistemáticas es cada vez más reconocido, y su publicación cada vez más frecuente.

El *meta-análisis* es un tipo de revisión sistemática que utiliza metodología estadística para combinar y resumir los resultados de diversos estudios primarios o individuales. Es una revisión sistemática en cuyo resumen de resultados se detalla una síntesis estadística. Su cuantificación constituye el resultado, que puede determinarse como riesgo relativo (RR), odds ratio (OR) o número de pacientes que será necesario tratar para obtener el efecto (NNT). La precisión de este resultado vendrá determinado por los intervalos de confianza (IC). Este tipo de análisis es útil en la toma de decisiones y puede servir de base para la elaboración de guías de práctica clínica, evaluaciones económicas o futuros planes de investigación.

Una iniciativa internacional denominada Colaboración Cochrane (www.cochrane.org) se ha desarrollado con el objetivo básico de preparar, mantener y diseminar resultados de revisiones sistemáticas

Tabla IV. Preguntas para una adecuada lectura crítica de una revisión sistemática (modificadas de Ref. 8)

<p>¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN?*</p> <p>¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido (población, intervención, control o comparación y resultados considerados)?</p> <p>¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p>¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?</p> <p>¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p>Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado «combinado» ¿era razonable hacer eso?</p> <p>¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?</p> <p>¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>¿Fueron precisos los resultados?</p> <p>¿PUÉDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?</p> <p>¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio local?</p> <p>¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p>¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p>

* Si la respuesta a las dos primeras es «sí», merece la pena seguir contestando las siguientes.

sobre los efectos de la atención sanitaria, con el fin de ayudar a tomar decisiones clínicas y sanitarias bien fundamentadas. La biblioteca Cochrane y sus bases de datos constituyen ya fuentes básicas de investigación clínica. Más específicamente, cuenta con un Grupo Renal dedicado en especial a la generación y divulgación de evidencias en nefrología (www.cochrane-renal.org).

Como en cualquier trabajo de investigación, particularmente debido a su naturaleza observacional, el meta-análisis y su publicación puede presentar importantes sesgos. Después de la iniciativa de la Declaración CONSORT, se ha desarrollado la Declaración QUORUM (Quality of Reporting of Meta-Analysis), con el fin de mejorar la calidad de las publicaciones de los meta-análisis de EC controlados aleatorizados⁹. El grupo QUORUM está formado por 30 epidemiólogos, clínicos, estadísticos y editores, que en 1999 elaboraron: 1) su Declaración; 2) una lista (*checklist*) para guiar la mejor manera de presentar el resumen, la introducción, los métodos, los resultados y la discusión distribuida en 21 apartados y subapartados sobre las búsquedas, selección, análisis de validez, extracción de datos, características de los estudios y síntesis cuantitativa, y 3) un diagrama de flujo con el que aportar la información de los números de ensayos identificados, incluidos y excluidos, y las razones para excluirlos. La lista y el diagrama son accesibles en www.thelancet.com.

EL ENSAYO CLÍNICO EN EL TRASPLANTE RENAL

La mayor parte de EC realizados en los últimos años en el área de trasplante de órganos han tratado de profundizar en nuevas pautas de inmunosupresión. Han sido, por tanto, EC de intervención terapéutica con medicamentos, habitualmente inmunosupresores. Después de más de una década de protagonismo casi exclusivo de la ciclosporina para prevenir el rechazo agudo del injerto, se han desarrollado nuevos fármacos que han requerido la demostración de eficacia y seguridad comparadas con las pautas clásicas.

El desarrollo de estos nuevos fármacos se ha llevado a cabo con EC de alta calidad; la inmensa mayoría han sido ensayos controlados, y aunque raramente se han controlado con placebo, la asignación a las nuevas pautas y a las pautas control se ha hecho de modo realmente aleatorio. Con ello, se ha asegurado la distribución homogénea de las características basales de los sujetos. Las características de los fármacos ensayados, que habitualmente se monitorizan según los niveles sanguíneos, ha impedido en la mayor parte de los casos un diseño «doble ciego», que hubiera descartado buena parte de los sesgos que se aprecian en estos ensayos. Problemas de diagnóstico de la variable principal de eficacia —habitualmente rechazo agudo— y sesgos subjetivos de tratamiento más intenso y vigilancia más estrecha en los grupos de intervención con fármacos nuevos son aspectos bien conocidos en estos ensayos que les han restado parte de su fiabilidad.

