



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

REVISIÓN

COVID-19: Faustos y Mefistófeles



Carmelo Dueñas-Castell^{a,b,*}, Edgar Celis-Rodríguez^c, Yenny Cárdenas-Bolívar^d, Miguel Aguilar-Schotborgh^{e,b} y Guillermo Ortiz-Ruiz^f

^a Dirección Programa Posgrado Medicina Crítica, Universidad de Cartagena, UCI Gestión Salud, Cartagena de Indias, Colombia, Colombia

^b Grupo de Investigación en Cuidado Intensivo y Obstetricia (GRICIO), España

^c Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^d Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^e Universidad de Cartagena, UCI Gestión Salud, Cartagena de Indias, Colombia

^f Dirección Programa Posgrado Medicina Crítica, Universidad del Bosque, UCI, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia

Recibido el 24 de agosto de 2021; aceptado el 29 de noviembre de 2021

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Infecciones por coronavirus;
Pandemias;
Salud pública

Resumen La pandemia por SARS-CoV-2, fue un evento sin precedentes en la historia reciente, una crisis en salud pública que puso a prueba a la humanidad como especie; durante esta, destacan las acciones del personal científico, quien con esfuerzos conjuntos identificaron e iniciaron el estudio acucioso sobre su fisiopatología y medios para combatirla. Pero también, se presentaron durante las fases iniciales, y ante la ausencia de evidencia científica, manejos o recomendaciones basadas en la plausibilidad y el deseo de ofrecer una opción terapéutica y/o un manejo compasivo a pacientes con cursos clínicos inexorables. El curso posterior, con trabajos de investigación multicéntricos, demostró la limitación de muchas recomendaciones previas, descartando muchas opciones terapéuticas y confirmando las acciones primordiales para el manejo de esta crisis y dejando unas recomendaciones claras ante futuros brotes, epidemias y/o pandemias: personal de salud debidamente capacitado, recursos disponibles e idóneos, desarrollo de protocolos establecidos a partir de medicina basada en la evidencia y el planteamiento de estrategias gubernamentales en los servicios de salud, para modificar la evolución de la pandemia.

© 2021 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coronavirus infections;
Pandemics;
Public health

COVID-19: Faustus & Mephistopheles

Abstract The SARS-CoV-2 pandemic has been an unprecedented event in recent history, a public health crisis, which has tested humanity as a species. The actions of the scientific professionals have stood out during the pandemic, whose joint efforts identified and began the careful study of its pathophysiology and the means to combat it. During the initial phases,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crdc2001@gmail.com (C. Dueñas-Castell).

and in the absence of scientific evidence, procedures and recommendations were developed based on plausibility and the desire to offer a therapeutic option and compassionate management. The subsequent course, with multicentre research works, demonstrated the limitation of many previous recommendations, ruling out therapeutic options and confirming the essential actions for the management of this crisis, leaving clear recommendations for future outbreaks, epidemics or pandemics: trained healthcare professional, suitable resources, development of protocols based on evidence-based medicine and government strategies in the health services, to change the evolution of the pandemic.

© 2021 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La humanidad ha padecido, que se sepa, 16 pandemias a lo largo de su historia. Es evidente que la capacidad de respuesta ante las mismas ha mejorado y que de cada una se han logrado algunas enseñanzas. Sin embargo, todo indica que, como especie, y como comunidad científica, debimos haber estado mejor preparados para enfrentar el COVID-19. El temor y la ignorancia ante lo nuevo, la intención por hacer algo, el tsunami de las redes sociales y la infodemia con su inmediatez nos llevaron, probablemente, a tomar decisiones inadecuadas olvidando la evidencia disponible en algunos casos y el principio ético de «primero no hacer daño». La presente revisión resume aspectos de la pandemia, el manejo que se le dio a la misma inicialmente, la experiencia científica del abordaje del paciente con COVID-19 así como las intervenciones que cuentan con suficiente evidencia científica decantada en el tiempo para que las tengamos siempre presentes en el paciente crítico y evitar que, ante futuros brotes, epidemias o pandemias, nos dejemos deslumbrar por el canto de sirenas de novedosas hipótesis o rebuscadas teorías.

