

Cifras diana de hemoglobina en la insuficiencia renal crónica: evidencia y guías de práctica clínica

F. GARCÍA LÓPEZ^{1,3} y R. SARACHO ROTAEACHE^{2,3}

¹Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. ²Servicio de Nefrología. Hospital de Gal-dácano. ³Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia.

RESUMEN

La evidencia de meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados indica que la consecución de cifras diana altas de hemoglobina, en niveles por encima de 12 g/dl, para el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica, se asocia a un cierto aumento de la mortalidad global en comparación con la consecución de cifras diana menores, siempre inferiores a 12 g/dl. Esta evidencia contrasta con la procedente de estudios observacionales, con resultados contrarios. En 2006 la guía de anemia de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) se

modificó para ampliar el límite superior óptimo de cifras diana de la hemoglobina, desde 12 hasta 13 g/dl, en contra de la evidencia más potente. Diversos conflictos de intereses pueden explicar la discrepancia entre la evidencia y el contenido de las guías: la *National Kidney Foundation*, promotora de la guía, recibió más de la mitad de sus ingresos de compañías privadas y la mayoría de los autores de las guías tuvieron vínculos financieros con compañías fabricantes o vendedoras de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Se proponen sugerencias para que las guías de práctica clínica se elaboren de modo independiente de intereses comerciales.

ABSTRACT

Evidence coming from randomised controlled trials shows that achieving high haemoglobin targets, at greater than 12 g/dl, in the anaemia management of chronic kidney disease, is related to some increase in overall mortality when compared with achieving low haemoglobin targets, always lower than 12 g/dl. This evidence is contrary to the evidence coming from observational studies. In 2006, anaemia practice guideline of the *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality*

Initiative (KDOQI) was updated to increase the optimal upper limit of haemoglobin target levels, from 12 to 13 g/dl, against the strongest evidence. Several conflicts of interest may explain the discrepancy between evidence and guidelines: the *National Kidney Foundation* received more than half of its budget from corporate partners and most of the authors of the guidelines disclosed financial associations with manufacturers or marketers of erythropoietin-stimulating agents. Suggestions for clinical practice guidelines to be developed independently of financial interests are proposed.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA ACERCA DE LA CIFRA DIANA ÓPTIMA DE HEMOGLOBINA?

Cuál es la cifra diana óptima de hemoglobina en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal? Ha habido mucha discusión sobre esta cuestión, pero el meta-análisis de Phrommintikul y cols.¹ arroja bastante luz, al menos en algunos aspectos importantes. En este meta-análisis, que incluyó nueve ensayos controlados aleatorizados que habían reclutado a 5.143 pacientes, se observó que una cifra diana alta, próxima a las cifras fisiológicas (con niveles de hemoglobina variables, pero superiores en todos los casos a 12 g/dl) no sólo no se asoció con un beneficio en la supervivencia, en contra de lo esperado, sino que produjo un

cierto incremento de la mortalidad por cualquier causa (razón de riesgos: 1,17; intervalo de confianza del 95%: 1,01 a 1,35) en comparación con una cifra diana baja de hemoglobina (con niveles de hemoglobina siempre inferiores a 12 g/dl). Entre los ensayos incluidos en este meta-análisis, los publicados en noviembre de 2006 por Singh y cols., CHOIR², en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-4 y en 1998 por Besarab y cols.³, en pacientes en hemodiálisis, contribuyeron con una influencia relativa mayor que los demás^a.

Previamente, otras tres revisiones sistemáticas habían desaconsejado cifras diana superiores a 12 g/dl⁴⁻⁶.

^a En este número se incluyen resúmenes estructurados del meta-análisis de Phrommintikul y cols., y de los ensayos CHOIR y CREATE sobre esta materia.

Estas revisiones sistemáticas se basan en los resultados de ensayos controlados aleatorizados, que constituyen la principal fuente de evidencia. Por el contrario, varios estudios observacionales de cohorte han mostrado mejor supervivencia con cifras diana altas de hemoglobina^{7,8}. Sin embargo, estos estudios son cuestionables, sobre todo si sus resultados divergen de los resultados de los ensayos controlados aleatorizados. En particular, sus hallazgos pueden estar confundidos por el hecho de que en los estudios observacionales los grupos de pacientes con hemoglobinas menores estaban compuestos en parte por pacientes más enfermos y, por tanto, con mayor riesgo de muerte, en los que no se normaliza la hemoglobina a pesar de dosis crecientes de agentes estimulantes de la eritropoyesis^{9,10}. También se ha señalado que cifras diana superiores de hemoglobina se asociaban a mejores índices de calidad de vida relacionada con la salud¹¹. Sin embargo, un análisis crítico de los ensayos controlados aleatorizados en donde se ha evaluado la calidad de vida muestra unos defectos metodológicos que impiden corroborar esa idea: con frecuencia se emplean instrumentos de medida no validados y se hace una descripción selectiva de los resultados (no hay hipótesis previas, sólo se describen los pocos dominios en donde hay diferencias y de ellos se toma la parte por el todo, no se emplean los perfiles sumarios que agrupan toda la información)^{5,6}.

