

Iatrogenia. De la iatromancia a la Medicina Basada en Evidencia (MBE), a la iatromancia...

Alberto Campos*

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

Resumen

Las cualidades de lo que en medicina se considera evidencia evolucionan según los diferentes instrumentos con que ésta se analice, pero también con lo que el médico perciba como evidencia y procese cognitivamente. Esto incluye herramientas como la estadística y modelos como la MBE. Se consideran aquí bajo el término 'iatromancia' diferentes maneras de hacer inferencias inductivas para establecer diagnósticos, sea el arte adivinatorio, las heurísticas, la estadística, la MBE o el «ojo clínico». Se discuten las interrelaciones epistémicas de las distintas maneras de experiencia como justificaciones de las creencias de los médicos para formar juicios en la toma de decisiones.

PALABRAS CLAVE: Iatrogenia. Iatromancia. Medicina basada en evidencia.

Abstract

The qualities of what is considered evidence change and evolve according to theoretical tools of analysis, but also with what the physician perceives and processes cognitively. This includes models and tools such as statistics and evidence-based medicine. Under the term 'iatromancy' are included here different ways of making inductive inferences to establish diagnoses, be it the divinatory art, heuristics, statistics, Evidence-based Medicine (EBM), or the "clinical eye." The interrelationships of different kinds of experience are discussed as justifications for the beliefs of physicians to form judgments in the decision-making processes. (Gac Med Mex. 2016;152:246-51)

Corresponding author: Alberto Campos, alberto_campos@hotmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5811-1908>

KEY WORDS: Iatrogenic Disease. Iatromancy. Evidence-based Medicine.

One of the most important distinctions of our judgments is, that some of them are intuitive, others grounded on argument. It is not in our power to judge as we will. The judgment is carried along necessarily by the evidence, real or seeming, which appears to us at the time¹.

Introducción: evidencia

¿Por qué creemos lo que creemos? Puede decirse que un enunciado *p* es verdadero porque se tiene evidencia de él, pero ¿qué tipo de cosas (hechos,

Correspondencia:

*Alberto Campos
Unidad de Posgrado
Edificio A, 1.er piso, Circuito de Posgrados, Ciudad Universitaria
C.P. 04510, Ciudad de México, México.
E-mail: alberto_campos@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5811-1908>

Fecha de recepción: 20-01-2015

Fecha de aceptación: 12-02-2015

datos) son evidencia? ¿Bajo qué condiciones un enunciado p es respaldado por evidencia? ¿Qué significa tener evidencia para inferir que $p \rightarrow q$, es decir, que si se da un hecho p , entonces se da un hecho q ? La sola conexión lógica o probabilística entre la evidencia y la creencia no es suficiente para inferir que $p \rightarrow q$. Es necesario entender la conexión entre p y la evidencia de p . Si es así, entonces, ¿qué significa tener evidencia de algo, tener memoria de percepciones previas? ¿Bajo qué circunstancias, intuitivas o racionales, justificamos nuestra evidencia? ¿Saber algo implica que ese algo es verdadero? Y, ante la toma de una decisión, ¿qué tan objetiva es nuestra introspección?

El propósito de este ensayo es pensar qué constituye la evidencia, usando como hilo conductor la iatromancia, en tanto que visión del médico. El término '*iatromancia*' ha evolucionado desde la antigüedad, desde las artes adivinatoras de los videntes hasta la interpretación de nuestra percepción de lo que constituye evidencia en medicina, como confrontación personal de la estadística con la clínica. Se analiza la factibilidad de eliminar las intuiciones clínicas y la iatrogenia mediante herramientas analíticas.

latromancia: de Babilonia al corpus hipocrático

La más temprana evidencia escrita de relaciones entre eventos físicos y sociales como signo de la voluntad de seres supranaturales viene de Mesopotamia, cerca del año 2000 a.C., con los primeros registros de leyes, medicina y augurios, a manera de listas sistemáticas de correlaciones de eventos en tabletas de arcilla². La medicina mesopotámica era una combinación de manipulaciones simbólicas, representaciones rituales y exorcismos contra un sinfín de demonios que provocaban enfermedades y otros desastres, pero implicaba también acciones materiales, tratamientos con base en prescripciones y manipulaciones del cuerpo.

