



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Archibald Cochrane: evidencia, efectividad y toma de decisiones en salud



Arantxa Fátima Hortiales González^a, Jorge Antonio Gómez Navarro^a,
Leticia Andrea Barajas Nava^b y Juan Garduño Espinosa^{b,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México

^b Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), Ciudad de México, México

Recibido el 22 de diciembre de 2016; aceptado el 20 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 25 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Colaboración
Cochrane;
Medicina Basada en
Evidencia;
Ensayos clínicos;
Efectividad clínica

Resumen Actualmente, la Medicina Basada en Evidencia tiene un papel fundamental en la toma de decisiones médicas, ya que intenta, a través de los métodos de la ciencia, justificar las diferentes alternativas que se le pueden ofrecer a un paciente. Para entender la evolución histórica de esta forma de practicar la medicina, es necesario revisar la contribución de uno de los principales participantes en este movimiento cultural: Archibald Leman Cochrane, quien ayudó a definir el marco teórico que ha permitido incorporar la ciencia a la práctica de la medicina. Su papel, al insistir en la necesidad de integrar la evidencia científica y conjuntarla con la experiencia clínica, constituyó un elemento fundamental y decisivo en el desarrollo de una nueva disciplina, la Medicina Basada en Evidencia.

© 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cochrane
Collaboration;
Evidence-based
Medicine;
Clinical trials;
Clinical effectiveness

Archibald Cochrane: evidence, effectiveness and decision-making in health

Abstract Nowadays, Evidence-Based Medicine plays a fundamental role while making medical decisions, considering that through the methods of science, it attempts to justify the variety of alternatives that may be offered to patients.

In order to understand the historical evolution of this way of practicing medicine, it is necessary to review the contribution of one of the main participants in this cultural movement: Archibald Leman Cochrane, who helped to define the theoretical framework that has allowed the integration of science into the practice of medicine. Since he insisted in the need of integrating scientific evidence into clinical experience, his role became a fundamental and decisive element in the development of a new discipline: Evidence-Based Medicine.

© 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.gardunoe@gmail.com (J. Garduño Espinosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2017.02.007>

1665-1146/© 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

La Colaboración Cochrane es una organización internacional que tiene como propósito principal ayudar a la toma de decisiones racionales en la práctica clínica diaria. Para conseguir este propósito se requiere de amplia disponibilidad de la información científica pertinente, rigurosamente obtenida; sin embargo, dado el crecimiento exponencial de la información científica en salud, ha surgido la necesidad de sintetizar la literatura médica existente, así como facilitar el acceso de forma rápida para ejercer la medicina de forma eficaz y eficiente.

Tradicionalmente, el ejercicio de la medicina ha tenido como fundamento principal la experiencia personal del médico en cada una de las áreas especializadas de atención a la salud. La experiencia, sin embargo, tiene alcances limitados, ya que el número de pacientes a los que un médico tiene acceso en el curso de su vida, no puede compararse con la experiencia colectiva. Dada la variabilidad humana, tanto en la salud como en la enfermedad, las posibilidades que pueden captarse por la experiencia son prácticamente infinitas. Por esa razón, los métodos de las ciencias clínicas que se basan en la agrupación de personas sanas o enfermas con características comunes han permitido incorporar esta información a la toma de decisiones médicas de manera individualizada. La Medicina Basada en Evidencia se deriva de los esfuerzos realizados por la comunidad médica, para practicar una medicina que se fundamente principalmente en los métodos de la ciencia.

Se reconoce a la Colaboración Cochrane a nivel internacional como uno de los primeros impulsos de la Medicina Basada en Evidencia. Esta organización toma su nombre de uno de los pioneros de una práctica médica científica, Archie Cochrane, quien afirmó que la evidencia debe ser la norma para la práctica diaria de todos los profesionales de la salud, en cualquier parte del mundo.

2. Primeros años

Archibald (Archie) Leman Cochrane nació el 12 de enero de 1909 en Galashiels, Escocia, una ciudad con abundantes fábricas de telas^{1,2}. Fue el primer hijo de Walter Francis Cochrane y Emma Mabel Purdom, quienes se dedicaban a la producción de "tweed" (tejido característico de Escocia), razón por la cual la familia no enfrentó problemas económicos^{3,4}. Tuvo tres hermanos, Helen Mabel Cochrane, la única hermana de Archibald, dos años mayor que él; Robert Purdom Cochrane, quien nació en 1910 y Walter Lees Cochrane quien nació en 1913, siendo el más joven de familia⁵.