Otro de los problemas evidentes es que la población estudiada suele ser seleccionada de forma que se aplican las nuevas terapias a sujetos con escasa morbilidad asociada y bajo riesgo de desarrollar rechazo agudo, representativos de un determinado subgrupo de población (pérdida de validez externa).

Pero el problema más importante que subyace en la mayoría de estos ensayos es que el promotor ha sido la empresa farmacéutica encargada de la comercialización del producto ensayado. La ingente cantidad de recursos necesarios para la realización de EC en gran número de enfermos, ha conducido a que sean muy escasos los EC promovidos por los propios médicos o por la administración. Esta situación ha conducido a que las bases de datos clínicos de los ensayos se encuentren en manos de esas empresas y la difusión científica de los resultados esté dirigida por los departamentos médicos de las mismas sin la intervención directa de los investigadores. Obviamente, esto puede traducirse en publicaciones científicas sin control y con un claro beneficio para la empresa en cuestión¹⁰⁻¹².

Por todo ello, resulta imprescindible el diseño y ejecución de EC de alta calidad en trasplante de órganos, no sólo en inmunosupresión sino en todo tipo de intervenciones terapéuticas, promovidos por investigadores y la propia administración, con el mayor grado posible de autonomía respecto de la industria farmacéutica. Ensayos en los que además de la eficacia y seguridad de nuevos fármacos se analice la efectividad y el coste-efectividad de nuevas pautas de tratamiento¹³, en contextos generales y poblaciones no sesgadas, con análisis de calidad de vida. Esta autonomía conducirá al análisis objetivo de los resultados y permitirá su divulgación científica fiable, superando las deficiencias actuales.

Evolución de las variables finales (end-points) en trasplante renal

El objetivo primario habitual de los ensayos de trasplante recientes de fase II y III previos al registro de nuevos fármacos inmunosupresores ha sido la incidencia de rechazo agudo del órgano durante un periodo de tiempo relativamente corto post-trasplante (3 a 12 meses), en el que el riesgo de esos episodios de rechazo es máximo. El propio diseño de los ensayos no ha permitido, en general, la consecución de objetivos primarios de eficacia más contundentes, como la supervivencia del injerto o del propio enfermo. La demostración de diferencias de supervivencia de injerto o enfermo entre los fármacos nuevos en desarrollo y los clásicos hubiera requerido muestras de estudio mucho más numerosas y periodos de seguimiento más prolongados.

Paradójicamente, la continua mejoría en la supervivencia del injerto y el descenso progresivo de la incidencia de rechazo agudo, dificultan el análisis adecuado de la eficacia de nuevos inmunosupresores con estas variables finales convencionales. Los investigadores responden ante esta nueva realidad con el diseño de nuevas variables finales, denominadas variables subrogadas, tales como función renal o marcadores histológicos. Sus ventajas e inconvenientes más relevantes se muestran en la tabla V. Hariharan y cols.¹⁴, en una reciente revisión, postulan superar la debilidad progresiva de variables finales convencionales aisladas con la utilización de variables finales compuestas («composite end-points»), que pueden integrar variables convencionales como rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte, con nuevas variables predictivas como función renal durante el primer año o marcadores histológicos de cronicidad.

Tabla V. Ventajas e inconvenientes de diversas variables finales empleadas en ensayos clínicos de trasplante renal

Variable final	Ventajas	Inconvenientes
VARIABLES CONVENCIONALES		
Rechazo Agudo	Bien definible Se correlaciona con función posterior	Cada vez menos frecuente Para ser fiable requiere biopsia
Pérdida del injerto	Es la variable más contundente	Muy poco frecuente a corto y medio plazo
Supervivencia del injerto a 5 años	Gran contundencia	Se requiere largo seguimiento y volumen importante de enfermos
VARIABLES A CORTO PLAZO QUE PREDICEN SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO		
Creatinina sérica	Simplicidad Reproducibilidad Predictor de función posterior	Depende de múltiples factores: edad, sexo, talla, masa muscular, etc.
Aclaramiento de creatinina calculado o medido	Algo más exacto que la creatinina sérica aislada	El calculado depende de fórmulas con validación limitada El medido depende demasiado de una adecuada recogida de orina
Filtrado glomerular medido con isótopos	Bastante exacta medida de función renal	Costoso y dependiente del técnico
Histología: fibrosis, índice de cronicidad	Gran correlación con función a largo plazo	Invasivo, costoso y poco reproducible Variabilidad intra e inter-observador

Áreas de investigación clínica en trasplante renal

Posiblemente, la ausencia de consenso y la gran variabilidad en el manejo clínico del enfermo trasplantado renal, se debe al desequilibrio entre un elevado nivel de evidencia en áreas como las estrategias encaminadas a la prevención del rechazo agudo y otras como la nefropatía crónica del injerto o la enfermedad cardiovascular, que carecen de tal nivel de prueba.