Ferroplasma acidiphilum, una arqueobacteria que existió hace más de 4.500 millones de años, parece que fue la primera bacteria y nuestro progenitor primigenio¹. Por milenios la humanidad padeció infecciones banales pero fatales. En una carta del 24 de abril de 1676 Leeuwenhoek describió la causa de tales infecciones^{2,3}. Pasaron casi 150 años para que Ehrenberg, en 1828, las llamara bacterias⁴. Cien años después, el viernes 28 de septiembre de 1928, Flemming descubrió la penicilina⁵. En esa evolución, centenares de hipótesis, manejos absurdos y miles de errores se enterraron en los mismos cementerios donde yacen millones de víctimas.

El 5 de junio de 1981 el CDC detalló cinco casos de una muy rara neumonía⁶. Un mes después se reportó un exótico tipo de cáncer de piel⁷. Los primeros casos fueron publicados por el doctor Gottlieb en San Francisco, el 10 de diciembre de 1981⁸. Tiempo después se supo que la primera transmisión a humanos ocurrió en 1920 en Kinshasa^{9,10} y el primer caso clínico se presentó, realmente, en 1959 en la República Democrática del Congo^{9,10}. A mediados de 1982 fue reconocida como enfermedad y en septiembre de

ese año se le dio el nombre de sida¹¹. Al año siguiente se identificó el virus en una ardua batalla entre investigadores del instituto Pasteur y científicos norteamericanos^{12,13}. La primera droga eficaz fue lanzada en 1987¹⁴, seis años después de la primera descripción.

El caso índice o paciente cero no está totalmente claro. Sin embargo, dos estudios, usando análisis filogenético, sugirieron que entre el 6 de octubre y el 11 de diciembre se presentó el ancestro común del SARS-CoV-2^{15,16}. El 17 de noviembre un hombre de 55 años presentó un cuadro respiratorio infeccioso agudo en la ciudad de Wuhan. El 1 de diciembre, un paciente de 70 años con alzhéimer presentó un cuadro similar¹⁷⁻²⁰. Entre el 15 y 20 de diciembre aparecieron más casos. Entre el 21 y el 24 de diciembre se realizaron varios lavados broncoalveolares que, días después, confirmaron la etiología del brote. El 27 de diciembre, el doctor Zhang Jixian, en el Hospital Provincial, en Hubei, reportó que la enfermedad era producida por un nuevo coronavirus¹⁵⁻²⁴. De los 59 casos sospechosos iniciales, 41 fueron confirmados por reacción en cadena de polimerasa por transcripción reversa (RT-PCR). De ellos 27(66%) tuvieron contacto con el mercado mayorista de mariscos de Wuhan^{15,17,18,21,22} (fig. 1). El primer anuncio público se hizo el 31 de diciembre cuando el Comité de Salud Municipal de Wuhan informó a la OMS. El 1 de enero cerraron el mercado y se descartó que la causa fuera SARS, MERS, gripe o gripe aviaria. El 7 de enero los científicos chinos aislaron el virus y realizaron la secuenciación del genoma que estuvo disponible para la OMS el 12 de enero para producir las pruebas de PCR²²⁻²⁵. El 24 de enero un informe de Lancet demostró la transmisión en humanos, recomendó el uso de equipos de protección personal para el personal de salud y planteó la detección del virus por su «potencial pandémico»¹⁵. El 30 de enero la OMS lo declaró emergencia de salud pública de interés internacional²⁶ tras registrar 7.818 casos, la mayoría en China y 82 casos en otros 18 países. La **figura número 1** muestra la rápida respuesta de la ciencia en medio de esta pandemia comparada con otros retos infecciosos que ha tenido que enfrentar la humanidad.

Las pandemias han afectado a la humanidad durante más de dos milenios. En los últimos 100 años se han declarado 5. La presente es la primera producida por un virus diferente al de la influenza²⁷ (tabla 1).

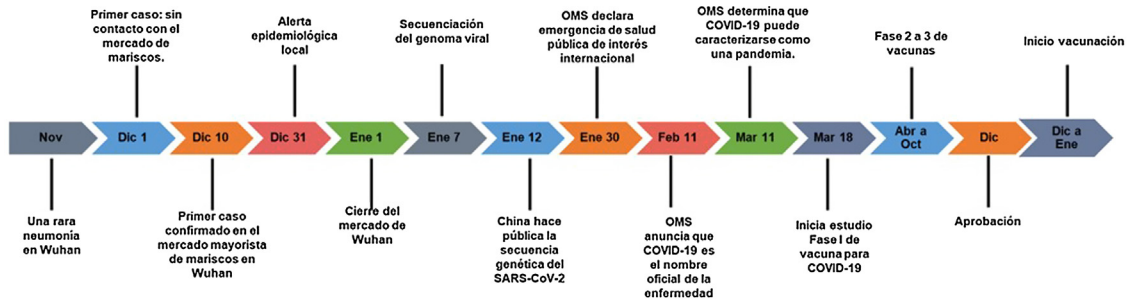


Figura 1 Cronología de eventos importantes en COVID-19.