Desde muy pequeño, Archie se enfrentó a pérdidas importantes en su vida; su padre murió en 1917 en la batalla de Gaza (Israel), en la cual desempeñaba el cargo de capitán del batallón del Rey de Escocia, tragedia que ocurrió cuando Archibald contaba con tan solo 8 años. La pérdida de su padre fue seguida por la de sus dos hermanos; Walter, quien murió cuando apenas tenía dos años a consecuencia de una tuberculosis pulmonar y Robert, su otro hermano, quien murió en un accidente de motocicleta a los 21 años de edad^{2,4,5}.

Desde muy corta edad, Archie demostró un gran potencial académico, razón por la cual, en 1922 le otorgan una beca en la escuela de Uppingham en Rutland, Inglaterra^{4,5}. Por la demostración de sus grandes dotes intelectuales, en 1927 se hace acreedor a otra beca, esta vez para un curso de licenciatura en Ciencias Naturales en el King's College, Universidad de Cambridge, donde se graduó 3 años después con honores^{1,6}.

Poco después de graduarse, debido a su interés por la ciencia, participó en actividades de investigación, especialmente relacionadas con el cultivo de tejidos, primero en Cambridge y posteriormente durante un año en Toronto, tiempo que fue suficiente para darse cuenta que la investigación en el laboratorio no le satisfacía del todo. Fue entonces, en 1931, cuando decide iniciar sus estudios de medicina^{3-5,7}.

3. Cochrane, el médico

Una vez iniciados sus estudios en medicina, tuvo que interrumpirlos en dos ocasiones porque se enfrenta a diversas complicaciones¹. La primera vez fue en 1933, a causa de un problema que lo agobiaba (anexaculación), por lo cual decide buscar ayuda, la cual le fue negada por médicos británicos. Esta situación lo llevó al Instituto Kaiser Wilhelm en Berlín, donde Theodor Reik, un brillante alumno de Sigmund Freud, le brinda ayuda. Una vez iniciada la terapia psicoanalítica en Berlín, estallan políticas discriminatorias hacia los judíos que obligan a Reik a huir a Viena y posteriormente a Holanda, a donde Cochrane decide seguirlo para continuar con su tratamiento. Durante este tiempo Cochrane estudia e indaga sobre el psicoanálisis y a la par adquiere gran fluidez en el idioma alemán, un logro que posteriormente le sería de gran ayuda^{2,5-7}.

Archie emprendió algunos estudios complementarios de medicina en Viena y Leiden durante ese tiempo y como estudiante de medicina publicó su primer artículo, titulado "Elie Metchnikoff and his theory of an 'instinct de la mort'", en el International Journal of Psychoanalysis de 1934; contaba para entonces con 25 años de edad. Ese año regresa a Inglaterra para seguir estudiando medicina en el University College Hospital (UCH) en Londres³⁻⁵. Cochrane no observa resultados evidentes con su terapia psicoanalítica, por lo que la cataloga como un fracaso. Cualquiera que fuera la causa, la ineffectividad del psicoanálisis fue un estímulo que hizo que desarrollara un gran interés por los tratamientos efectivos^{4,6,7}.

En 1935, como un estudiante de medicina marchó por las calles de Londres sosteniendo un cartel que decía: "Todos los tratamientos efectivos deben ser gratuitos". Su eslogan contrastaba con los miembros del sindicato, junto a quienes marchaba y cuyas pancartas decían: "Todos los tratamientos deben ser gratuitos." Según él, nadie notó la diferencia^{8,9}.

Cochrane fue una persona con intereses políticos, que lo llevaron a convertirse en un miembro de la Asociación Médica Socialista. En 1936 decide interrumpir por segunda ocasión sus estudios, para servir como voluntario en la Guerra Civil Española, junto con otros colegas de la Asociación. En 1937 su madre Emma fallece en Edimburgo, Escocia; Archibald regresa a Inglaterra para continuar con sus estudios de medicina en agosto de 1937 y se gradúa finalmente el 14 de marzo de 1938^{2,4,5,7}.