En un ámbito muy distinto de la nefrología, en el cáncer, también hay evidencia en contra de cifras diana altas de hemoglobina¹², aunque ésta es mucho más reciente. Tras un meta-análisis tranquilizador publicado hace 2 años, que no mostraba diferencias en la supervivencia de pacientes de cáncer con agentes estimulantes de la eritropoyesis¹³, en los últimos meses se ha informado de los resultados de cuatro ensayos efectuados en varios tipos de cáncer, tres de ellos suspendidos prematuramente y ninguno publicado todavía, en los que se encontró un aumento de mortalidad en los grupos con cifras diana de hemoglobina más altas¹². En consecuencia, la *Food and Drug Administration* emitió en marzo de 2007 una alerta advirtiendo a los médicos que los agentes estimulantes de la eritropoyesis deberían emplearse con la mínima dosis posible para evitar transfusiones y en ningún caso se debería permitir superar el límite de 12 g/dl de hemoglobina¹⁴.

¿Cuál es la explicación de estos hallazgos tan poco intuitivos, que van en contra de la normalización de las cifras de hemoglobina? Se desconoce y los estudios futuros determinarán por qué motivo se producen. Nosotros no vamos a entrar en la discusión sobre las posibles causas. Los hechos están ahí, luego tendrán que venir las explicaciones que ayuden a entenderlos mejor, pero de momento tenemos que aceptar la evidencia tal como es.

CUANDO LA EVIDENCIA Y LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA NO COINCIDEN

Sin embargo, la polémica surge cuando la última revisión de las guías *Kidney Disease Outcomes Quality Ini-*

tiative (KDOQI) de la *National Kidney Foundation*, publicada en mayo de 2006¹¹, modifica la cifra diana de hemoglobina deseada en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica y la sitúa en un intervalo entre 11 y 13 g/dl, en lugar del intervalo entre 11 y 12 g/dl de la versión previa y en contra de la recomendación de la *Food and Drug Administration* vigente entonces de no sobrepasar el nivel de 12 g/dl de hemoglobina. En la medida en que la base del tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica son los agentes estimulantes de eritropoyetina, el aumento de la cifra diana supondrá un aumento del consumo de estos agentes. Los autores escribieron la guía antes de la publicación del meta-análisis de Phrommintikul y cols. pero tuvieron acceso a todos los ensayos clínicos que fueron incluidos en él, también al ensayo CHOIR² y al ensayo CREATE, de Drüeke y cols.¹⁵, que se publicaron posteriormente a la renovación de la guía, en el mismo número de noviembre de *The New England Journal of Medicine*, pero cuyos resultados ya eran conocidos en el momento de la redacción de la guía. Los autores no tuvieron en consideración dichos resultados por atenerse a su norma de no incorporar información de trabajos no publicados. Sin embargo, en lugar de demorar unos meses la publicación de la guía decidieron cerrarla aun cuando eso suponía hacer caso omiso de información relevante.

La redacción de la guía sobre anemia con respecto a la cifra diana superior de la hemoglobina cambió de decir que «el intervalo de las cifras diana para la hemoglobina (hematocrito) debería estar entre Hb 11 g/dl (33%) y Hb 12 g/dl (36%) (Evidencia)» en la actualización de 2000¹⁶ a que «según la opinión del Grupo de Trabajo, no hay evidencia suficiente para recomendar de rutina el mantenimiento de niveles de hemoglobina en 13 g/dl o más en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis»¹¹. Con esta modificación en la redacción se producen varios cambios: se convierte en una cuestión de opinión lo que antes se calificaba como evidencia; se afirma que no hay evidencia contraria suficiente para recomendar cifras diana altas de hemoglobina, cuando sí parece haber suficiente evidencia en contra de la recomendación; se pasa por alto que la evidencia contraria a niveles de hemoglobina altos, aunque diversa en las cifras diana concretas, está por encima de 12 g/dl, no por encima de 13 g/dl; se eleva el umbral de 12 a 13 g/dl sin que haya habido ninguna evidencia en favor de su seguridad o eficacia; y la recomendación de no superar la cifra diana alta se expresa en términos neutrales en lugar de en términos negativos —no es lo mismo decir que no hay evidencia suficiente que decir que la evidencia es contraria—, lo que minimiza la importancia de la cuestión.

