

Cirujanos militares artífices de la cirugía cardíaca, al margen de su actividad castrense

Revuelta-Soba JM.¹*Sanid. mil.* 2022; 78 (4): 281-284, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La cirugía cardíaca surgió como especialidad quirúrgica a mediados del siglo XX, gracias a la incorporación de la máquina de corazón-pulmón por John Gibbon y la empresa IBM en Filadelfia (EE. UU.). Esto permitió realizar intervenciones a corazón abierto en la mayoría de países desarrollados. Décadas antes, algunos cirujanos trataron de curar a sus pacientes con ingeniosas operaciones a corazón cerrado. Durante la II Guerra Mundial, varios cirujanos militares desempeñaron un papel decisivo en el desarrollo de esta moderna cirugía, incorporando ingeniosas técnicas quirúrgicas para salvar a numerosos soldados heridos en el frente de batalla, entre ellos destacan Dwight E. Harken y C. Walton Lillehei, considerados «padres de la cirugía cardíaca». Importantes logros surgieron de estos pioneros, al margen de su actividad castrense, como las unidades de cuidados intensivos, las primeras valvuloplastias mitrales y prótesis valvulares cardíacas, los marcapasos implantables, o la utilización de la hipotermia moderada en las operaciones a corazón abierto. Las importantes aportaciones de estos admirables cirujanos, constituyeron los ladrillos con los que se construyó la cirugía cardíaca moderna.

PALABRAS CLAVE: sanidad militar, cirugía cardíaca, valvuloplastia, prótesis mecánica cardíaca, marcapasos cardíaco.

Military surgeons who created cardiac surgery, regardless of their military activity

SUMMARY

In the mid-twentieth century, cardiac surgery emerged thanks to John Gibbon & IBM Company heart-lung machine incorporation in Philadelphia, USA, allowing open heart surgery to be carry out, which was soon possible in most developing countries. However, a few years before, some surgeons tried to cure their patients with ingenious closed-heart surgical techniques. During World War II, several military surgeons landed a decisive role in the development of this surgery by incorporating some surgical techniques that saved the life of numerous soldiers on the battlefield, among them Dwight E. Harken and C. Walton Lillehei, worldwide considered «fathers of cardiac surgery». Several important achievements emerged later, from these pioneers, regardless of their military activity, such as the intensive care units, the first mitral valvuloplasties and mechanical artificial heart valves, the implantable cardiac pacemakers, or the use of moderate hypothermia in open heart surgery. The important contributions of these admirable surgeons constituted the building blocks on which modern cardiac surgery was built.

KEYWORDS: Health Medical Corps, cardiac surgery, valvuloplasty, mechanical heart valve, cardiac pacemaker.

INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX, la cirugía europea contaba con un indiscutible referente, el profesor Theodor Billroth (1829-1894), prestigioso cirujano prusiano y catedrático en la Universidad de Viena. Como ocurría con Aristóteles en la Antigua Grecia, nadie osaba contradecir las afirmaciones del padre de la cirugía digestiva, como al declarar: «Cualquier cirujano que desee pre-

servar el respeto de sus colegas, nunca debería atentar suturar el corazón»^{1,2}. Con esta contundente afirmación, Billroth detuvo los escasos intentos de algunos intrépidos cirujanos de la época. En este sentido, Stephen Paget mencionaba en su conocido libro *Surgery of the Chest*: «Ninguna nueva técnica o descubrimiento pueden superar las dificultades naturales que ofrece una laceración cardíaca»³.

Para asombro de muchos, el día 9 de septiembre de 1896, Ludwig Wilhelm Rehn (1849-1930) de la Universidad de Fráncfort, intervino con éxito a un jardinero de 22 años que había recibido una puñalada en el ventrículo derecho. Rehn sirvió como cirujano general en la guerra franco-prusiana de 1870-71, y posteriormente en la I Guerra Mundial. Este destacado cirujano alemán intervino 124 roturas cardíacas, la mayoría en soldados, con 40 % de supervivencias, resultados muy satisfactorios en aquellos años de tan escasos recursos técnicos^{4,5}. Estas primitivas operaciones abrieron las puertas a la cirugía cardíaca, una nueva especialidad quirúrgica.