En la antigua Babilonia, las prescripciones resultantes de la iatromancia implicaban un entrenamiento considerable y una buena dosis de evidencia empírica. Las tabletas, fundamentales para establecer el pronóstico, no eran una simple colección de presagios, sino un compendio de conocimiento erudito³. También se utilizaban tabletas diagnósticas con signos y síntomas, y el examen del paciente era imprescindible para establecer cuándo, o no, aplicar ciertos remedios. Las observaciones de primera mano eran fundamentales⁴.

Los presagios tenían una forma condicional específica: la primera parte, o prótasis, expresaba una observación, «si p », y la segunda parte, la apódosis, la predicción, «entonces q »⁵, lo que en lógica se denomina *modus ponens*. De modo análogo a la evaluación contemporánea, el resultado y las consecuencias eran producto de una tabulación entre la posibilidad de lo bueno y lo malo⁶. Sin embargo, para fines de nuestra reflexión, los presagios podían ser lógicamente válidos y falsos.

En la Grecia antigua se rechazaba la creencia en las intervenciones divinas como causantes de las enfermedades. El gran logro de la medicina griega fue establecer que la enfermedad no se debía a la voluntad de dios alguno, sino a causas naturales. Se establece el arte (*τέχνη*, *téchne*) como un conjunto de procedimientos organizados metódicamente que requiere el conocimiento de la naturaleza (*φύσις*, *phýsis*) y la causa (*αίτια*, *aitía*) de la enfermedad. El arte resulta de un razonamiento (*λογισμός*, *logismós*), no de la suerte (*τύχη*, *týche*) o de la filosofía (*φιλοσοφία*). Y requiere además otra cualidad: la precisión (*ἀκρίβεια*, *áchríbeia*)⁷.

De la estadística a la MBE

Ya desde los *Aforismos* de Hipócrates hay indicios de rudimentarios principios estadísticos como instrumentos predictivos a partir del registro de observaciones. Por ejemplo, de una de estas últimas, ahora de preocupante actualidad, el autor infiere que «aquellos cuya constitución está más allá de lo grueso tienen una muerte más temprana que los que vienen a ser más bien magros»⁸.

De tiempos de Galeno hay testimonios de la controversia entre dogmatistas (racionalistas) y empiristas. Su libro *Sobre la experiencia médica* es un recuento en el que los racionalistas argumentan que la experiencia no organizada por la razón es demasiado caótica para proveer entendimiento alguno, a lo que los empiristas replican que, con una cantidad suficiente de evidencia adquirida, ya sea por observación (*αὐτοψία*, *autopsia*), ya sea por testimonios confirmados (*ἱστορία*, *historia*), emergen concatenaciones de eventos de los que es posible extraer conocimiento⁹. En este libro, Galeno afirma su creencia en la unión de la razón y la experiencia como la base adecuada del conocimiento médico; sin embargo, como veremos más adelante, la tensión entre ambas, razón y experiencia, persiste.

I. Traducción de A. Campos.

Por citar sólo un intento experimental o, dicho modestamente, empírico, entre tratamientos, mencionaré que en el siglo XVI Ambroise Paré comparaba tratamientos diferentes en soldados que habían sufrido quemaduras por pólvora. Sin embargo, el término 'estadística' (del italiano *statista*, estadista) con el significado actualmente conocido, se originó más tarde, en la Alemania del siglo XVIII, para describir la ciencia del Estado (*die Staatswissenschaft*)¹⁰.

En el siglo XIX Pierre-Charles-Alexandre Louis publicó una comparación de la mortalidad en pacientes tratados tempranamente mediante sangría, y abogó por *la méthode numérique* (el método numérico) para evaluar la eficiencia de los tratamientos, en vez de aceptar las opiniones médicas como estándar de prueba. Puede decirse que las tablas estadísticas fueron el primer desafío al modelo de medicina hipocrática en más de 2,000 años. Hacia fines del siglo XIX se imponía la estadística sobre la intuición, lo cuantitativo sobre lo cualitativo¹¹.