En el mes de junio de 2005, en EE.UU. aproximadamente la mitad de los pacientes en tratamiento en diálisis tenían niveles de hemoglobina de más de 12 g/dl, el nivel máximo marcado por la ficha técnica de la *Food and Drug Administration* y el 20% tenían niveles de más de 13 g/dl¹⁷. Esto se ha vinculado con el hecho de que las compañías privadas que proporcionan hemodiálisis obtienen una buena parte de su financiación procedente de

Medicare a partir del consumo de agentes estimulantes de la eritropoyesis, lo que supone, por tanto, un incentivo económico para su uso¹⁸. En el momento actual, el Congreso de EE.UU. está estudiando nuevas medidas para modificar estos incentivos y hará falta un tiempo para evaluar sus efectos.

Las guías de práctica clínica se han convertido en la norma de actuación más importante para estandarizar y mejorar la práctica clínica. Aunque siempre hay materias en las que la evidencia es insuficiente, las guías de práctica clínica, en la medida de lo posible, deben basarse en la mejor evidencia disponible. Esto es más importante todavía en el caso de las guías KDOQI, cuya influencia es decisiva y han cambiado el panorama del tratamiento de la enfermedad renal crónica en los últimos años. Sin embargo, cuando hay discrepancia entre la evidencia disponible y el contenido de la guía, la credibilidad de ésta puede quedar en entredicho. ¿Qué razones ha habido para esa discrepancia?

CONFLICTOS DE INTERESES COMO POSIBLE ORIGEN DE LA DISCREPANCIA

La presencia de varios conflictos de intereses puede estar en el trasfondo de esa discrepancia^{19,20}. En primer lugar, el hecho de que empresas con intereses comerciales financien el proceso de elaboración de las guías de práctica clínica. En el año fiscal 2005, la *National Kidney Foundation* recibió el 57% de sus ingresos de compañías privadas¹⁷. De esa cantidad, Amgen (fabricante de epoetin alfa, que comercializa en Estados Unidos como Epopo, de la que tiene una patente hasta 2015, y de darbepoetin, comercializado como Aranesp) y Ortho Biotech, una empresa subsidiaria de Johnson & Johnson (que comercializa epoetin alfa en EE.UU. como Procrit para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal en pacientes sin diálisis)²¹, aportaron el 39% del total. En particular, Amgen financió el desarrollo de las guías KDOQI de anemia y es reconocido en los agradecimientos como el «fundador y principal patrocinador de KDOQI».

En segundo lugar, el hecho de que los miembros redactores de la guía KDOQI de anemia mantuvieran lazos financieros con los fabricantes o vendedores de agentes estimulantes de eritropoyetina, ya fuera como consultores, como receptores de becas de investigación o como conferenciantes. De los 18 miembros del grupo de trabajo, dos tercios declararon poseer algún tipo de lazos financieros con esas compañías¹⁷. Los dos copresidentes y el vicepresidente del Grupo de Trabajo eran consultores de alguna o algunas de las compañías que comercializan los agentes estimulantes de eritropoyesis (Amgen, Ortho-Biotech, Roche y Johnson & Johnson). Además, uno de los copresidentes del Grupo de Trabajo es empleado a tiempo parcial de la cadena privada de diálisis más importante de EE.UU., DaVita²². Cuando no hay evidencia científica suficiente que dilucide una cuestión, entran en juego las opiniones de los expertos o de los miembros que elaboran una guía de práctica clínica. Cuando éstos tienen vínculos financieros con la industria farmacéutica, es más probable

que su opinión, y por ende el contenido de las recomendaciones de las guías, tienda a favorecer a sus patrocinadores. La presencia de estos conflictos de intereses, tanto en el patrocinio de la *National Kidney Foundation* como en los vínculos de los redactores de las guías, amenaza con afectar a la credibilidad de las guías y daña la reputación de la industria implicada.

La implicación de la industria en la redacción de las guías no es fenómeno exclusivo de las KDOQI ni de la nefrología. *Eli Lilly* ha sido criticado por promover una guía de práctica clínica para el tratamiento de la sepsis, a la vez que lanzaba una campaña publicitaria para anunciar su producto Xigris (proteína C activada humana recombinante); el 35% de los autores de las guías en EE.UU. declararon algún tipo de conflicto de intereses; y después de que *the National Cholesterol Education Program* publicara una guía sobre la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos se descubrió que la mayoría de sus autores tenían vínculos financieros con compañías fabricantes de estatinas²³.