¹ Universidad de Cantabria. División de Ciencia e Ingeniería de los Materiales – LADICIM. Santander

Dirección para correspondencia: Dr. José Manuel Revuelta Soba. ETS Ing. de Caminos, Canales y Puertos. LADICIM. Universidad de Cantabria. Av. Los Castros 44. 39005 Santander. revueljm@unican.es

Recibido: 6 de octubre de 2022

Aceptado: 3 de noviembre de 2022

doi: 0.4321/S1887-857120220004000014

INICIOS DE LA CIRUGÍA CARDIACA

Elliot Carr Cutler (1888-1947)

El teniente coronel Elliot C. Cutler del US Army Medical Corps, y posterior jefe de cirugía torácica del Peter Bent Brigham Hospital (Boston, EE. UU.) y catedrático de la Universidad de Harvard, introdujo la primera técnica de valvulotomía mitral a corazón cerrado⁶. El día 20 de mayo de 1923, realizó la primera valvulotomía mitral con éxito a una niña de 12 años, diagnosticada de estenosis mitral severa. En esta operación a corazón cerrado utilizó un instrumento quirúrgico de su invención -valvulotomo de Cutler- que introdujo por la punta del ventrículo izquierdo hasta el plano valvular, donde accionaba su dispositivo cortante. Cuando la paciente falleció 4½ años más tarde, la autopsia demostró que la válvula mitral había sido adecuadamente corregida. Cutler intervino otros cuatro pacientes que fallecieron por regurgitación mitral severa, a las pocas horas o días del periodo postoperatorio⁵⁻⁷. A finales de la década de 1920, Cutler abandonó definitivamente esta técnica, desanimado por estos insatisfactorios resultados. Su compañero en Boston, Dwight E. Harken que le admiraba por sus conocimientos, experiencia y capacidad técnica, escribió entonces: «Elliot Cutler es el último hombre en saberlo todo»⁵.

Otros insignes cirujanos militares europeos y norteamericanos destacaron en los hospitales de campaña durante la devastadora II Guerra Mundial (1939-1945), salvando la vida de numerosos soldados.

El respetado cirujano inglés, Mr. Arthur Tudor Edwards (1890-1946), jefe de cirugía torácica en Londres -Westminster Hospital, Brompton Hospital-, fue propuesto como consejero del Department of Health por la Royal Army, Royal Navy y Royal Air Force, con el objetivo de organizar la cirugía torácica en el frente de batalla. Mr. Edwards eligió como jefe de cirugía del European Theatre of Operations a Paul Ramsey Hawley (1891-1995), general de brigada del US Army Medical Corps y catedrático de la Universidad de Harvard. Tras asumir este alto cargo, el general Hawley contactó con su compañero en Boston, el teniente coronel Elliot Carr Cutler, encargándole la dirección de la cirugía torácica del 160th General Hospital de Cirencester, ciudad ubicada a unos 150 km de Londres.

Dwight Emary Harken (1910-1993)

Elliot C. Cutler decidió nombrar al coronel médico Dwight E. Harken como director del 15th Thoracic Center de Quonset Huts (Cirencester), formado en la Universidad de Harvard, quien se encontraba en Londres, ampliando su especialidad con Mr. Tudor Edwards. Pronto destacó por su excelente organización de la cirugía torácica, así como por su innovadora técnica de extracción de proyectiles y fragmentos de metralla del interior del corazón y estructuras vecinas (pericardio, grandes vasos y mediastino), introduciendo el dedo índice a través de las orejuelas; utilizaba un aparato perfusor de sangre con capacidad de infundir gran volumen de sangre en pocos minutos, según la pérdida de la volemia. Con esta técnica a corazón cerrado intervino a 134 soldados, sin mortalidad⁸.