Tabla 1 Las pandemias en el último siglo

Año	Nombre	Virus	Fallecidos
1918	gripe española	Influenza A (H1N1)	50 millones
1957	gripe asiática	Influenza A (H2N2)	1,5 millones
1968	gripe de Hong Kong	Influenza A (H3N1)	1 millón
2009	gripe pandémica	Influenza A (H1N1)	300.000
2019-	COVID-19	SARS-CoV-2	Más de 4 millones

De las pandemias se han aprendido estrategias para combatirlas. En ausencia de tratamiento específico o medidas de prevención directas como una vacuna, se han planteado intervenciones no farmacológicas para limitar su impacto^{28–32}. Así, la detección temprana y masiva, el cierre de escuelas, aislar a personas mayores y el autoaislamiento de individuos sintomáticos reduciría la transmisión y prevendría que la pandemia excediera la capacidad de las UCI disponibles^{28–32}. Situaciones excepcionales, en las cuales la salud se convierte en materia de seguridad pública, requieren medidas de excepción. Medidas que limitaron derechos individuales y colectivos como la libertad de movimiento, la libertad de reunión, el derecho al trabajo y la libre empresa, entre otras. Además, algunos países como China, Corea del Sur, Singapur e Israel usaron vigilancia masiva y una biopolítica intrusiva que les permitió que todo y todos fueran observados, examinados y monitoreados^{33–35}. Preocupa lo que harían algunos con tales datos después de la pandemia^{36–40}. En la práctica, las intervenciones drásticas significaron el secuestro de casi el mundo entero y generaron la quiebra de miles de empresas y millones de desempleados^{33,34}. La economía de muchos países retrocedió varias décadas^{33–40}. La experiencia china demostró que la mortalidad por COVID-19 se asociaba inversamente con la disponibilidad de recursos sanitarios⁴¹. En busca de un balance entre economía y salud, tales medidas se implementaron de dos maneras diferentes: eliminación y mitigación. Hoy se sabe que la primera se asoció con menor mortalidad y un menor impacto en la economía^{42,43}.

Por otra parte, las enfermedades no transmisibles generan más de 40 millones de muertes anuales^{44,45}: las enfermedades cardiovasculares (con casi 18 millones), el tabaquismo (7 millones), el consumo excesivo de sal (más

de 4 millones), el consumo de alcohol (3,3 millones) la diabetes (1,6 millones) y la vida sedentaria (1,6 millones). Al igual que con la pandemia, sencillas medidas draconianas que nos obligaran a cambiar hábitos de vida como hacer actividad física diariamente, reducir el consumo de sal y azúcar, evitar el alcohol y abolir el cigarrillo podrían ser más costo-efectivas^{44,45}.

En menos de tres meses el COVID-19 se convirtió en pandemia. El tsunami que generó ha desbordado todos los sistemas de salud y confrontado a la comunidad médica con la ignorancia crasa en una enfermedad desconocida. Para enfrentarla, las sociedades científicas han intentado suplir la falta de experiencia y evidencia con guías basadas en recomendaciones de expertos^{46–51}. En los primeros 6 meses de la pandemia se propusieron intervenciones farmacológicas basadas en supuesta plausibilidad biológica (tabla 2). Muchas de ellas se usaron «por compasión» asumiendo que «algo hay que hacer»^{52–55}. Muy seguramente se hicieron más por desesperación olvidando la primera premisa de nuestro código sagrado: no hacer daño.

Por otro lado, se sabe que la mortalidad del COVID-19 en UCI y en ventilación mecánica es muy alta^{56–65} (tabla 3).

En la pandemia los medios de comunicación y las redes sociales traslaparon, en un enroque macabro, verdad y ficción. Se llegó a plantear que el ingreso en UCI, la intubación y el ventilador eran las causas primarias de la alta mortalidad. Por lo tanto, se difundió la idea, incluso en algunos médicos, que evitar la UCI, el tubo y el ventilador salvaría vidas^{75–79}.