Tres de las áreas más relevantes sobre las que es probable que deba profundizarse en la búsqueda de más evidencias son: 1) el perfil de riesgo pre-trasplante del enfermo con insuficiencia renal y las estrategias para su detección y manejo precoces; 2) la individualización y optimización de la inmunosupresión inicial y de mantenimiento, y 3) la prevención y manejo de las complicaciones a largo plazo del enfermo trasplantado, principalmente la nefropatía crónica y la enfermedad cardiovascular. Se han hecho diversos intentos de sistematizar las evidencias disponibles en las diversas áreas relacionadas con el trasplante renal, y un análisis profundo de las mismas excede los límites de este capítulo¹⁵⁻¹⁷. El Grupo de Medicina basada en la Evidencia en Trasplante Renal de la Sociedad Española de Nefrología (GRUMBET-SEN) se creó en 2002 con el fin de trabajar en este campo, ha generado diversas actividades formativas^{18,19} una revisión sistemática relevan-

te²⁰, ha registrado un título y un protocolo para llevar a cabo una revisión sistemática en el ámbito de la colaboración Cochrane²¹ y constituye uno de los mimbres con los que se crea en estos momentos el Grupo de MBE de la SEN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual J, De Pablo I, Gálvez MA, Hernández D: El ensayo clínico (I). Conceptos generales. *Nefrología*.
2. Pascual J, De Pablo I, Gálvez MA, Hernández D: El ensayo clínico (II). Ética y legislación en España. *Nefrología*.
3. Real Decreto 223/2004, de 7 de febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE nº 33, 2004.
4. Couser WG, Druke TB, Halloran PH, Kasiske BL, Klahr S, Morris P: A uniform clinical trial registration policy for journals of kidney diseases, dialysis and transplantation. *Am J Transplant* 5: 643, 2005.
5. Budde K, Fritsche L: Proposal for guidelines for publication of randomised trials in the American Journal of transplantation. *Am J Transplant* 5: 644-647, 2005.
6. Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group: The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 357: 1191-4, 2001.
7. Guyatt GH, Sachett DL, Cook DJ: User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. *JAMA* 270: 2598-2601 y 271: 59-63, 1993.
8. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH: User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 272: 1367-1371, 1994.

J. PASCUAL y cols.

9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF for the QUORUM Group: Improving the quality of reports of meta-analysis of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 354: 1896-1900, 1999.
10. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 326: 1-10, 2003.
11. Mekander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B: Evidence based medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 326: 1-5, 2003.
12. Manheimer E, Anderson D: Survey of public information about ongoing clinical trials funded by industry: evaluation of completeness and accessibility. *BMJ* 325: 528-531, 2002.
13. Soto Álvarez J: Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)* 120: 227-235, 2003.
14. Hariharan S, MCbride MA, Cohen EP: Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplant* 3: 933-941, 2003.
15. Orofino L, Pascual J (eds): Nefrología basada en la evidencia. *Nefrología* 1998 (suplemento).
16. García López F, Amenábar Iríbar JJ: The intricate relationship between evidence and clinical practice in kidney transplantation. *J Nephrol* 13-405-414, 2000.
17. Hernández D, García López F: Ensayos clínicos en trasplante renal: muchos y pocos. Un análisis de la evidencia. *Nefrología* 23: 211-218, 2003.
18. I Symposium del Grupo de Medicina Basada en la Evidencia en Trasplante Renal de la SEN. Bilbao, XXXIII Congreso de la SEN, octubre de 2002.
19. I Curso de Práctica Clínica Basada en la Evidencia en Trasplante Renal. El Escorial, abril de 2003.
20. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D; Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation: Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78: 1548-56, 2004.
21. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Title registered for Systematic review (www.cochrane-renal.org).