La introducción de métodos estadísticos y probabilísticos a los EE.UU. en el campo de la epidemiología, y la lógica booleana en el análisis de las prácticas clínicas, marcaron una nueva forma de orientar los procesos de la decisión médica. También fueron cruciales el desarrollo del sistema canadiense de salud pública en la década de 1960 y la fundación de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster y su programa *problem-based learning* (aprendizaje basado en problemas), que incluía, además, bioestadística; todo como «una evaluación crítica de la información clínica pertinente para la selección e interpretación de pruebas diagnósticas, el estudio de la etiología y la causación, la interpretación de la evolución clínica y la historia natural de la enfermedad humana, la evaluación de afirmaciones terapéuticas y la interpretación de estudios de la calidad del cuidado clínico»¹².

La MBE es un modelo que pretende evaluar la relación de diferentes terapias de acuerdo con evidencia estandarizable. Pensada desde su origen como un «nuevo paradigma», el modelo fue creado para convertir la medicina en una «empresa objetiva y científica». Fue concebida para el escenario clínico de «un residente joven en un hospital de enseñanza» y «requiere habilidades que incluyen una búsqueda eficiente de la literatura y la aplicación de reglas formales de evidencia en la evaluación de la literatura clínica». Además, la MBE «des-enfatiza [sic] la intuición, la experiencia clínica no sistemática y la racionalidad fisiopatológica como fundamentos suficientes para la toma de decisiones y refuerza el examen de la evidencia

de la investigación clínica»¹³. Se autodefine como «el uso concienzudo, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual al tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales»¹⁴. Aquí, desde su inicio, encontramos una tensión entre las reglas formales de evidencia en la evaluación de la literatura clínica y la racionalidad fisiopatológica, precisamente una forma intuitiva del juicio clínico.

A pesar del uso de computadoras potentes y bases digitales en línea, y acaso por ellas mismas en cuanto instrumentos de cuantificación, pero también de evaluación, la consecución de los fines de la MBE no está exenta de problemas; aún más, genera problemas inherentes. La traslación de la propia metodología a la práctica es uno. Lo veremos más adelante.

Es claro que para la MBE, y las categorías de recomendación que de ella derivan, lo que cuenta son los resultados de los estudios clínicos, que son adecuados si y sólo si involucran, además de estadísticas, controles aleatorizados (*randomized controlled trials*, RCT)¹⁵, y además se quita peso a los estudios no aleatorizados. El argumento fuerte de la superioridad epistémica de los RCT es que «resuelven el problema de "factores desconocidos": un estudio aleatorizado es –supuestamente– controlado para todos los factores conocidos y desconocidos»¹⁵ III. Trataré en la discusión esa pretendida superioridad epistémica para resolver los factores desconocidos.

También hay discrepancias cuando se comparan los datos obtenidos a través de RCT con los de estudios de controles históricos no aleatorizados (*non-randomized historical trials*, NRHT). Las comparaciones pueden mostrar incrementos, decrementos o ninguna diferencia, lo que indica que los RCT tampoco están exentos de falla, por lo que es difícil pretender que estén más cerca de la verdad que los NRHT. Aparte de la aleatorización, existen otras fallas, como por ejemplo, comparaciones a través de varias intervenciones, estudios con mala calidad en la revisión sistemática de datos y ocultamiento inadecuado de los esquemas de aleatorización, lo que permite la subversión de la distribución de las ramas por parte de los participantes o de los investigadores¹⁶.

Ahora bien, el modelo MBE no comprende solamente RCT y su análisis, sino también cortes sincrónicos en los estudios, para evaluar puntos intermedios en los protocolos y decidir si continúan o se detienen. Ahí se fijan los estándares de evidencia que han de considerarse.

II. Usaré RCT por encontrarse así en la literatura internacional.

III. *Cursivas* en el original.

Por otra parte, los estudios de caso pueden ser evidencia y punto de partida para un programa de investigación; baste como ejemplo el primer reporte sobre homosexuales masculinos infectados con *Pneumocystis carinii* que marcó el inicio del programa de investigación sobre el VIH-SIDA¹⁷. Existen además los estudios causales sobre enfermedades, por ejemplo, los de casos nuevos o de cohortes, así como estudios terapéuticos de los que resulte que continuar con un grupo placebo es un problema moral¹⁶. Éste es un problema gravísimo, pues el desarrollo de un protocolo aleatorizado, doble ciego, en el que se incluya un placebo bien puede causar maleficencia a los participantes, un tipo específico de iatrogenia que no es objeto de este ensayo.