4. Cochrane y la Segunda Guerra Mundial

Después de graduarse, Cochrane trabaja en el hospital West London como residente y luego como asistente de investigación en el UCH, hasta el inicio de la Segunda Guerra Mundial, cuando es reclutado por la Royal Army Medical Corps. En 1941 es capturado por los alemanes en Creta, por lo que pasa como prisionero el resto de la guerra en campos de concentración en Salónica (Grecia) y en Hildburghausen y Wittenberg (Alemania)^{1,3-5}.

A pesar de lo difícil que fue vivir como prisionero realiza su primer ensayo clínico, un cuasi-experimento, al que titula: "Enfermedad de Salónica: Mi primer ensayo clínico, el peor y más exitoso"¹⁰. La observación de la que partió Cochrane para desarrollarlo fue la alta incidencia de edema en el tobillo entre los prisioneros, el cual él mismo sufrió y era de origen desconocido. Archie planteó la hipótesis de que la causa del edema era la deficiencia de vitamina B1 (tiamina), situación que tendría como consecuencia el "Beriberi húmedo", por lo que expresó su preocupación a los alemanes, quienes se negaron a proporcionar cualquier tipo de ayuda. Para probar su hipótesis, compró levadura y suplementos de vitamina C en el mercado negro, seleccionó una muestra de 20 prisioneros, que dividió en dos grupos de diez. El primer grupo recibió porciones diarias de levadura, mientras que al otro grupo se le proporcionaron suplementos de vitamina C. Al cabo de 4 días Cochrane observó que al grupo que se había alimentado con levadura había mejorado. El edema había disminuido y los prisioneros se sentían mejor. En contraparte, en el otro grupo no hubo ningún cambio detectable en su estado de salud. Cochrane describió los resultados y los presentó a los alemanes, quienes accedieron a proporcionar levadura a los prisioneros; un acto generoso, ya que la levadura era escasa debido a la guerra^{1-4,6}.

Es notable la cercanía a un verdadero experimento en este estudio; Cochrane indicaría posteriormente que no consideraba su estudio como "aleatorizado", debido a que la asignación de los tratamientos en el campo de prisioneros se había llevado a cabo alternativamente y no por una verdadera asignación al azar^{10,11}. Es curioso cómo, a pesar de que Archie perseguía una hipótesis errónea, el tratamiento funcionó, aunque la muestra era demasiado pequeña y el tiempo de administración de la levadura y de la evaluación de los resultados fue muy corto. La explicación podría ser que la pequeña cantidad de proteínas presentes en la levadura fueron suficientes para elevar las proteínas del plasma y de esta forma se corrigió el desequilibrio de líquidos que llevó al edema; sin embargo, nunca se pudo corroborar la verdadera causa. En forma posterior, Archie reflexionaba sobre "lo sorprendente que un poquito de ciencia y un poco de suerte habían logrado"^{3,10}.

El primer ensayo clínico aleatorizado reconocido por la historia es el relacionado con la estreptomycin y la tuberculosis, en el que participó Bradford Hill en 1947¹². El estudio de Cochrane en condiciones tan difíciles se llevó a cabo en 1941, y si bien la asignación al tratamiento no fue completamente aleatorizada, merece un amplio reconocimiento por los métodos y las circunstancias en que fue realizado⁴.

Mientras se mantenía en el campo de concentración escribió diversos poemas, todos ellos recopilados en un libro titulado: *Poems from Prison*. Estos describen sus sentimientos sobre las terribles condiciones en las que vivía él y

los demás prisioneros en los campamentos^{1,5,13}. En 1945, una vez terminada la guerra y habiendo sido liberado, es reconocido por su servicio como médico durante el conflicto, otorgándosele por el rey Jorge VI la Orden del Imperio Británico^{1,5}.

5. Cochrane, la epidemiología y la investigación

Una vez terminada la guerra, Archie decide especializarse en Medicina Preventiva en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, donde toma el curso de Salud Pública. En este lugar, es donde conoce a Austin Bradford Hill, que sería su profesor de estadística y el primero en mostrar la asociación que existe entre el consumo de cigarrillos y el cáncer de pulmón. Bajo la tutela de Hill, Cochrane profundiza en la metodología de los ensayos clínicos aleatorizados y en el área de la Epidemiología, sin que fuera posible imaginar la enorme influencia que ambos personajes tendrían en la medicina años más tarde^{2-5,7}.