En aquellos años, estos resultados quirúrgicos sorprendían, especialmente a algunos incrédulos, por lo que Harken comentó que estas operaciones gozaron de credibilidad, gracias a su buen fotógrafo e ilustrador Walt Disney -joven que había realizado sus primeras películas de dibujos animados (Mickey Mouse, Pluto, Goofy y Pato Donald)-⁵. Asimismo, resultó sustancial el respeto incondicional que sentía por Harken, el general de brigada Elliot Roosevelt de la Signal Corp US Army Air Force -hijo de Theodore Roosevelt, 26.º presidente de los Estados Unidos- quien le propuso para que fuera condecorado con la Legion of Merit que la US Army, Marine Corps, Air Force, y Space Force conceden a sus más destacados generales o coroneles. Años más tarde, estas intervenciones urgentes fueron realizadas con éxito por otros cirujanos cardíacos durante la guerra de Vietnam⁹.

Al acabar la II Guerra Mundial, al margen de su actividad castrense, Dwight Harken puso en marcha en Boston, un programa quirúrgico para el tratamiento de la estenosis mitral a corazón cerrado. El día 22 de marzo de 1947, utilizando el valvulotomo de Cutler modificado, intervino a un hombre de 26 años en Peter Bent Brigham Hospital, pero falleció a las 24 horas de la operación. Un año más tarde, operó a otro paciente de 27 años, en esa ocasión dilató digitalmente la válvula mitral estenosada, mediante el abordaje a través de la orejuela izquierda. Esta técnica de comisurotomía mitral cerrada la utilizó en 10 pacientes (6 fallecieron) y, meses más tarde, en otros 15 enfermos (1 fallecimiento)^{5,10}. Diversos cirujanos cardíacos utilizaron esta comisurotomía mitral cerrada en Europa (Lord Russell Brock) y en Estados Unidos (Horace Smithy, Charles Bailey).

Hasta los años 70, esta operación quirúrgica siguió vigente en el mundo, en parte, gracias a un novedoso y eficaz dilatador valvular, diseñado por Andrew Logan en Edinburgo (1954), y meses más tarde modificado por Oswald S. Tubbs en Londres. El Dr. Tubbs incorporó un sistema de tornillo a este instrumento para poder controlar la dilatación valvular, previniendo la rotura de los velos, causa de la mayoría de las muertes operatorias. Refiriéndose a esta ingeniosa modificación del dilatador mitral -valvulotomo de Tubbs-, con su fino humor inglés, Tubbs decía: «Este pequeño tornillo es mi contribución a la cirugía cardíaca; nunca en este campo, un cirujano ha llegado a ser tan famoso por tan poco»⁵.

Las unidades de cuidados intensivos fueron una creación de Dwight Harken, instalándose la primera en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston en 1951; pronto se extendieron por el mundo, consiguiendo mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes operados.

Desde la década de 1930, diversos cirujanos e ingenieros trataban de construir un aparato que supliera las funciones del corazón y los pulmones que permitiera realizar operaciones intracardíacas -máquina de corazón-pulmón-. Entre ellos, destacó John H. Gibbon, Jr. (1903-1973) quien, desde 1934 a 1942 trabajó en el diseño de dicha máquina. Esta investigación debió interrumpirse durante la II Guerra Mundial. Al finalizar la guerra, Gibbon regresó a su hospital Jefferson Medical College en Filadelfia (EE. UU.), donde contactó con la empresa IBM de Nueva York que asignó varios ingenieros, que se unieron a él para el desarrollo de dicha máquina de circulación extracorpórea. Meses más tarde, IBM Endicott Research Laboratory logró construir un prototipo de la que sería la primera máquina de corazón-pulmón^{4,5,11}.

Después de varios meses de investigación en animales de experimentación, el día 6 de mayo de 1953, John H. Gibbon llevó a cabo la primera cirugía a corazón abierto con circulación extracorpórea realizada con éxito en el mundo^{4,5}, cerrando una amplia comunicación interauricular en una joven de 18 años.

En mayo de 1960, Dwight E. Harken realizó la primera sustitución de una válvula aórtica de un paciente con éxito, utilizando una prótesis artificial de bola de su invención -prótesis mecánica aórtica de Harken-Soroff-. Esta prótesis mecánica contenía una estructura metálica de acero inoxidable con forma de jaula, en la que se alojaba una bola de plástico (Lucile) como mecanismo de apertura-cierre al flujo sanguíneo. Se empleó la hipotermia moderada (26 y el enfriamiento tópico del corazón con suero a 4°C, método ideado por este brillante cirujano cardiaco. Un mes más tarde, con esta misma prótesis intervino a otro paciente que sobrevivió 22 años tras la cirugía¹².