La iatromancia contemporánea

Uno pensaría que el término *iatromancia* tiene que ver sólo con las prácticas adivinatorias de la antigüedad, pero no es así. En efecto, la etimología griega es *ἰατρόμαντις* (*iátrómantis*, de *ἰατρός*, *iátrós*, 'el que sana', y *μάντις*, *mántis*, 'vidente'), pero el significado contemporáneo del término no refiere a augurios, sino a cómo el médico ve lo que ve, cómo interpreta lo que percibe del paciente y se forma una imagen mental; para usar otra expresión contemporánea, el «ojo clínico».

Aún en otro sentido distinto, podemos decir que la adivinación como proceso de decisión se genera de un conocimiento deficiente ante la incertidumbre, cuando tenemos que tomar decisiones mediante heurísticas, en un contexto apremiante y de riesgo. Es entonces cuando podemos construir proposiciones inductivas del tipo si *p*, entonces *q*, a partir de una sistematización de signos y síntomas; sin embargo, el problema persiste de cómo atribuir algún grado de certeza a proposiciones inductivas para predecir eventos contingentes y aleatorios con base en la experiencia de regularidades pasadas. Por una parte, no tenemos manera de especificar cuántas observaciones se requieren antes de que las conexiones empíricas adquieran significado, ni lo que constituye una teoría adecuada, y, por la otra, el individuo común sí aprende por simples cúmulos de experiencias previas; para éste, la *empeiria* es la observación y la memoria de cosas que ha visto suceder frecuentemente y de manera similar, lo que de alguna manera incluye también el conocimiento testimonial. Así, salta a la luz la tensión entre la medicina basada en la experiencia personal y la medicina basada en la evidencia estadística.

Discusión: consideraciones epistémicas

El hecho de sobrevalorar los RCT respecto de la experiencia no estadística es asunto no exento de problemas. Uno de ellos puede ser qué constituye objetivamente la mejor evidencia disponible, pues también existen problemas metodológicos inherentes a los instrumentos de análisis de los RCT, empezando por una mala indización que lleve a búsquedas incompletas e ineficientes, lo que hace que los estudios metaanalíticos también sean incompletos. Otro sesgo es el no incluir comparaciones sistemáticas de RCT con estudios de cohortes, con estudios de caso o con grandes bases de datos de servicios administrativos de salud¹⁶.

Ciertamente, la evidencia, el conjunto de datos que tengamos sobre un hecho médico, puede ser imprecisa y tener valor provisional; también es cierto que los signos que vemos en un paciente y los parámetros bioquímicos pueden no corresponder con un estado real de cosas, pueden ser transitorios o deberse a errores de laboratorio o a la variabilidad biológica entre enfermos. Entonces, durante el acto médico, frente al paciente, es preciso mediar entre la evidencia estadística que se tiene en mente y la evidencia clínica que se tiene enfrente. ¿Por qué? Porque, hablando de variabilidad biológica, la segunda no siempre puede subsumirse en la primera; cada paciente puede ser un cisne negro sin que el médico lo sepa.

Es frecuente que los metaanálisis permitan ver algún aspecto bien delimitado de un problema, pero no el problema en su totalidad. En primer lugar, porque son constructos, estudios de estudios, que además no son entera sino parcialmente comparables entre sí; en segundo lugar, no pueden *per se* dar cuenta de la complejidad característica de los fenómenos biológicos. En medicina, para dar cuenta de fenómenos complejos se requiere relacionar una multitud de RCT con observaciones de otro tipo, histopatológicas, fisiológicas, clínicas, epidemiológicas, que no necesariamente son aleatorizadas.

El otro lado de la moneda es que la justificación de la evidencia médica no puede darse por meras prácticas o convenciones sociales, como pretenden algunas ideologías que se hacen llamar de varias maneras, incluyentes, tradicionales, multiculturales, etc. Aunque las convenciones varían con las diferentes culturas, los análisis sistemáticos de datos indican que hay efectos biológicos más o menos frecuentes de determinadas causas. Eso es lo que tiene valor como evidencia médica, y no los estándares culturales de alguna

comunidad. Aunque algunas técnicas médicas de tal comunidad puedan tener cierto grado de eficacia, su evidencia, más allá de un efecto placebo colectivo, aún precisa validez para comunidades biológicas, distintas y mayores que las comunidades culturales particulares que engloban. Ése es el logro de las herramientas analíticas en las que se sostiene la MBE. Aquí es importante reiterar, los análisis sistemáticos, no las grandes series o colecciones de datos. También me parece abusivo bautizar un modelo como «nuevo paradigma». Bien que los estudios clínicos aleatorizados (y los análisis de estos estudios) proveen información sobre cadenas causales, no por ello son constitutivos de teorías, ni por ello invalidan por completo, en sentido popperiano, las teorías existentes.