Como una distinción a sus logros académicos y a su creciente interés por la salud pública, recibe en 1947 la beca Rockefeller. De esta forma, Cochrane llega al Instituto Henry Phipps en Filadelfia, E.U.A., donde surgiría un gran interés por el uso de los rayos X para el diagnóstico y pronóstico de la tuberculosis pulmonar. Este interés se convertiría en una verdadera pasión por el estudio del error intra e interobservador en la interpretación de las radiografías^{2-5,7}. Cochrane siempre cuestionó las estrategias de diagnóstico y de investigación médicas existentes y, aunque él no fue el primero en utilizar el término efectividad, los conceptos que ideó mejoraron el marco conceptual de la investigación médica, conduciendo al renacimiento de la medicina clínica⁴.

Bajo la dirección de Charles Fletcher, en el año de 1948, se integró a la Unidad de Investigación de Neumoconiosis, del Consejo de Investigación Médica en el Hospital Llandough, en Cardiff, circunstancia que le permitió investigar sobre los efectos del polvo en los mineros de carbón en la zona del valle de Gales. Entusiasmado con demostrar la relación entre la neumoconiosis y la fibrosis masiva progresiva, inicia el Plan Fach Rhondda, que incorporaba la realización de ensayos clínicos, dándole así un giro total al diseño de estudios epidemiológicos de aquellos tiempos. Finalmente, tras un seguimiento de 20 y 30 años concluyó el estudio, publicando sus resultados en 1974 y 1986 respectivamente^{2,3,5,14}.

Debido a sus esfuerzos, dedicación y alta calidad e innovación en sus estudios, la Escuela Nacional de Medicina de Gales (ahora Facultad de Medicina de la Universidad de Cardiff) le ofrece, en 1960 el puesto de presidente de "David Davies tuberculosis y enfermedades del tórax"²⁻⁵ y pasado un año se le otorga el cargo de Director Honorario de la nueva Unidad de Epidemiología fundada en Cardiff. Esta Unidad, por su innovadora forma de hacer estudios y la credibilidad de sus resultados, ha ido ganando una gran reputación a nivel mundial^{2,3,5,7}.

En 1963 su hermana Helen es internada en un hospital psiquiátrico con el diagnóstico de demencia; sin embargo, Archie, con cierto escepticismo, solicita se exploren otras alternativas explicativas de sus síntomas. Cochrane le solicita a uno de sus amigos, quien era psiquiatra, que examine a

su hermana. Después de una búsqueda exhaustiva se detecta que su trastorno corresponde a una porfiria^{5,15} (grupo de desórdenes metabólicos de la ruta de la biosíntesis del grupo hemo, caracterizados por síntomas neurológicos agudos, lesiones dérmicas o ambas)¹⁶. Conociendo el carácter hereditario de esta enfermedad, Cochrane se hace examinar y se le encuentra el mismo desorden, el cual se documenta que provenía de su abuelo materno². No contento con haberse estudiado a sí mismo, Archibald manda tomar muestras de heces y orina a 153 miembros de su familia^{4,5,15}. Más tarde, Archie atribuye a esta causa un episodio diagnosticado como poliomielitis y que sufrió en 1952, así como su disfunción sexual, la cual, no obstante, no se descarta que haya sido ocasionada por la tuberculosis que contrajo durante la infancia^{4,15}. En 1968 le fue concedido el título honorífico de Comandante del Imperio Británico, por sus servicios en la Escuela Nacional de Medicina de Gales⁴.

6. Cochrane y la efectividad

Desde que era estudiante, Archie manifestó su preocupación por la falta de evidencia en la que se sustentan las intervenciones médicas. Estas inquietudes se reforzaron por las diversas experiencias que vivió a lo largo de su ejercicio como médico. Una de estas experiencias fundamentales ocurrió al atender a pacientes con tuberculosis en diversos campamentos, algunos de ellos inclusive sus amigos. En su intento por curarlos le surgió la pregunta sobre si se tenía evidencia suficiente acerca de si los tratamientos realmente hacían más bien que mal⁵. Muy pronto se hizo escéptico a todos los tratamientos, incluso a los que estaban ampliamente aceptados. Cochrane tenía la firme idea de que ninguna intervención médica debía realizarse a menos de que hubiere evidencia que validara su efectividad. Fue entonces que conceptos como efectividad y eficiencia en la práctica clínica se volverían importantes para él^{5,7}.