Clearance Walton Lillehei (1918-1999)

C. Walton Lillehei se formó en la prestigiosa University of Minnesota Medical School, en Minneapolis (EE. UU.), su ciudad natal. Durante la II Guerra Mundial, sirvió como comandante y, más tarde, como coronel médico de la 33rd Field MASH Unit, US Army Medical Corps, participando en la Operación Shingle con el desembarco de Anzio (Italia) y en el norte de África contra el general Erwin Rommel. Al acabar la guerra, como teniente coronel médico, recibió prestigiosas condecoraciones, como European Theatre Ribbon -Five battle stars-, Bronze Arrowhead Award y Bronze Star Medal⁵.

Considerado uno de los padres de la cirugía cardiaca, Lillehei fue un innovador y brillante cirujano, al margen de su actividad militar, contribuyendo de manera muy importante en la creación de esta especialidad quirúrgica moderna. Su destacado prestigio internacional tuvo una influencia indudable en el desarrollo de esta rama de la cirugía. Tras años de ardua investigación experimental con animales, consiguió llevar a cabo, con éxito, la primera corrección de una comunicación interventricular congénita a un niño de 3 años de edad, utilizando como soporte corazón-pulmón al padre del pequeño. Esta innovadora intervención de cirugía cardiaca con circulación cruzada, realizada el 13 de mayo de 1955, tuvo una gran repercusión mundial, al no disponerse entonces de una máquina de circulación extracorpórea segura^{13,14}. Algunos colegas de la época aducían que «esa operación podía causar un 200 % de mortalidad (el enfermo y su familiar donante)». Sin embargo, Lillehei no se dejó influir por estas críticas, llegando a intervenir a 45 pacientes con circulación cruzada, de los que 28 superaron la operación; todos los familiares, participantes como soporte cardio-pulmonar, sobrevivieron sin secuelas. La circulación cruzada no fue la causa de muerte en ningún caso.

Tras las primeras operaciones utilizando la máquina de circulación extracorpórea (CEC), desarrollada por Gibbon – IBM, Lillehei comenzó un exitoso programa de cirugía cardiaca a corazón abierto en Minnesota, empleando un oxigenador de burbujas de material plástico que diseñó con Richard DeWall -oxigenador DeWall-Lillehei- (1955). Este oxigenador desechable pronto se popularizó, al no precisar de los continuos cuidados de limpieza y desinfección del oxigenador de discos metálicos Kay-Cross, entonces disponible¹⁴. En 1956, Walton Lillehei había

realizado 112 operaciones a corazón abierto con su oxigenador de burbujas, entre ellas correcciones de cardiopatías congénitas -comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, canal AV-, con resultados muy satisfactorios¹⁵. En una década reportó que habían operado en su hospital de Minnesota 2.500 pacientes con resultados postoperatorios muy buenos, empleando el enfriamiento tópico para proteger el corazón. A finales de la década de 1970, Lillehei introdujo la técnica de CEC con hipotermia moderada que se sigue utilizando en todo el mundo¹⁶.

Tras la corrección completa de una tetralogía de Fallot, en una niña de 3 años, Lillehei observó que se había producido un bloqueo AV completo iatrogénico, por lo que suturó un cable epicárdico en el ventrículo derecho conectado a un marcapasos externo. Esta técnica original la empleó, con éxito, en otros 17 pacientes que desarrollaron un bloqueo AV completo tras la cirugía. Su relación profesional con el ingeniero electrónico Earl Bakken, responsable de los aparatos electrónicos del University of Minnesota Medical Center, posteriormente fundador de la compañía Medtronic Inc. (1958), hizo posible que Lillehei utilizara el primer marcapasos totalmente implantable fabricado por esta exitosa compañía norteamericana, una de las más importantes empresas biomédicas en la actualidad^{5,17}.