La realidad es que la pandemia ha obligado a que un médico atienda decenas de pacientes al tiempo, utilice ventiladores o equipos desconocidos, trabaje con un recurso humano poco entrenado y en áreas con estructura física inadecuada. Los epidemiólogos de campo, son quizá las personas más entrenadas en la atención de este tipo de desastres logísticamente hablando, y muy pocos hospitales, universidades e incluso países cuentan con el número apropiado de ellos; ninguno de nosotros se imaginó vivir algo similar, solo teníamos conocimiento de la capacidad instalada de nuestras instituciones, pero jamás nos dimos a la tarea juiciosa de plantear un escenario similar que nos permitiera pensar en la creación de hospitales flexibles para transformar áreas en verdaderas unidades de atención especializada^{80,81}.

Un punto adicional que hace más difícil el análisis es la variabilidad que hay, de un país a otro y entre una institución y otra, en la frecuencia de intubación y la duración de la ventilación mecánica^{56–74}. Pero esto no es nada nuevo. Algo

Tabla 2 Posibles intervenciones farmacológicas en COVID-19

Medicamento	Plausibilidad biológica	Evidencia y/o limitaciones
Cloroquina-hidroxicloroquina	Antiviral	No beneficios en estudios clínicos
Ivermectina	Antiviral	No beneficios en estudios clínicos
Plasma convaleciente	Antiviral	No beneficios en estudios clínicos
Remdesivir	Antiviral	Perfil de seguridad poco evaluado
Colchicina	Efectos antiinflamatorios	No beneficios en estudios clínicos y perfil de seguridad poco evaluado
Anticuerpos monoclonales: inhibir IL-6	Efectos antiinflamatorios	Beneficios en estudios clínicos. Pueden aumentar riesgo de infección, reducido aclaramiento viral. Reduce mortalidad en pacientes hipoxémicos y/o ventilados
Corticoides	Posible beneficio en SDRA y sepsis de origen bacteriano	
Interferón	Simula respuesta antiviral innata	Reacciones adversas conocidas
Moduladores renina-angiotensina-aldosterona	Inhibe o modula unión del virus a receptor ACE-II	Deterioro de hipotensión y función renal

Tabla 3 Publicaciones que evalúan mortalidad en UCI y ventilador en COVID-19

Estudio	Pacientes	Ingresaron UCI	Mortalidad UCI	Mortalidad de los ventilados
Wu C. (Wuhan) ⁵⁶	201	53 (26,4%)	44(83%)	65,7%
Zhou F. (Wuhan) ⁵⁷	191	50 (26%)	72%	32 en VM. Fallecieron 31(97%)
Huang C. (Wuhan) ¹⁵	41	13 (32%)	5 (38,5%)	100%
Yang X. (Wuhan) ⁵⁸	710	52	32 (61,5%)	37 en VM. Fallecieron 30 (81%)
Young BE. (Singapore) ⁵⁹	18	2	0	0
Richardson S. (Nueva York) ⁶⁰	5.700	373 (14,2%)	291 (78%)	320 en VM mortalidad 88,1%
Cummings MJ. (Nueva York) ⁶¹	1.150	257 (22%)	101 (39%)	203 (79%) en VM mortalidad 84 (41,3%)
Bhatraju PK. (Seattle) ⁶²	24		50%	71%
Arentz M. (Washington) ⁶³	21		67%	Requirieron VM (71%) falleció 75%
ICNARC (Inglaterra) ^{64,65}	2249	690	346(50,1%)	388 en VM Fallecieron (83,8%)
Grasselli (Italia) ⁶²	1.591	1591	Fallecieron (26%) 920 aún estaban en UCI	1150 (88%) requirieron VM 26% fallecieron, pero 920 estaban aún en UCI
Zangrillo A. (Milan) ⁶⁶	73	73	17 (23,3%) pero 33(45%) seguían en UCI en ventilador	
Auld SC. (Emory) ⁶⁷	217	217	30%	165 requirieron Ventilador. 35% fallecieron
Shi M. (China) ⁶⁸	161	161	31%	70 requirieron ventilador. Mortalidad 68%
PROVENT-COVID ⁶⁹	533			Mortalidad hospitalaria 42% Mortalidad a 28 días 35%
Ferrando C. ⁷⁰	742			Mortalidad a 28 días 32%
REVA network ⁷¹	4244			Mortalidad hospitalaria 37% Mortalidad 28 días 30%
Grasselli G. ⁷²	301			Mortalidad 28 días 36%
Namendys S. ⁷³	260.859			Mortalidad hospitalaria 80,9%
SATICOVID ⁷⁴	1909			Mortalidad hospitalaria 58%, Mortalidad a 28 días 51%

similar se reportó durante la epidemia de polio de hace 70 años. En esa época la frecuencia de intubación entre Europa y Estados Unidos era muy diferente^{82,83}. Y después de la epidemia de polio y antes de la pandemia ya se veía gran

disparidad en los criterios de intubación y la frecuencia de uso de la ventilación mecánica no invasiva e invasiva^{84,85}. Y esto puede depender de variables que muchas veces no aparecen en los estudios como la disponibilidad de recursos