Su libro de referencia mundial y obra más influyente, publicada en 1972 con el título "Efectividad y Eficiencia: Reflexiones al azar sobre servicios de salud", fue aceptado con entusiasmo por la comunidad médica y traducido a ocho idiomas. Este libro surge después de que Cochrane dicta una conferencia sobre el Sistema Nacional de Salud Británico en 1971⁵; en su libro expresa sus preocupaciones y críticas a la falta de orientación y evidencia científica, en relación tanto a la efectividad de los tratamientos y el uso adecuado de los recursos (médicos, enfermeras, equipos, etc.)^{4,6,7}. Las ideas de Cochrane tuvieron un claro impacto sobre la administración de los tratamientos a los pacientes. Su propuesta estaba basada en los siguientes principios: efectividad, eficiencia e igualdad, debido a lo cual generó debates y controversias alrededor del mundo. Como resultado de la publicación de este libro, Archie ganó un profundo respeto y admiración por toda una generación de médicos y epidemiólogos, la cual se ha extendido hasta nuestros días^{4,7}.

Como resultado de todo lo anterior, en 1974 inicia la identificación de todos los ensayos clínicos controlados en medicina perinatal en Cardiff, Reino Unido y 2 años después, Iain Chalmers, un médico joven, realiza la primera revisión sistemática (meta-análisis). Como consecuencia de estas iniciativas, la Organización Mundial de la Salud y el Departamento de Salud del Reino Unido deciden financiar



Figura 1 Archie en el jardín de su casa, Ca 1956 ¹⁷.

la Unidad Nacional de Epidemiología Perinatal en Oxford, Reino Unido, y así desarrollar un registro de ensayos clínicos controlados en medicina perinatal^{3,4}.

Archie fue nombrado primer presidente de la Facultad de Medicina de la Comunidad del Colegio Real de Médicos del Reino Unido entre 1972 y 1975^{3,4}. Un año después, expresó sus preocupaciones con respecto a la ausencia de un resumen válido y organizado de todos los ensayos clínicos aleatorizados por cada especialidad o subespecialidad, ya que esto facilitaría a los médicos llegar a conclusiones precisas⁴⁻⁷ (fig. 1).

7. Los últimos años

Cochrane era un amante de la jardinería y en alguna ocasión su jardín ganó el premio de la Royal Horticultural Society. También sentía una cierta debilidad por el rugby, tenis y el squash, así como esquiar y coleccionar arte moderno y esculturas^{1,11,18}. Archie nunca se casó, pero siempre fue muy cercano con su familia y mantuvo una relación muy estrecha con su hermana Helen. Los últimos años de su vida los pasa al lado de su sobrino y esposa, Joe y Maggie, quienes cuidan de él en Somerset, Inglaterra. Finalmente, fallece de cáncer el 18 de junio de 1988, a los 79 años^{1,2}. Un año después de su muerte es publicada su autobiografía "One Man's Medicine", en colaboración con Max Blythe, un amigo cercano,

que trabajó con Archie durante tres años en esta obra^{2,3,5}. Archie legó como herencia £300.000 al Green College con el deseo de que: "...parte de este dinero, debería utilizarse para el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados..."

La Colaboración Cochrane tuvo su desarrollo en respuesta al llamado de Archie a utilizar metódicamente la información científica en la atención de la salud. Sus sugerencias fueron tomadas por el Research and Development Programme del National Health Service del Reino Unido, quien otorgó los fondos para establecer un Centro Cochrane, con los objetivos de colaborar con otras entidades en ese país y en el resto del mundo y llevar a cabo revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos controlados en todas las áreas de la atención a la salud.

En octubre de 1992 fue abierto el Centro Cochrane de Oxford, en el que se expresó el deseo de que hubiera una respuesta internacional de colaboración al citado proyecto. El esbozo de esta idea se presentó en una reunión convocada en marzo de 1993, por la New York Academy of Sciences, encabezada por Kenneth Warren y Frederick Mosteller denominada, "Doing more good than harm: the evaluation of health care interventions". En octubre de 1993 se funda la Colaboración Cochrane, en el marco del que sería el primero de los coloquios anuales Cochrane, al que asisten 77 investigadores clínicos de once países encabezados por Iain Chalmers^{5,11,19,20}.