En 1970 se introdujo el carbón pirolítico en la fabricación de las prótesis valvulares cardíacas, apareciendo la prótesis mecánica Lillehei-Kaster. Esta prótesis de disco pivotante con apertura de 80°, inventada por Walton Lillehei, con anillo de titanio, fue modificada más tarde, denominada -prótesis Omnicarbon Lillehei-Kaster (1978). La verdadera revolución en las prótesis mecánicas modernas llegó de la mano de Lillehei, quien introdujo el concepto de prótesis bivalva -doble disco de carbón pirolítico-. El carbón pirolítico es un material muy resistente, que reduce la incidencia de trombosis protésica, descubierto por el ingeniero Jack Bokros de la empresa General Atomic -posterior CarboMedics Incorporated- de Austin (Texas, EE. UU.). De esta ingeniosa idea de Walton Lillehei surgió la universalmente conocida prótesis mecánica bivalva St. Jude Medical y otros modelos similares fabricados por diversas empresas^{5,12}.

Los importantes logros científicos y técnicos desarrollados por Dwight E. Harken y C. Walton Lillehei, no solo contribuyeron al nacimiento, desarrollo y difusión de la cirugía cardiaca moderna, sino que con sus operaciones salvaron la vida de muchos pacientes con enfermedad cardiovascular, avocados a la muerte en aquellos años, de tan limitados conocimientos y tecnología quirúrgica. Por todo ello, estos extraordinarios cirujanos militares son considerados «padres de la cirugía cardiaca». Otros ilustres miembros de la sanidad militar siguieron su ejemplo, aportando importantes avances científicos y técnicos a la cirugía cardiaca, al margen de su actividad castrense.

Willis John Potts (1895-1968), coronel de la US Navy Medical Corps –25th Evacuation Hospital– Southwest Pacific. Acabada la II Guerra Mundial, estableció el primer programa de cirugía cardiaca pediátrica en el Children's Memorial Hospital de Chicago. En 1946, comenzó un programa de corrección del «síndrome de los niños azules», mediante la creación de un cortocircuito aorto-pulmonar -operación de Potts-, utilizada en diversas cardiopatías congénitas cianóticas con excelentes resultados^{5,18-21}.

Geoffrey Hubert Wooler (1911-2010), teniente coronel médico de la 70th General Hospital – Royal Army Medical

Corps en el norte de África, ya fuera de su actividad militar, fué nombrado jefe de cirugía cardiotorácica de Leeds General Infirmary, pionero en la reparación de la válvula mitral -operación de Wooler- (1957), mediante la plicatura de las comisuras de la válvula, que ha sido utilizada durante varias décadas con éxito^{5,21}.

Ian Aird (1905-1962), teniente coronel de la Royal Army Medical Corps, principalmente en el norte de África y, posteriormente a su vida castrense, como jefe de cirugía cardiotorácica en Hammersmith Hospital – Royal Edinburgh Hospital for Sick Children, desarrolló un programa de cirugía (1953) de los aneurismas aórticos con circulación asistida^{5,22}.

REFLEXIONES FINALES

En los últimos 70 años, la cirugía cardíaca se ha desarrollado de manera sorprendente, gracias a la incorporación de importantes avances tecnológicos y farmacológicos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, primera causa de muerte en el mundo. Sin embargo, a finales del siglo XIX, destacados cirujanos trataban de reparar las heridas del entonces «intocable» corazón. Pronto se demostró, una vez más, cómo las sentencias dogmáticas no tardan en ser demolidas por la razón y el conocimiento. Los primeros intentos con técnicas a corazón cerrado para corregir la estenosis mitral reumática -enfermedad muy prevalente en el siglo XX- estimularon la investigación científica y tecnológica que fructificó con la incorporación de la primera máquina de corazón-pulmón (1953), abriendo las puertas a una amplísima gama de operaciones a corazón abierto con circulación extracorpórea.