Ahora otro problema: respecto al sujeto cognoscente, no es claro cómo la MBE pueda resolver el problema de evaluar los factores desconocidos mencionados¹⁵. La asociación de herramientas poderosas como la estadística, los cálculos de probabilidades y las asociaciones booleanas no justifica *per se* una creencia, como sostienen sus partidarios incondicionales, ni es una respuesta cabal a la naturaleza del conocimiento médico. Aún más, las cuantificaciones de frecuencias de fenómenos indican asociaciones de eventos, pero no explicaciones causales; el problema de Hume respecto de la causalidad sigue vigente.

La MBE no explica qué relación hay entre una creencia, el tipo de evidencia que la sostiene y la probabilidad de que ésta sea verdadera; sirva como ejemplo la publicación «Effects of remote, retroactive, intercessory prayer on outcomes in patients with bloodstream infection: randomized controlled trial» para demostrar que la aleatorización no es condición suficiente para que un estudio refleje una condición de verdad¹⁹.

En ocasiones, ante un problema de decisión, suspendemos el juicio hasta decidir nuestra conducta. Algunas proposiciones (u opciones) parecen verdaderas o evidentes en sí mismas, de sentido común, reglas de oro. El problema es que en medicina, caracterizada por la variabilidad individual, no hay lugar para inferencias axiomáticas, las probabilidades no son verdades y las certezas tienen grados.

Por otra parte, el hecho de que el método de aleatorización «no sea jamás tocado por la mano del hombre» no garantiza la limpieza del protocolo, ni su valor epistémico, ni evita (e incluso pudiera favorecer) las interpretaciones de valor nominal (*at face value*) de quienes aceptan una publicación en el sentido más plano sólo porque el título incluye la expresión *randomized controlled trial* (para muestra *cf.* Leibovici)¹⁹.

La aleatorización no es condición *suficiente* para reflejar la condición de verdad. Pero también es de cuestionarse si la aleatorización es condición *necesaria*, es decir, si es verdad que no podemos tener evidencia genuina a menos que ésta haya sido validada mediante un protocolo adecuadamente aleatorizado¹⁵.

Por otra parte, el médico, que con un conocimiento limitado de los procedimientos estadísticos confía en los metaanálisis y el modelo MBE, puede pensar que el resultado de un protocolo adecuadamente aleatorizado no es atribuible a otra causa diferente del tratamiento que se evalúa, que, como se pretende con el modelo, puede eliminarse toda condición subjetiva de la evaluación. Eso que promete es precisamente el tipo de certeza que un RCT no puede dar, por varias razones: primera, porque la asepsia en los protocolos es una utopía de *el* método científico, aunque no por ello debemos abandonar la meta; segunda, que el evaluador final, tanto del estudio como de lo que éste pretende reflejar, es el lector final, el médico que utilizará ese estudio como un filtro de lo falso y verdadero cuando esté frente al paciente; tercera, porque la aleatorización *per se* no puede dar cuenta de la causalidad múltiple de los fenómenos biológicos, ni de todos los fenómenos que pueden concurrir en un paciente; cuarta, porque los metaanálisis de la MBE no pueden dar cuenta de lo que en ellos no se incluya, es decir, de esas porciones de la realidad que, por la naturaleza misma del proceso de selección de datos para ese metaanálisis, no fueron escogidas. Por tanto, la MBE bien puede no dar cuenta del fenómeno biológico que el médico tiene frente a sí cada vez que evalúa a un paciente y un acto médico. No hay estado epistémico seguro.