EXTENSIÓN DE LA POLÉMICA ACERCA DE LOS CONFLICTOS DE INTERESES

La polémica ocasionada por esta discrepancia entre la actualización de la guía KDOQI de anemia y la evidencia disponible ha trascendido a campos ajenos a la nefrología. Para empezar, la revista *The New England Journal of Medicine* rechazó la publicación de un comentario crítico de Robert Steinbrook que debería acompañar la publicación de los ensayos CREATE y CHOICE. En su lugar, publicó un editorial menos crítico firmado por Remuzzi e Ingelfinger, a la sazón un miembro destacado de la sección de Massachusetts de la *National Kidney Foundation*, si bien dicha información no se desveló en el artículo²⁴. El comentario de Steinbrook fue publicado poco después por *The Lancet*¹⁷. La prensa diaria se hizo eco del rechazo de *The New England Journal of Medicine*, en un artículo publicado en *The Wall Street Journal*²⁵, que lamentaba que la revista no fuera más exigente en las cuestiones relacionadas con la financiación de la investigación y en el apoyo a las guías de práctica clínica por la industria farmacéutica y también señalaba su permisividad para aceptar comentaristas editoriales a condición de que no tuvieran un interés comercial notorio en las materias sobre las que escribían. La polémica también saltó a la prensa diaria española, en una narración de los hechos aparecida en el periódico *El País*²⁶.

SOLUCIONES

Los conflictos de intereses serán o no la causa de la discrepancia entre la evidencia y las guías, pero su mera presencia en la elaboración de las guías arrojará siempre una sombra de sospecha²⁷. ¿Qué soluciones hay para evitar la influencia potencial de los conflictos de in-

tereses en las guías de práctica clínica? La solución ideal sería que la financiación de las guías de práctica clínica estuviera desvinculada por completo de las compañías privadas, de modo que fueran las instituciones públicas y las sociedades científicas las entidades que patrocinaran la elaboración de las guías¹⁹. En EE.UU., *The National Institutes of Health Consensus Development Program* financian muchas guías, como las de hipertensión y colesterol y la *Agency for Healthcare Research and Quality* tuvo un programa de guías muy fructífero, aunque sufrió un serio revés cuando el Congreso de EE.UU. decidió suspender su financiación tras presiones de los neurocirujanos, que se sentían perjudicados por el contenido de una guía acerca del tratamiento del dolor lumbar²³. En el Reino Unido, *the National Institute for Clinical Excellence* (NICE) es un organismo independiente que elabora y publica guías con fondos públicos (entre ellas, está su guía sobre el manejo de la anemia en la insuficiencia renal, en la que indican que en la población adulta y en niños de más de dos años con anemia por enfermedad renal crónica el tratamiento debería mantener niveles de hemoglobina entre 10,5 y 12,5 g/dl para reflejar el intervalo óptimo entre 11 y 12 g/dl de acuerdo con la evidencia clínica y económica)²⁸. Y hay sociedades científicas, como la *American Diabetes Association*, que rechazan expresamente el patrocinio de la industria farmacéutica de sus guías de práctica clínica.

Con respecto a los conflictos de intereses de los participantes en las guías, algunos autores señalan que la solución está en que se desvele el máximo de información acerca de los potenciales vínculos de los miembros de los grupos que elaboran una guía de práctica clínica²⁹ y que se pongan límites a determinado tipo de vínculos más comprometedores³⁰. Otros proponen que estos participantes estén libres por completo de cualquier compromiso con la industria. Algunos autores señalan que esa propuesta no es realista²⁷, que hacerlo así comprometería la calidad de las guías, pues en muchas ocasiones son los principales expertos de una materia los que mantienen lazos más estrechos con la industria. Sin embargo, no hay ninguna prueba de ello. Y este argumento se puede calificar como el «sofisma del experto único»²⁷. Esta propuesta supondría que las personas con conflicto de intereses, incluyendo los empleados de la industria

farmacéutica, puedan actuar como asesores, pero nunca como los que formulan y elaboran las guías²⁷.

El problema de fondo es el de la propia credibilidad de las guías. Si el proceso de elaboración de las guías no es enteramente independiente los potenciales usuarios de ellas las recibirán con escepticismo y el descrédito acabará afectando a todos. Todo esto debe llevarnos a examinar las guías con rigor antes de aplicarlas en la práctica clínica, separando la parte de evidencia de la parte de opinión y sabiendo cuáles son las fuentes y el grado de evidencia. Además, hay que entender las guías como su propio nombre indica, como orientaciones, nunca deberían tomarse como una ley que todos deberíamos cumplir a rajatabla. Nuestro juicio clínico, teniendo en cuenta las características únicas del paciente individual, sus preferencias y aspiraciones, y los recursos disponibles, debería modular la aplicación de las guías. Con respecto a las indicaciones para las que no hay suficiente evidencia disponible y sólo contamos con la opinión de expertos, deberían ser valoradas de forma crítica, con suma cautela, antes de intentar cumplirlas.