Tabla 4 Intervenciones que reducen mortalidad en pacientes ventilados

Estudio	Pacientes	Intervención	Beneficio
ARMA ⁸⁷	861	Ventilación protectora	Reducción de mortalidad de 40 a 31% ($p=0.007$), en días libres de ventilación mecánica de 12 a 10 ($p=0.007$) y días libres de falla orgánica de 15 a 12 ($p=0.006$)
Protocolo de sedación ⁸⁸	128	Protocolo de despertar diario	Duración media de ventilador fue 4,9 días vs. 7,3 ($P=0,004$), estancia hospitalaria de 6,4 días vs. 9,9 días ($P=0,02$).
ACURASYS ⁸⁹	340	Relajación neuromuscular en SDRA	Mortalidad a 28 días fue 23,7% (95% CI, 18,1 a 30,5) vs. 33,3% (95% CI, 26,5 a 40,9) con placebo ($P=0,05$).
PROSEVA ⁹⁰	466	Ventilación prona en SDRA	Mortalidad a 90 días 23,6% vs. 41% ($P<0,001$), con un HR de 0,44 (95% CI, 0,29 a 0,67).
Prueba de respiración espontánea ⁹¹	300	Prueba de respiración espontánea	Tiempo de ventilación mecánica de 4,5 días vs. 6 días ($P=0,003$). Tiempo de retiro del ventilador de 1 día vs. 3 días ($P<0,001$). Complicaciones en 20% vs. 41% ($P=0,001$). Costo total fue menor (\$15,740, vs. \$20,890; $P=0,03$); Más días sin ventilador (3,1 días, IC del 95%: 0,7 a 5,6; $p=0,02$) y fueron dado de alta de UCI antes (9,1 días vs. a 12,9 días; $p=0,01$) y del hospital antes (14,9 días vs. a 19,2 días; $p=0,04$). Menos probabilidades de morir (HR 0,68; IC del 95%: 0,50 a 0,92; $p=0,01$). Número de casos necesario a tratar (NNT = 7,4; IC del 95%: 4,2 a 35,5).
ABC ⁹²	336	Protocolo de prueba de despertar y prueba de respiración espontánea	

(camas de UCI, número de ventiladores) o la diferencia de criterios, más rígidos o flexibles, para decidir la intubación. Otro punto adicional es la edad; antes del COVID se sabía que la edad era un factor que impactaba en la mortalidad de pacientes en ventilación mecánica⁸⁶. Todo esto debe ser considerado a la hora de interpretar la literatura en esta pandemia y sacar conclusiones.

En general, los estudios con más baja mortalidad: contaron con tiempo suficiente para prepararse; todos los pacientes fueron atendidos por el mismo equipo de trabajo experimentado; tuvieron una adecuada proporción personal/paciente; no hubo escasez ni falta de medicamentos, ventiladores o equipos de diálisis; el cuidado convencional no cambió; no hubo bajas masivas por contagio; el personal de salud no estaba abrumado; y/o la capacidad de la UCI no debió aumentar^{67,80,81,86}.

La conclusión debe ser clara: una UCI es, además de camas y ventiladores, un recurso humano capacitado, un verdadero y valioso equipo de trabajo multidisciplinario, con diversos talentos que trabajan articulados para ofrecer el mejor servicio en las situaciones más críticas de salud por las que puede atravesar un ser humano; se requiere una visión global e integral para obtener resultados favorables, trabajo arduo a la cabecera del paciente, prácticas basadas en la evidencia, ética profesional y experiencia para tomar las mejores decisiones que benefician al paciente. Lo que siempre faltó, en los estudios con alta mortalidad, fue más recurso humano capacitado y experimentado^{67,80,81,86}.