Sin embargo, la II Guerra Mundial fue determinante para que algunos brillantes cirujanos militares, fundamentalmente norteamericanos y europeos, al margen de su actividad castrense, fueran los pioneros en la organización, desarrollo e incorporación de nuevas tecnologías que permitieron el origen de una nueva especialidad quirúrgica, la cirugía cardíaca. Aportaron conocimientos, técnicas quirúrgicas y avances médicos, no estrictamente quirúrgicos, que hicieron avanzar la medicina, como las unidades de cuidados intensivos, la utilización de la hipotermia moderada y la hemodilución en las operaciones cardíacas, el tratamiento de las arritmias cardíacas con marcapasos de demanda, tratamiento de las valvulopatías o el concepto de asistencia circulatoria en pacientes con shock cardiogénico. Sin duda, las importantes aportaciones científicas y técnicas de estos brillantes cirujanos, constituyeron los ladrillos con los que se construyó la cirugía cardíaca moderna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson RG. Billroth and Cardiac Surgery. *Lancet* 1963;2:250.
2. Lyons, Albert S., Petrucelli, Joseph. In: *Medicine. An Illustrated History*. Harry N. Abrams Incorporated. New York, 1978.
3. Paget S. In: *Surgery of the Chest*. London, John Wright, 1896. P. 121.
4. Johnson SL. *The history of Cardiac Surgery 1896-1955*. Ed. The Johns Hopkins Press. Baltimore and London. 1970. ISBN: 0 818 1056 6.
5. Westaby S. *Landmarks in Cardiac Surgery*. Ed. ISIS Medical Media. Oxford, 1997. ISBN: 1 899066 54 3.
6. Cutler EC, Levine SA. Cardiomy and valvulotomy for mitral stenosis. Experimental observations and clinical notes concerning an operated case with recovery. *Boston Med Surg J* 1923;188: 1023-1027.
7. Cutler EC, Levine SA, Beck CS. The surgical treatment of mitral stenosis: experimental clinical studies. *Arch Surg* 1924;9: 691-821.
8. Harken DE. Foreign bodies in, an in relation to, thoracic blood vessels and heart. I. Techniques for approaching and removing foreign bodies from chambers of heart. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1946;83: 117-25.
9. Gielchinsky I, McNamara JJ. Cardiac wound at a military evacuation hospital in Vietnam. A review of one year's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60: 603-606.
10. Harken DE, Ellis LB, Ware PF, Norman LR. The surgical treatment of mitral stenosis: I. Valvuloplasty. *New Engl J Med* 1948;239: 804.
11. Gibbon Jr. JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171-185 (1954).
12. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves. 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 2003;76: S2230-S2239.
13. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RKL. The result of direct vision closure of ventricular septal defect s in 8 patients by means of controlled cross circulation. *Surg Gynec Obst* 1955;101: 447.
14. Lillehei CW, DeWall RA, Read RC, Warden HE, Varco RL. Direct vision intracardiac surgery in man using a simple, disposable artificial oxygenator. *Dis Chest* 1956;29: 1-8.
15. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Varco RL. The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. *Surgery* 1955; 38:11-39.
16. Lillehei WC, Varco RL, Ferlic RM, Sellers RD. Results in the first 2,500 patients undergoing open-heart surgery at the University of Minnesota Medical Center. *Surgery* 1967;62: 819-32.
17. Lillehei WC, Gott VL, Hodges PC, Long DM, Bakken EE. Transistor pacemaker for treatment of complete atrioventricular dissociation. *JAMA* 1960;172: 76-80.
18. Potts WJ, Riker WI, DuBord R, Andrews CE. Maintenance of life by homologous lung and mechanical circulation. *Surgery* 31:151 (1952).
19. Baffes TG, Willis J. Potts: his contributions to cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg*. 1987 Jul;44(1):92-6. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62371-5.
20. R. Grady R, Eghtesady P. Potts Shunt and Pediatric Pulmonary Hypertension: What We Have Learned. *Ann Thorac Surg* 2016 doi:10.1016/j.athoracsurg.2015.08.068.
21. Wooler GH, Nixon PGF, Grimshaw VA, Watson DA. Experiences with the repair of the mitral in mitral incompetence. *Thorax* 1962;17(1):49-57. doi: 10.1136/thx.17.1.49.
22. Aird I, Melrose DG, Cleland WP, Lynn RB. Assisted circulation by pump-oxygenator during operative dilatation of the aortic valve in man. *Br Med J* 1954; 1:1284. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4874.1284>.