SITUACIÓN ACTUAL

En el momento en que escribimos estas líneas, el Grupo de Trabajo de Anemia de la KDOQI está actualizando la guía, con la inclusión de los ensayos no incorporados, y ha difundido para su revisión un borrador en el que se declara que la cifra diana seleccionada debería estar en una hemoglobina entre 11 y 12 g/dl y eleva a calificación de evidencia la afirmación de que la cifra diana de hemoglobina no debería sobrepasar la cifra de 13 g/dl, que antes era calificada como opinión³¹. Parece que algo se mueve y que la polémica ha dado sus frutos, pero la información de que disponemos aún es escasa para poder interpretar más a fondo estas afirmaciones, en espera de la próxima publicación de la enmienda completa³².

Declaración de conflicto de intereses

FGL ha recibido fondos de Amgen para proyectos de investigación.

RSR ha recibido fondos de Janssen-Cilag como asesor.

Bibliografía

1. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388.
2. Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
3. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590.

4. Agency for Healthcare Research and Quality. Use of Epoetin for Anemia in Chronic Renal Failure. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 29. AHRQ Publication No. 00-E015, August 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. 2001. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/epcrsum.htm>, visualizado el 26 de julio de 2007.
5. Strippoli GF, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003967.
6. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-3165.
7. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, Held PJ. Anemia management for hemodialysis patients: Kid-

- ney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 27-33.
8. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, Greenland S, Kalantar-Zadeh K. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-1191.
 9. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 866-876.
 10. Coyne DW. Use of epoetin in chronic renal failure. *JAMA* 2007; 297: 1713-1716.
 11. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11-145.
 12. Steensma DP. Erythropoiesis stimulating agents. *BMJ* 2007; 334: 648-649.
 13. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C, Engert A. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 489-498.
 14. The Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). 14 marzo 2007. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm>, visualizado el 26 de julio de 2007.
 15. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
 16. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S182-S238.
 17. Steinbrook R. Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease. *Lancet* 2006; 368: 2191-2193.
 18. Thamer M, Zhang Y, Kaufman J, Cotter D, Dong F, Hernan MA. Dialysis facility ownership and epoetin dosing in patients receiving hemodialysis. *JAMA* 2007; 297: 1667-1674.
 19. Narins RG, Bennett WM. Patient care guidelines: problems and solutions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1-2.
 20. Coyne DW. Influence of industry on renal guideline development. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 3-7.
 21. Steinbrook R. Medicare and erythropoietin. *N Engl J Med* 2007; 356: 4-6.
 22. Van Wyck D, Eckardt KU, Uhlig K, Rocco M, Levin A. Appraisal of evidence and control of bias in the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guideline development process. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 8-10.
 23. Steinbrook R. Guidance for guidelines. *N Engl J Med* 2007; 356: 331-333.
 24. Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia-payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006; 355: 2144-2146.
 25. Armstrong D. Medical journal spikes articles on industrial ties of kidney group. *The Wall Street Journal* 26 diciembre 2006.
 26. García-Altés A, Porta M. EPO: algo más que un problema de dosis. Polémica por la transparencia de las investigaciones sobre los riesgos de la eritropoyetina. *El País* 19 junio 2007.
 27. Kassirer JP. Stacking the deck. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 212.
 28. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. 2006. London, Royal College of Physicians.
 29. Nissenson AR. Influence of industry on renal guideline development commentary: keeping our eye on the ball and improving chronic kidney disease patient outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 205-206.
 30. Campbell D, Walker R, Mathew T, Craig J. Commentary on «Influence of industry on renal guideline development». *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 211.
 31. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation Releases Preliminary Anemia Guideline Update. New Evidence Spurs Re-examination of 2006 Recommendations. National Kidney Foundation. 12 abril 2007. <http://www.kidney.org/news/newsroom/newsitem.cfm?id=380>, visualizado el 26 de julio de 2007.
 32. National Kidney Foundation. NKF testifies about safe management of anemia public hearing: ensuring kidney patients receive safe and appropriate anemia management care. 26 junio 2007. <http://www.kidney.org/news/newsroom/newsitem.cfm?id=399>, visualizado el 26 de julio de 2007.