Nos ha pasado antes, una novedad nos deslumbra, la empleamos desesperados y luego la evidencia demuestra que era solo canto de sirenas. Y ahora hay una coyuntura adicional, la caja de resonancia de los medios de comunicación y las redes sociales se han convertido en un tsunami llamado infodemia. En la desesperación por encontrar una rápida solución a la pandemia hemos convertido reducidas

observaciones o simples comentarios en redes sociales en dogmas clínicos olvidando y descartando múltiples décadas de investigación y ciencia⁸⁷⁻⁹². Con ello no beneficiamos a nuestros pacientes. Probablemente los sometemos a un doble riesgo al usar tratamientos peligrosos sin evidencia suficiente y negarles manejos que han demostrado impactar en sobrevida⁸⁷⁻⁹². Es fundamental que ante la falta de evidencia y experiencia aceptemos las premisas de no maleficencia (evitemos lo que puede hacer daño) y de beneficencia (no dejemos de hacer lo que está demostrado que hace bien) (tabla 4).

La curiosidad y observación del hombre prehistórico, las juiciosas hipótesis de Galileo, la rigurosa inducción de Bacon, los razonamientos de Newton y el discurso del método de Descartes construyeron las bases del método científico. Este no es más que el camino hacia el conocimiento. La investigación científica pretende generar conocimiento de manera ordenada, metódica, racional y sistemática. Se basa en la observación, generación de hipótesis, la experimentación para lograr corroborar o rebatir la hipótesis⁹³.

Parecería que con el COVID-19 hemos olvidado que la estrategia más segura para nuestro paciente es el largo y difícil camino del método científico. Actuamos como Fausto, ese doctor que después de toda una vida en busca del conocimiento se desespera, se ofusca y, al reconocerse incapaz de saberlo todo, decide hacer un pacto con el diablo y logra la mediación de Mefistófeles para alcanzar todo el conocimiento entregándole a cambio su alma. Enfrentados al COVID-19, buscamos el camino fácil que nos ofrece el Mefistófeles del SARS-CoV-2 y a cambio le entregamos nuestra única arma, nuestra alma, el método científico. Pero, como clínicos, nuestro deber es darnos cuenta de que no es necesario estar en la antesala de la muerte para, como Goethe, exigir «luz más luz».

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Leydis Lora por su colaboración con la infografía.

Bibliografía

- Ferrer M, Golyshina O, Beloqui A. The cellular machinery of *Ferroplasma acidiphilum* is iron-protein-dominated. *Nature*. 2007;445:91–4, <http://dx.doi.org/10.1038/nature05362>.
- Porter JR. Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriol Rev*. 1976;40:260–9.
- Ford BJ. The van Leeuwenhoek Specimens. *Notes and Records of the Royal Society of London*. 1981;36:37–59.
- Osorio C. Sobre el origen del término bacteria: una paradoja semántic. *Revchilinfecol*. 2017;34:265–9, <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000300011>.
- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 1929;10:226–36.
- Center for Disease Control. Morbidity and mortality weekly report [Internet]. Center for Disease Control. 1981. [consultado 5 agosto 2020] Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/1261>.
- Centers for Disease Control (CDC) (1981, 4 July)'Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia among Homosexual Men—New York City and California' *MMWR Weekly* 30(4):305–308.
- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men — Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency 1981;. *N Engl J Med*. 1981;305:1425–31, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198112103052401>.
- Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. 'The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations'. *Science*. 2014;346:56–61.
- Sharp PM, Hahn BH. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1:a006841.
- Centers for Disease Control (CDC) (1982, 24 September)'Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-United States' *MMWR Weekly* 31(37):507–508,513–514.
- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984;224(Issue 4648):497–500.
- Marx JL. A virus by any other name?'. *Science*. 1985;227:1449–51, <http://dx.doi.org/10.1126/science.2983427>.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. 'The Efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex a double-blind, placebo-controlled trial'. *New Engl J Med*.1987;. 1987;317:185–91.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5), published online Jan 24.
- Narayanan S, Ritchey JC, Patil G, Narasaraju T, More S, Malayer J, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020;83:104351, <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Ma J. Coronavirus: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17. [Internet]. South China Morning Post; publicado 13 marzo 2020 [consultado 5 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>.
- The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Qun Li. An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(5): 79–80. doi: 10.46234/ccdcw2020.022.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9). Publicado online el 24 de enero.
- Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. 'Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2'. *J Med Virol*. 2020;92:602–11, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25731>.
- WHO. Disease Outbreak News COVID-19 - China [Internet]; Publicado 12 Ene 2020 [consultado 5 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>.
- Public Health Laboratory Strengthening. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human [Internet] WHO; publicado 19 marzo 2020 [consultado 5 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [consultado 7 Feb 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>.
- IHR Emergency Committee for COVID-19. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [Internet]. World Health Organization; publicado 30 noviembre 2020 [consultado 5 agosto 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020;43:328–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>.
- Davies NG, Kucharski AJ, Eggo RM, Gimma A, Edmunds WJ, et al. Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study. *Lancet*. 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30133-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30133-X).
- Aleta A, Moreno Y. Evaluation of the Potential Incidence of COVID-19 and Effectiveness of Containment Measures in Spain: A Data-Driven Approach. *BMC Med*. 2020;18:157, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01619-5>.
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin J, Mellan TA, Coupland H, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.
- Ngonghala CN, Iboi E, Eikenberry S, Scotch M, MacIntyre CR, Bonds MH, et al. Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the