Es importante entender qué se entiende por evidencia y qué tipo de evidencia proveen tanto los RCT como los análisis de metanivel. Ése es el problema doble con el que el médico se enfrenta permanentemente, si sus creencias justificadas son suficientes para explicar las causas de la enfermedad de un determinado paciente y si puede justificar suficientemente sus creencias con la evidencia médica basada en los metaanálisis de RCT, privilegiando este tipo de evidencia sobre su experiencia clínica.

Por una parte, aun de existir un metaanálisis para un problema que nos ocupe, puede no sernos disponible en el momento necesario; por otra parte, bien que los análisis matemáticos son herramientas poderosas, pueden ser superados en el momento clínico por un buen juicio, que en el caso particular puede dar cuenta de un evento de excepción. Ese buen juicio tiene

fundamento en la experiencia, no en la estadística, y si en el modelo MBE la opinión del experto tiene el grado de recomendación menos confiable, para evitar el sesgo de un conocimiento no revisable y pretendidamente infalible, el buen clínico, no experto, modesto en su juicio, bien podrá determinar cuándo un problema es mayor que su capacidad de resolverlo; podrá siempre recurrir a otro médico, y eso no es iatromancia, sino buen juicio.

Bien que la incertidumbre es inevitable y el riesgo de iatrogenia va implícito en ella, el juicio prudente no es inevitable. La buena práctica médica requiere la combinación de la evidencia y de la experiencia, pero la segunda se adquiere con el tiempo.

Bibliografía

1. Reid T. On Judgment. En: *Essays on the Intellectual Powers of Man*. 1785, pp. 555-75. Eighteenth Century Collections Online. Gale. UNAM-ECCO.
2. Veldhuis N. Divination: Theory and Use. En: Guinan AK, Ellis MJ, Ferrara AJ, et al. *If a Man Builds a Joyful House: Assyriological Studies in Honor of Erle Verdun Leichty*. Leiden: Brill; 2006. p. 487-97.
3. Worthington M. Some Notes on Medical Information outside the Medical Corpora. En: Attia A, Buisson G. *Advances in Mesopotamian Medicine from Hammurabi to Hippocrates*. Leiden: Brill; 2009. p. 47-77.
4. Scurlock JA, Burton RA. *Diagnoses in Assyrian and Babylonian Medicine: Ancient Sources, Translations, and Modern Medical Analyses*. Urbana, IL, EE.UU.: University of Illinois Press; 2005.
5. Rochberg F. «If p, then q»: Form and Reasoning in Babylonian Divination. En: Annus A, ed. *Divination and Interpretation of Signs in the Ancient World*. Ann Arbor, MI, EE.UU.: The Oriental Institute, University of Chicago; 2010. p. 15-27.
6. Michalowski P. How to Read the Liver—In Sumerian. En: Guinan AK, Ellis MJ, Ferrara AJ, et al. *If a Man Builds a Joyful House: Assyriological Studies in Honor of Erle Verdun Leichty*. Leiden: Brill; 2006. p. 247-57.
7. Schiefsky MJ. *Hippocrates on Ancient Medicine*. Leiden: Brill; 2005. p. 1-18.
8. Aphorisms (II: 44). En: *Hippocrates. Collected Works IV*. Jones WHS, ed., trad. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1959. p. 118-9.
9. Rabinowitz I. Galen, on Medical Experience. First Edition of the Arabic Version with English Translation and Notes by R. Walzer. *The American Journal of Philology*. 1949;70:437-40.
10. Diamandopoulos AA, Goudas CP, Kassimatis IT. Early Evidence-Based Medicine. *The American Statistician*. 2007;61:154-8.
11. Wootton D. Counting. En: *Bad Medicine. Doctors Doing Harm Since Hippocrates*. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 153-76.
12. Zimerman AL. Evidence-Based Medicine: A Short History of a Modern Medical Movement. *Virtual Mentor*. 2013;15(1):71-6.
13. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
14. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
15. Worrall J. Evidence in Medicine and Evidence-Based Medicine. *Philosophy Compass*. 2007;2/6:981-1022.
16. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomized and non-randomized clinical trials. *BMJ*. 1998;317(7167):1185-90.
17. Centers for Disease Control (CDC). *Pneumocystis pneumonia*--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(21):250-2.
18. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
19. Leibovici L. Effects of remote, retroactive, intercessory prayer on outcomes in patients with bloodstream infection, randomized controlled trial. *BMJ*. 2001;323(7327):1450-1.