La misión de la organización fue desde sus inicios, "ayudar a las personas a tomar decisiones bien informadas sobre la atención a la salud mediante la preparación, el desarrollo, la actualización, el acceso y la promoción de las revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones en salud"²¹.

8. Conclusión

Entre las ideas de mayor importancia que Cochrane defendió a lo largo de su vida, se encuentra la de que los ensayos clínicos aleatorizados son la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones en salud, parte de lo que hoy conocemos como Medicina Basada en Evidencia (MBE). Para él, una intervención médica efectiva se considera válida solo si se ha demostrado a través de un ensayo clínico aleatorizado.

La base científica debía ser la regla en la práctica diaria de todos médicos en cualquier parte del mundo; ese era el sueño de Archie. Finalmente, esta idea logró inspirar e influir en la medicina con respecto a la necesidad de llevar a cabo, de forma sistemática, una evaluación apropiada de la información disponible con el propósito de brindar una mejor atención médica. Archibald se esforzó siempre en contribuir al desarrollo de herramientas útiles para realizar investigación en salud de manera cada vez más válida; además de que, con un profundo afán democrático, luchó para que tanto la sociedad como los profesionales de la salud pudieran contar con información efectiva y eficiente en todo momento. Como una extensión de sus ideas, la Colaboración Cochrane, actualmente presente en 130 países y con alrededor de 37,000 colaboradores, ha resultado ser un vehículo

de extraordinario valor para impulsar de manera decisiva la práctica de una medicina cada vez más con un carácter científico, integrando de este modo la experiencia clínica acumulada, los valores y preferencias de los pacientes y la ciencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Elwood, P.C. "Obituary to Professor Archie Leman Cochrane". MRC News. pp. 36-37. Disponible en: http://www.cardiff.ac.uk/insrv/resources/solar/bmj_alc_obituary.pdf
2. Gerris J. The legacy of Archibald Cochrane: from authority based towards evidence based medicine. *Facts Views Vis Obgyn.* 2011;34:233-7.
3. Robbins RA. Profiles in medical courage: evidence-based medicine and Archie Cochrane. *Southwest J Pulmon Crit Care.* 2012;5:65-73.
4. Stavrou A, Challoumas D, Dimitrakakis G. Archibald Cochrane (1909-1988): the father of evidence-based medicine. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:121-4.
5. Chalmers I. Archie Cochrane (1909-1988). *J R Soc Med.* 2008;101:41-4.
6. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:982-8.
7. Hill GB. Archie Cochrane and his legacy: An internal challenge to physicians' autonomy? *J Clin Epidemiol.* 2000;53:1189-92.
8. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1973.
9. Cochrane AL, Blythe M. One Man's Medicine: An autobiography of Professor Archie Cochrane. London: The British Medical Society; 1989.
10. Cochrane AL. Sickness in Salonika: my first, worst and most successful clinical trial. *Br Med J.* 1984;289:1726-7.
11. Bucci R, Colamesta V, La Torre G. Archie's beautiful adventure. *Epidemiol Biostat Public Health.* 2014;11, e9950-1 - e 9950 6.
12. Demirdjian G. Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104:52-61.
13. Cochrane AL. Poems from prison. *Chepstow: C P Healey;* 1974.
14. Cochrane AL, Cox JG, Jarman TF. Pulmonary tuberculosis in the Rhondda Fach an interim report of a survey of a mining community. *Br Med J.* 1952;2:843-53.
15. Smith GD. Randomised by (your) god: robust inference from an observational study design. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60:382-8.
16. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. *Lancet.* 2010;375:924-37.
17. Hugh T. Medical research in the Rhondda valleys. *Postgrad Med J.* 1999;75:257-9.
18. Cochrane AL. Obituary. *BMJ.* 1998;297:63.
19. Cochrane (Fecha de acceso: 12-12-2016). Disponible en: <http://www.cochrane.org/>
20. Faba G, Sánchez M. La colaboración Cochrane en México. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 2001;46:130-6.
21. the Cochrane Collaboration Volmink J, Siegfried N, Robertson K, Gülmezoglu AM. Research synthesis and dissemination as a bridge to knowledge management. *Bull World Health Organ.* 2004;82:778-83.