- 2019 novel Coronavirus. *Mathematical Biosciences*. 2020;325, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108364>.
32. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. (2020) Calibrating long-term non-pharmaceutical interventions for COVID-19: principles and facilitation tools. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific. [consultado 5 agosto 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332099>. License: CC Q21 BY-NC-SA 3.0 IGO.
 33. Demircuc-Kunt A, Lokshin MM, Torre I. The Sooner, the Better: The Early Economic Impact of Non-Pharmaceutical Interventions during the COVID-19 Pandemic (English) Policy Research working paper; no. WPS 9257; COVID-19 (Coronavirus). Washington, D.C: World Bank Group; 2020. Disponible en: <http://documents.worldbank.org/curated/en/636851590495700748/The-Sooner-the-Better-The-Early-Economic-Impact-of-Non-Pharmaceutical-Interventions-during-the-COVID-19-Pandemic>.
 34. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 35. Nay O. Can a virus undermine human rights? *Lancet*. 2020;5:e238–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30092-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30092-X).
 36. Harari YN. The world after coronavirus. March 20. 2020 [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ft.com/content/19d90308-6858-11ea-a3c9-1fe6fedcca75>. Financial Times.
 37. Kubler K. State of urgency: surveillance, power, and algorithms in France's state of emergency. *Big Data Soc*. 2017;4:1–10.
 38. Stahl T. Indiscriminate mass surveillance and the public sphere. *Ethics Inf Technol*. 2016;18:33–9.
 39. Lupton D. The quantified self: a sociology of self-tracking Cambridge: Polity Press, 2016. 7 Greenhalgh T. Patient and public involvement in chronic illness: beyond the expert patient. *BMJ*. 2009;338:b49.
 40. Snell K. Health as the moral principle of post-genomic society: data-driven arguments against privacy and autonomy. *Camb Q Health Ethics*. 2019;28:201–14.
 41. Ji Y, Ma Z, Peppelenboshch M, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *LancetGlobHealth*. 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1).
 42. Oliu-Barton M, Pradeliski BSR, Aghion P, Artus P, Kickbusch I, Lazarus JV, et al. SARS-CoV-2 elimination, not mitigation, creates best outcomes for health, the economy, and civil liberties. *Lancet*. 2021;397(10291):2234–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00978-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00978-8).
 43. Lu G, Razum O, Jahn A, Zhang Y, Sutton B, Sridhar D, et al. COVID-19 in Germany and China: mitigation versus elimination strategy. *Glob Health Action*. 2021;14:1875601, <http://dx.doi.org/10.1080/16549716.2021.1875601>.
 44. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388(10053):1659-1724.
 45. GBD 2017 Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GBD. *Lancet* 2018; 392: 1736-88.
 46. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363> [Publicación electrónica].
 47. Accini Mendoza JL, Nieto Estrada VH, Beltrán López N, Ramos Bolaños E, Molano Franco D, Dueñas Castell Cet al. Actualización de la Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19 [Updated Consensus statement on critical medicine for the multidisciplinary care of the patient with a suspected or confirmed diagnosis of COVID-19]. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;20:1–112, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.004>.
 48. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. [consultado 11 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>).
 49. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet] National Institutes of Health. [consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
 50. World Health Organization WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance [Internet]. World Health Organization WHO. Ginebra; publicado 27 mayo 2020 [consultado 30 julio 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
 51. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [consultado 18 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed.
 52. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323:1824–36.
 53. Perner A, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Venkatesh B. How likely are COVID-19 interventions to benefit the sickest patients? *Intensive Care Med* 46, 1441–1444 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06131-1>.
 54. Gallucio F, Ergonenc T, Garcia-Martos A, Allam AE, Pérez-Herrero M, Aguilar R, et al. Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2077–84, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05179-0>.
 55. Zhai P, Dinga Y, Wub X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Ijantimicag*. 2020;55:105955, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955> 0924-8579.
 56. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2015;. 2020;30:994–7.
 57. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
 58. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81.
 59. Young BE, Xiang Ong SW, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323:1488–94.
 60. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052–9, doi:10.1001/jama.2020.6775.
 61. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1763–70.
 62. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients

- in the Seattle region — case series. *New Engl J Med*. 2020.
63. Arentz M, Yim E, Klaff F, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612–4.
 64. Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care*. 2020;24, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03006-1>.
 65. Intensive Care National Audit & Research Centre: ICNARC Report on COVID-19 in Critical Care. 2020. [consultado 21 May 2020]. Disponible en: [https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/.cbbc6217-f698-
ea11-9125-00505601089b](https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/.cbbc6217-f698-ea11-9125-00505601089b).
 66. Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Characteristics, Treatment, Outcomes and Cause of Death of Invasively Ventilated Patients With COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc*. 2020.
 67. Auld SC, Caridi-Scheible MC, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48:e799–804, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>.
 68. Shi M, Chen L, Yang Y, Zhang J, Xu J, Xu G, et al. Analysis of clinical features and outcomes of 161 patients with severe and critical COVID-19: A multicenter descriptive study. *J Clin Lab Anal*. 2020;00:e23415, <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.23415>.
 69. Botta S, Tsonas M, Pillay AMJ, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:139–48.
 70. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:2200–11.
 71. COVID-ICU., Group on behalf of the, REVA., Network, the, COVID-ICU., Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47:60–73.
 72. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19- associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1201–8.
 73. Namendys-Silva. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care*. 2021;25:68, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03485-w>.
 74. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATI-COVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00229-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00229-0). Publicado online 2 julio.
 75. Savel D, Shiloh RH, Saunders AL, Kuper PCY. Mechanical Ventilation During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Combating the Tsunami of Misinformation From Mainstream and Social Media. *Crit Care Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004462>.
 76. Ziehr DR, Alladina J, Petri COR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 [publicación electrónica].
 77. Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19 — A Reminder to Reason. *N Engl J Med*. 2020;383:e12, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp2009405>.
 78. Rice TW, Janz DR. In Defense of Evidence-Based Medicine for the Treatment of COVID-19. *ARDS*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-3251P>.
 79. Singer BD, Jain M, Budinger GRX, Wunderink RG. A Call for Rational Intensive Care in the Era of COVID-19. *AJRCMB*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2020-0151LE>.
 80. Maves RC, Jamros CM, Smith AG. Intensive Care Unit Preparedness During Pandemics and Other Biological Threats. *Crit Care Clin*. 2019;35:609–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2019.06.001>.
 81. Harris G, Adalja A. ICU preparedness in pandemics: lessons learned from the coronavirus disease-2019 outbreak. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27:73–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000749>.
 82. Warwicker P. Polio, the story of the great polio epidemic in Copenhagen in 1952. Copenhagen, Denmark: Gyldendal; 2006.
 83. Gensowski M, Nielsen TH, Nielsen NM, Rosin-Slater M, Wüst M. Childhood Health Shocks, Comparative Advantage, and Long-Term Outcomes: Evidence from the Last Danish Polio Epidemic. *J Health Econ*. 2019;66:27–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2019.03.010>.
 84. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al., LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:67–77.
 85. Mehta AB, Douglas IS, Walkey AJ. Evidence-based utilization of noninvasive ventilation and patient outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1667–73.
 86. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:1–21.
 87. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308 DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
 88. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *NEJM*. 2000;342:1471–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005183422002>.
 89. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107–16, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005372>.
 90. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159–68, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
 91. Wesley E, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, et al. Effect on the Duration of Mechanical Ventilation of Identifying Patients Capable of Breathing Spontaneously. *N Engl J Med*. 1996;335:1864–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199612193352502>.
 92. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Jason WW, et al. Efficacy and Safety of a Paired Sedation and Ventilator Weaning Protocol for Mechanically Ventilated Patients in Intensive Care (Awakening and Breathing Controlled Trial): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2008;371:126–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60105-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60105-1).
 93. Cruikshank WD. The scientific method in clinical medicine. *Br Med J*. 1946;1:843–4.